

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vancomicina Sandoz 500 mg polvere per soluzione per infusione
Vancomicina Sandoz 1000 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vancomicina Sandoz 500 mg polvere per soluzione per infusione
Ogni flacone contiene 500 mg di vancomicina (cloridrato), equivalenti a 500.000 UI.

Vancomicina Sandoz 1000 mg polvere per soluzione per infusione
Ogni flacone contiene 1000 mg di vancomicina (cloridrato), equivalenti a 1.000.000 UI.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.
Polvere di colore bianco o bianco-avorio.

Dopo la ricostituzione si ottiene una soluzione con un pH pari a circa 3.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vancomicina soluzione per infusione, usata per via endovenosa, è indicata nella terapia delle infezioni gravi e potenzialmente letali sostenute da microrganismi sensibili Gram-positivi che non possono essere trattate con altri prodotti medicinali antimicrobici meno tossici, come penicilline e cefalosporine, oppure che non hanno risposto a tali trattamenti.

L'uso di vancomicina deve essere riservato ai casi in cui esiste un'indicazione specifica, al fine di minimizzare la possibilità di insorgenza di resistenza.

Vancomicina è utile nel trattamento delle seguenti infezioni gravi sostenute da microrganismi sensibili (vedere il paragrafo 5.1):

- endocarditi
- infezioni delle ossa (osteomielite)
- polmonite
- infezioni dei tessuti molli.

L'endocardite causata da enterococchi, *Streptococcus viridans* o *Streptococcus bovis* deve essere trattata con una combinazione di vancomicina e un aminoglicoside.

Vancomicina può essere utilizzata nella profilassi perioperatoria contro le endocarditi batteriche, nei pazienti ad alto rischio di sviluppare endocardite batterica sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore (per esempio procedure cardiache e vascolari etc) i quali non possono ricevere un antibiotico beta-lattamico adatto.

Si raccomanda di tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Vancomicina polvere per soluzione per infusione deve essere somministrato per via endovenosa. Ogni dose deve essere somministrata a una velocità non superiore a 10 mg/min o nell'arco di un periodo di tempo di almeno 60 minuti (quale dei due è maggiore).

La dose deve essere aggiustata individualmente in base al peso, all'età e alla funzionalità renale.

Sono raccomandati i seguenti regimi di dosaggio

Pazienti con funzionalità renale normale

Adulti e adolescenti sopra i 12 anni di età

La dose giornaliera raccomandata per via endovenosa è 2000 mg, suddivisa in dosi da 500 mg ogni 6 ore o da 1000 mg ogni 12 ore.

Per l'endocardite batterica il regime generalmente accettato è 1000 mg di vancomicina per via endovenosa ogni 12 ore per 4 settimane, in monoterapia o in combinazione con altri antibiotici (gentamicina più rifampicina, gentamicina, streptomina). L'endocardite enterococcica va trattata per 6 settimane con vancomicina in associazione con un aminoglicoside, secondo le raccomandazioni nazionali.

Profilassi peri-operatoria contro le endocarditi batteriche: Gli adulti ricevono 1000 mg di vancomicina per via endovenosa prima dell'intervento chirurgico (prima dell'induzione di anestesia) e, in funzione del tempo e del tipo di intervento chirurgico, può essere somministrato un dosaggio di 1000 mg di vancomicina per via endovenosa 12 ore dopo l'intervento.

Bambini da un mese a 12 anni di età:

La dose raccomandata per via endovenosa è 10 mg/kg ogni 6 ore o 20 mg/kg ogni 12 ore.

Lattanti e neonati:

La dose iniziale raccomandata è 15 mg/kg, seguita da 10 mg/kg ogni 12 ore durante la prima settimana di vita e in seguito ogni 8 ore fino a un mese di età. Si raccomanda l'attento monitoraggio delle concentrazioni sieriche di vancomicina (vedere di seguito).

Pazienti anziani:

A causa della riduzione della funzionalità renale correlata all'età, possono essere necessarie dosi di mantenimento inferiori.

Pazienti obesi:

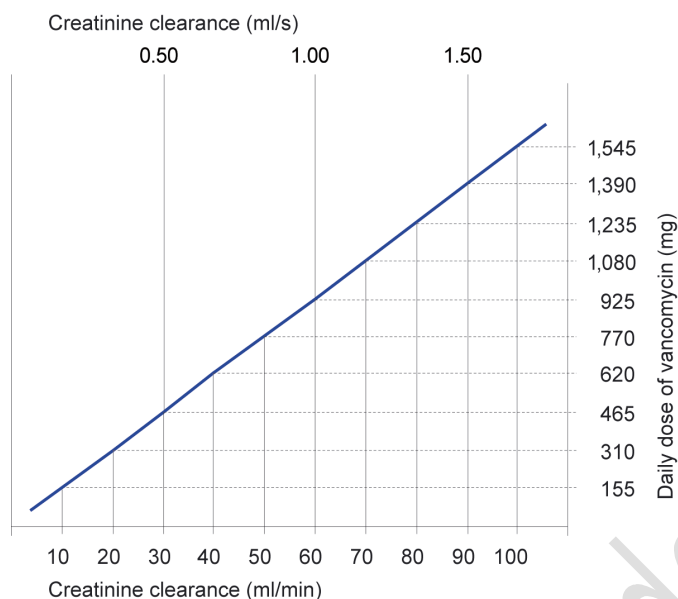
Può essere necessario modificare le dosi giornaliere abituali.

Pazienti con insufficienza epatica:

Non vi è alcuna prova che la dose deve essere ridotta nei pazienti con insufficienza epatica.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale:

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale la dose deve essere aggiustata e il nomogramma seguente potrà servire da guida. Si raccomanda un attento monitoraggio delle concentrazioni sieriche di vancomicina (vedere di seguito).



Dosing nomogram for adults with impaired renal function

Nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata la dose iniziale non deve essere inferiore a 15 mg/kg. Nei pazienti con insufficienza renale grave è preferibile somministrare una dose di mantenimento compresa tra 250 mg e 1000 mg a distanza di diversi giorni, piuttosto che somministrare quotidianamente dosi inferiori.

I pazienti con *anuria* (senza praticamente alcuna funzionalità renale) devono ricevere una dose di 15 mg/kg di peso corporeo fino a quando non si raggiunge la concentrazione sierica terapeutica. Le dosi di mantenimento sono 1,9 mg/kg di peso corporeo ogni 24 ore. Al fine di agevolare la procedura, i pazienti adulti con forte compromissione della funzionalità renale possono ricevere una dose di mantenimento di 250-1000 mg a intervalli di diversi giorni, al posto di una dose giornaliera.

Posologia in caso di emodialisi

Per i pazienti senza alcuna funzionalità renale, anche quelli regolarmente sottoposti a emodialisi, è anche possibile adottare il dosaggio seguente:

dosaggio di saturazione di 1000 mg, dose di mantenimento 1000 mg ogni 7-10 giorni.

Se nell'emodialisi vengono utilizzate membrane di polisulfone (dialisi ad alto flusso), l'emivita di vancomicina è ridotta. Nei pazienti sottoposti regolarmente a emodialisi potrebbe essere necessaria un'ulteriore dose di mantenimento.

Monitoraggio delle concentrazioni sieriche di vancomicina

La concentrazione sierica di vancomicina deve essere monitorata il secondo giorno di trattamento, subito prima della somministrazione della dose successiva, e un'ora dopo l'infusione. I livelli ematici terapeutici di vancomicina devono essere compresi tra 30 e 40 mg/l (massimo 50 mg/l) un'ora dopo la fine della infusione e il livello minimo (poco prima della somministrazione successiva) deve essere compreso tra 5 e 10 mg/l.

Di norma le concentrazioni devono essere monitorate due o tre volte la settimana.

Modo di somministrazione

Vancomicina per via parenterale deve essere somministrata solo come infusione endovenosa lenta (non oltre 10 mg/min nell'arco di almeno 60 minuti) sufficientemente diluita (almeno 100 ml per 500 mg o almeno 200 ml per 1000 mg).

I pazienti che necessitano di restrizione idrica possono ricevere una soluzione di 500 mg/50 ml o di 1000 mg/100 ml. Con queste concentrazioni più elevate può tuttavia aumentare il rischio di effetti indesiderati correlati all'infusione.

Per le informazioni relative alla preparazione della soluzione, fare riferimento al paragrafo 6.6.

Durata del trattamento

La durata del trattamento dipende dalla gravità dell'infezione e dal suo decorso clinico e batteriologico.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a vancomicina .

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

In presenza di anuria acuta o danno cocleare, vancomicina deve essere utilizzata solo quando assolutamente necessario e se non sono disponibili altre alternative più sicure.

Nel caso di gravi reazioni di ipersensibilità acuta (per esempio anafilassi), il trattamento con vancomicina deve essere immediatamente sospeso e devono essere avviate le consuete misure di emergenza adeguate (per esempio antistaminici, corticosteroidi e, se necessario, la respirazione artificiale).

La somministrazione rapida in bolo (per esempio nell'arco di diversi minuti) può essere associata a ipotensione grave (inclusi shock e, raramente, arresto cardiaco), reazioni 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 (da 2,5 a 5,0 g/l) a una velocità non superiore a 10 mg/min e per un periodo non inferiore a 60 minuti, per evitare le reazioni tipicamente correlate a un'infusione rapida. L'interruzione dell'infusione si traduce in genere nell'immediata cessazione di queste reazioni.

Vancomicina deve essere somministrata solo per via endovenosa, a causa del rischio di necrosi. Il rischio di irritazione venosa si minimizza somministrando vancomicina in forma di infusione diluita e cambiando il sito di iniezione.

La somministrazione di vancomicina mediante iniezione intraperitoneale durante la dialisi peritoneale continua ambulatoriale è stata associata a una sindrome di peritonite chimica.

Nefrotossicità: vancomicina deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza renale, poiché in presenza di elevate concentrazioni ematiche prolungate la possibilità di sviluppare effetti tossici è molto più elevata. Nel trattamento di questi pazienti e in quelli che ricevono un trattamento concomitante con altri principi attivi nefrotossici (come gli aminoglicosidi) devono essere effettuate analisi periodiche della funzionalità renale e devono essere rispettati gli appropriati regimi di dosaggio, al fine di ridurre al minimo il rischio di nefrotossicità (vedere paragrafo 4.2).

Ototossicità: nei pazienti con sordità precedente, in quelli che hanno ricevuto dosi eccessive per via endovenosa o in quelli che ricevono un trattamento concomitante con un altro principio attivo ototossico, come un aminoglicoside, è stata riportata ototossicità, che può essere transitoria o permanente (vedere paragrafo 4.8). La sordità può essere preceduta da tinnito. L'esperienza con altri antibiotici suggerisce che la sordità possa essere progressiva, nonostante l'interruzione del trattamento. Per ridurre il rischio di ototossicità è necessario determinare periodicamente i livelli ematici e si raccomanda inoltre la verifica periodica della funzionalità uditiva.

Precauzioni

Vancomicina è molto irritante per i tessuti e, se iniettata per via intramuscolare, provoca necrosi nel sito di iniezione. In molti pazienti che ricevono vancomicina possono insorgere dolore e tromboflebite, che talvolta si presentano in forma grave. La frequenza e la gravità della tromboflebite possono essere minimizzate somministrando il medicinale lentamente, sotto forma di soluzione diluita (vedere il paragrafo 6.6) e cambiando regolarmente il sito di infusione. La frequenza delle reazioni correlate all'infusione (ipotensione, vampate di calore, eritema, orticaria e prurito) aumenta con la somministrazione concomitante di agenti anestetici. Questo aumento può essere limitato somministrando vancomicina mediante infusione nell'arco di 60 minuti, prima dell'induzione dell'anestetico.

Vancomicina deve essere usata con cautela nei pazienti con reazioni allergiche a teicoplanina, poiché tra vancomicina e teicoplanina sono state segnalate reazioni di ipersensibilità crociata.

Vancomicina può aumentare la depressione miocardica indotta da anestetico. Durante l'anestesia le dosi devono essere ben diluite e somministrate lentamente, con un attento monitoraggio cardiaco. I cambiamenti di posizione devono essere rimandati al completamento dell'infusione, per consentire l'adattamento posturale.

Nei pazienti trattati con vancomicina per un lungo periodo o in concomitanza con altri farmaci che possono causare neutropenia o agranulocitosi, la conta leucocitaria deve essere monitorata a intervalli regolari.

Tutti i pazienti che ricevono vancomicina devono sottoporsi regolarmente ad analisi del sangue, analisi delle urine ed esami delle funzionalità epatica e renale.

L'uso prolungato di vancomicina può provocare superinfezioni con microrganismi resistenti; questi pazienti devono pertanto essere monitorati regolarmente. Qualora in corso di terapia insorga una superinfezione, devono essere adottate le misure appropriate.

Con quasi tutti gli agenti antibatterici, compresa vancomicina, è stata riportata colite pseudomembranosa, la cui gravità può variare da lieve a potenzialmente letale. È pertanto importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che, in seguito alla somministrazione di vancomicina, manifestano episodi di diarrea. Gli antiperistaltici sono controindicati.

Nell'impiego a lungo termine è indicato il regolare monitoraggio dei livelli ematici di vancomicina, in particolare nei pazienti con disfunzione renale o compromissione della facoltà uditiva, come pure quelli in trattamento concomitante rispettivamente con sostanze nefrotossiche od ototossiche.

Le dosi devono essere titolate sulla base dei livelli sierici. I livelli ematici devono essere monitorati e i test di funzionalità renale eseguiti regolarmente.

In generale si raccomanda di monitorare le concentrazioni 2-3 volte a settimana.

Gli anziani sono particolarmente sensibili ai danni uditivi e, se hanno superato i 60 anni, devono essere sottoposti regolarmente a esami della funzionalità uditiva. L'uso concomitante o sequenziale di altre sostanze neurotossiche deve essere evitato.

Vancomicina deve essere utilizzata con particolare cautela nei neonati e nei bambini prematuri, a causa della loro immaturità renale e del possibile aumento della concentrazione sierica di vancomicina. Le concentrazioni plasmatiche di vancomicina devono pertanto essere monitorate attentamente. L'uso concomitante di vancomicina e agenti anestetici nei bambini è stato associato a eritema e a reazioni anafilattoidi. Se la somministrazione di vancomicina è necessaria per la profilassi chirurgica, si consiglia di somministrare gli agenti anestetici dopo il completamento dell'infusione di vancomicina.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Altri farmaci potenzialmente nefrotossici od ototossici

La somministrazione concomitante o sequenziale di vancomicina con altri principi attivi potenzialmente neurotossici e/o nefrotossici, in particolare gentamicina, amfotericina B, streptomina, neomicina, kanamicina, amikacina, tobramicina, viomicina, bacitracina, polimixina B, colistina e cisplatina, può potenziare la nefrotossicità e/o l'ototossicità di vancomicina e richiede pertanto un attento monitoraggio del paziente.

A causa di un'azione sinergica (per esempio con gentamicina), in questi casi la dose massima di vancomicina deve essere limitata a 500 mg ogni 8 ore.

Anestetici

La somministrazione concomitante di vancomicina e agenti anestetici è stata associata a eritema, rossore simil-istaminico e reazioni anafilattoidi. Queste reazioni possono essere limitate se vancomicina viene somministrata nell'arco di 60 minuti prima dell'induzione anestetica.

Miorilassanti

Se vancomicina viene somministrata durante o subito dopo l'intervento chirurgico, l'effetto (il blocco neuromuscolare) dei miorilassanti (come succinilcolina) utilizzati in concomitanza può risultare aumentato e prolungato.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non è disponibile alcuna esperienza sufficiente relativa alla sicurezza di vancomicina durante la gravidanza umana. Gli studi di tossicità riproduttiva condotti sugli animali non indicano alcun effetto sullo sviluppo dell'embrione e del feto né sul periodo di gestazione (vedere il paragrafo 5.3).

Vancomicina attraversa tuttavia la placenta e non può essere escluso un rischio potenziale di ototossicità embrionale e neonatale e di nefrotossicità. Vancomicina deve pertanto essere somministrata in gravidanza solo se strettamente necessario e dopo un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici.

Allattamento

Vancomicina viene escreta nel latte materno e deve essere quindi utilizzata nel periodo dell'allattamento soltanto se altri antibiotici non hanno sortito alcun effetto. Vancomicina deve essere somministrata con cautela alle madri che allattano, a causa delle potenziali reazioni avverse nel neonato (disturbi della flora intestinale con diarrea, colonizzazione di funghi lieviformi ed eventuale sensibilizzazione).

In funzione dell'importanza che questo farmaco riveste per la madre che allatta, deve essere considerata la possibilità di interrompere l'allattamento al seno.

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

Vancomicina Sandoz esercita un effetto scarso o nullo sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare 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 sotto elencate sono state definite utilizzando la convenzione MedRA basata sulla classificazione sistemica degli organi:

Molto comuni ($\geq 1/10$); comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto rari ($< 1/10.000$), frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Le reazioni avverse più comuni sono flebite e reazioni pseudo-allergiche correlate alla somministrazione endovenosa troppo rapida di vancomicina.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari (da $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1000$): trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosi, eosinofilia.

Disturbi del sistema immunitario

Rari (da $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1000$): reazioni anafilattiche, reazioni di ipersensibilità.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comuni (da $\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$): perdita transitoria o permanente dell'udito.

Rari (da $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1000$): tinnito, capogiri.

Patologie cardiache

Molto rari ($\leq 1/10.000$): arresto cardiaco.

Patologie vascolari

Comuni (da $> 1/100$ a $\leq 1/10$): riduzione della pressione arteriosa, tromboflebite.

Rari (da $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1000$): vasculite.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni (da $> 1/100$ a $\leq 1/10$): dispnea, stridore respiratorio.

Patologie gastrointestinali

Rari (da $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1000$): nausea.

Molto rari ($\leq 1/10.000$): enterocolite pseudomembranosa.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni (da $> 1/100$ a $\leq 1/10$): esantema e infiammazione delle mucose, prurito, orticaria.

Molto rari ($\leq 1/10.000$): dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell, dermatite bollosa IgA-indotta.

Patologie renali e urinarie

Comuni (da >1/100 a ≤1/10): insufficienza renale, che si manifesta principalmente con un aumento della creatinina sierica o delle concentrazioni sieriche di urea.

Rari (da ≥1/10.000 a ≤1/1000): nefrite interstiziale, insufficienza renale acuta.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni (da >1/100 a ≤1/10): arrossamento della parte superiore del corpo e del viso, dolore e spasmo dei muscoli del petto e della schiena.

Rari (da ≥1/10.000 a ≤1/1000): febbre da farmaci, brividi.

Durante o subito dopo un'infusione rapida possono verificarsi reazioni anafilattiche. Tali reazioni si riducono interrompendo la somministrazione, in genere tra 20 minuti e 2 ore dopo la sospensione del trattamento.

L'ototossicità è stata riportata in prevalenza nei pazienti trattati con dosi elevate o in trattamento concomitante con altri farmaci ototossici, oppure con una riduzione preesistente della funzionalità renale o uditiva.

4.9 Sovradosaggio

È stata segnalata tossicità a causa del sovradosaggio. 500 mg somministrati per via endovenosa a un bambino di 2 anni di età hanno provocato un'intossicazione letale. La somministrazione di un totale di 56 g per 10 giorni a un adulto ha determinato insufficienza renale. In alcune particolari condizioni ad alto rischio (per esempio in caso di grave compromissione della funzionalità renale) possono insorgere livelli sierici elevati ed effetti oto- e nefrotossici.

Misure in caso di sovradosaggio

- Non è noto alcun antidoto specifico.
- È necessario il trattamento sintomatico, con il mantenimento della funzionalità renale.
- Vancomicina viene scarsamente rimossa dal sangue con l'emodialisi o la dialisi peritoneale. Per ridurre le concentrazioni sieriche di vancomicina sono state usate l'emofiltrazione o l'emoperfusione con resine di polisulfone.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Informazioni generali

Classificazione ATC

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici glicopeptidici.

Codice ATC: J01XA01.

Modalità d'azione

Vancomicina è un antibiotico glicopeptidico. Vancomicina ha un effetto battericida sulla proliferazione dei germi, mediante inibizione della biosintesi della parete cellulare. Inoltre compromette la permeabilità della membrana della cellula batterica e la sintesi di RNA.

Meccanismo(i) di resistenza

La resistenza acquisita ai glicopeptidi si basa sull'acquisizione di vari complessi di geni *van*. I geni *van* sono stati trovati raramente nello *Staphylococcus aureus*, nel quale le alterazioni della

struttura della parete cellulare hanno determinato una sensibilità “intermedia”, che nella maggior parte dei casi è eterogenea.

Non c'è resistenza crociata tra vancomicina e altri antibiotici, ma si verifica invece resistenza crociata con altri antibiotici glicopeptidi, come teicoplanina. Lo sviluppo secondario di resistenza in corso di terapia è raro.

In alcuni Paesi si osserva un aumento dei casi di resistenza, in particolare negli enterococchi; particolarmente allarmanti sono i ceppi multi-resistenti di *Enterococcus faecium*.

Sinergismo

La combinazione di vancomicina con un antibiotico aminoglicoside ha un effetto sinergico contro numerosi ceppi di *Staphylococcus aureus*, streptococchi di gruppo D non enterococchi, enterococchi e streptococchi del gruppo Viridans. La combinazione di vancomicina con una cefalosporina ha un effetto sinergico nei confronti di alcuni ceppi oxacillina-resistenti di *Staphylococcus epidermidis* e la combinazione di vancomicina con rifampicina ha un effetto sinergico contro lo *Staphylococcus epidermidis* e un effetto parzialmente sinergico nei confronti di alcuni ceppi di *Staphylococcus aureus*. Poiché vancomicina in combinazione con una cefalosporina può anche avere un effetto antagonista nei confronti di alcuni ceppi di *Staphylococcus epidermidis* e in combinazione con rifampicina nei confronti di alcuni ceppi di *Staphylococcus aureus*, è utile effettuare test sinergici preventivi.

Allo scopo di isolare e identificare gli organismi scatenanti e determinare la loro sensibilità a vancomicina è necessario ottenere campioni per colture batteriche.

Breakpoint

I breakpoint di concentrazione minima inibente (MIC) istituiti dallo European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) per *Staphylococcus* spp. e *Streptococcus* spp. sono: sensibile ≤ 2 mg/l e resistente > 2 mg/l; per *Enterococcus* spp. sono: sensibile ≤ 4 mg/l e resistente > 4 mg/l; e per gli organismi non specie-correlati sono: sensibile ≤ 2 mg/l e resistente > 4 mg/l.

Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per le specie selezionate ed è quindi consigliabile ottenere informazioni locali sulla resistenza, soprattutto quando si trattano infezioni gravi. A seconda della necessità, è necessario ricorrere alla consulenza di esperti qualora la prevalenza locale di resistenza sia tale che l'utilità dell'agente diventi dubbia, almeno in alcuni tipi di infezione.

Vancomicina ha uno spettro di azione limitato.

Specie comunemente sensibili
<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Corynebacterium</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp.
Specie per le quali la resistenza acquisita potrebbe costituire un problema
<i>Enterococcus faecium</i>
Organismi inerentemente resistenti
Batteri Gram-negativi, micobatteri, funghi

5.2 Proprietà farmacocinetiche

- **Distribuzione:** in seguito a somministrazione endovenosa, vancomicina si distribuisce in quasi tutti i tessuti e si diffonde nel liquido pleurico, pericardico, ascitico e sinoviale, così come nel muscolo cardiaco e nelle valvole cardiache. Vengono raggiunte concentrazioni elevate, comparabili a quelle plasmatiche. I dati sulle concentrazioni di vancomicina nelle ossa (sostanza spugnosa e compatta) variano notevolmente. Il volume apparente di distribuzione allo stato stazionario è dichiarato essere 0,43 (fino a 0,9) l/kg. Nelle meningi non infiammate vancomicina passa la barriera emato-encefalica solo in scarsa misura. Vancomicina si lega alle proteine plasmatiche per una percentuale variabile tra il 30 e il 55%, o anche superiore.
- **Eliminazione:** vancomicina viene metabolizzata solo in scarsa misura. In seguito a somministrazione per via parenterale viene escreta quasi interamente come sostanza microbiologicamente attiva (circa il 75-90% entro le 24 ore) mediante filtrazione glomerulare attraverso i reni. L'escrezione biliare è trascurabile (meno del 5% di una dose).

Nei pazienti con funzionalità renale normale l'emivita nel siero è di circa 4-6 (5-11) ore, nei bambini di 2,2-3 ore. Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale l'emivita di vancomicina può essere notevolmente prolungata (fino a 7,5 giorni). A causa dell'ototossicità di vancomicina, in questi casi è indicato il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche con terapia adiuvante.

Le concentrazioni plasmatiche medie dopo un'infusione endovenosa di 1000 mg di vancomicina nell'arco di 60 minuti sono state pari a circa 63 mg/l al termine dell'infusione, a circa 23 mg/l dopo 2 ore e a circa 8 mg/l dopo 11 ore.

La clearance plasmatica di vancomicina corrisponde quasi alla velocità di filtrazione glomerulare.

Nei pazienti anziani la clearance totale sistemica e renale di vancomicina può essere ridotta.

Come hanno dimostrato gli studi nei pazienti anefrici, la clearance metabolica sembra essere molto scarsa.

Finora nell'uomo non è stato identificato alcun metabolita di vancomicina.

Se vancomicina viene somministrata per via intraperitoneale nel corso di una dialisi peritoneale, circa il 60% raggiunge la circolazione sistemica in 6 ore. In seguito a una somministrazione intraperitoneale di 30 mg/kg di peso corporeo, si raggiungono livelli sierici di circa 10 mg/l.

In caso di uso orale, vancomicina altamente polarizzata non viene praticamente assorbita. In seguito a somministrazione orale vancomicina compare in forma attiva nelle feci e rappresenta pertanto un agente chemioterapico adatto alla colite pseudomembranosa e alla colite da stafilococco.

Vancomicina si diffonde facilmente attraverso la placenta e si distribuisce nel sangue del cordone ombelicale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per gli esseri umani, sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza e di tossicità a dosi ripetute.

I pochi dati disponibili sugli effetti mutageni mostrano risultati negativi; non sono disponibili studi a lungo termine negli animali relativi a un potenziale cancerogeno. Negli studi di

teratogenicità, durante i quali ratti e conigli sono stati trattati con dosi corrispondenti approssimativamente alla dose umana basata sulla superficie corporea (mg/m^2), non sono stati osservati effetti teratogeni diretti o indiretti.

Non sono disponibili studi sugli animali relativi all'uso durante il periodo perinatale/postnatale e agli effetti sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non ci sono eccipienti.

6.2 Incompatibilità

La soluzione di vancomicina ha un pH basso: la miscelazione con altre sostanze può provocare instabilità fisica o chimica. Ogni soluzione parenterale deve pertanto essere ispezionata visivamente prima dell'uso per precipitati e decolorazione.

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali, a eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Terapia combinata

In caso di terapia combinata di vancomicina con altri antibiotici/agenti chemioterapici, i preparati devono essere somministrati separatamente.

Le miscele di soluzioni di vancomicina e di antibiotici beta-lattamici hanno dimostrato di essere fisicamente incompatibili. A concentrazioni di vancomicina più elevate aumenta la probabilità di un incremento delle precipitazioni. Si raccomanda di lavare accuratamente le linee endovenose tra le somministrazioni di questi antibiotici. Si raccomanda inoltre di diluire le soluzioni di vancomicina a 5 mg/ml o meno.

6.3 Periodo di validità

Polvere:
3 anni.

Soluzione ricostituita:

La stabilità in uso chimica e fisica è stata dimostrata per 24 ore a 25°C e per 96 ore a una temperatura compresa tra 2 e 8°C

Altre soluzioni diluite:

le soluzioni per infusione diluite a 5 mg/ml con glucosio soluzione per preparazioni iniettabili al 5% o con cloruro di sodio soluzione per preparazioni iniettabili allo 0,9% sono chimicamente e fisicamente stabili in frigorifero (2-8°C) per 48 ore, oppure a 25°C per 24 ore.

Le soluzioni per infusione diluite con una combinazione di glucosio soluzione per preparazioni iniettabili al 5% e cloruro di sodio soluzione per preparazioni iniettabili allo 0,9% sono chimicamente e fisicamente stabili in frigorifero (2-8°C) per 48 ore, oppure a 25°C per 24 ore.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano avvenute in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere:

conservare a temperatura inferiore ai 25°C.

Per le precauzioni di conservazione del prodotto medicinale ricostituito e diluito, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vancomicina Sandoz 500 mg polvere per soluzione per infusione: flaconcino in vetro trasparente tipo I da 15 ml con tappo in gomma in bromobutile e chiusura *flip-off* in alluminio/plastica.

Vancomicina Sandoz 1000 mg polvere per soluzione per infusione: flaconcino in vetro trasparente tipo I da 25 ml con tappo in gomma in bromobutile e chiusura *flip-off* in alluminio/plastica.

Dimensione delle confezioni: 1, 5, 10 e 100 flaconcini.

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 risultante deve essere ulteriormente diluito prima dell'uso.

Preparazione della soluzione ricostituita

Sciogliere Vancomicina Sandoz 500 mg polvere per soluzione per infusione in 10 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili.

Sciogliere Vancomicina Sandoz 1000 mg polvere per soluzione per infusione in 20 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili.

Un ml di soluzione ricostituita contiene 50 mg di vancomicina.

Aspetto della soluzione ricostituita

Dopo la ricostituzione la soluzione è limpida e da incolore a un colore lievemente bruno-giallognolo, senza particelle visibili.

Per le condizioni di conservazione del prodotto medicinale ricostituito, vedere il paragrafo 6.3.

Preparazione della soluzione per infusione (diluizione finale)

Le soluzioni ricostituite contenenti 50 mg/ml di vancomicina devono essere ulteriormente diluite.

I diluenti adatti sono:

glucosio soluzione per preparazioni iniettabili al 5%

cloruro di sodio soluzione per preparazioni iniettabili allo 0,9% o

glucosio soluzione per preparazioni iniettabili al 5% con cloruro di sodio per preparazioni iniettabili allo 0,9%.

Infusione intermittente

La soluzione ricostituita contenente 500 mg di vancomicina (50 mg/ml) deve essere ulteriormente diluita con almeno 100 ml di diluente (fino a 5 mg/ml).

La soluzione ricostituita contenente 1000 mg di vancomicina (50 mg/ml) deve essere ulteriormente diluita con almeno 200 ml di diluente (fino a 5 mg/ml).

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

La dose desiderata deve essere somministrata mediante infusione endovenosa lenta a una velocità non superiore a 10 mg/min, per almeno 60 minuti o più a lungo.

Infusione continua

L'infusione continua deve essere praticata solo se il trattamento con infusione intermittente non è possibile. Diluire da 1000 a 2000 mg di vancomicina ricostituita in una quantità adeguata di uno dei diluenti sopra menzionati e somministrare mediante fleboclisi, in modo che il paziente riceva la dose prescritta nell'arco di 24 ore.

Aspetto della soluzione diluita

Dopo la diluizione la soluzione è limpida e incolore, senza particelle visibili.

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

Prima della somministrazione le soluzioni ricostituite e diluite devono essere ispezionate visivamente per la presenza di particolato e decolorazione. Devono essere usate solo soluzioni limpide e incolore, prive di particelle.

Smaltimento

I flaconcini sono esclusivamente per uso singolo. Il medicinale non utilizzato deve essere eliminato.

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

Sandoz Spa, Largo U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA), Italia

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

“500 mg polvere per soluzione per infusione” 1 flaconcino vetro AIC n. 040063012/M

“500 mg polvere per soluzione per infusione” 5 flaconcini vetro AIC n. 040063024/M

“500 mg polvere per soluzione per infusione” 10 flaconcini vetro AIC n. 040063036/M

“500 mg polvere per soluzione per infusione” 100 flaconcini vetro AIC n. 040063048/M

“1000 mg polvere per soluzione per infusione” 1 flaconcino vetro AIC n. 040063051/M

“1000 mg polvere per soluzione per infusione” 5 flaconcini vetro AIC n. 040063063/M

“1000 mg polvere per soluzione per infusione” 10 flaconcini vetro AIC n. 040063075/M

“1000 mg polvere per soluzione per infusione” 100 flaconcini vetro AIC n. 040063087/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06/02/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/02/2012

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).