

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

LEVOVANOX vancomicina 250 mg capsule

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni capsula contiene 256 mg di vancomicina cloridrato equivalente a 250 mg di vancomicina (250.000 IU di vancomicina).

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide per uso orale.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

Trattamento della colite pseudomembranosa da *Clostridium difficile* associata ad antibioticotera

La somministrazione endovenosa della vancomicina non è considerata efficace per questa indicazione.

La vancomicina assunta per via orale non è efficace in altri tipi di infezioni.

Le capsule di vancomicina sono indicate in pazienti con almeno 12 anni di età per il trattamento dell'infezione da *Clostridium difficile* (CDI) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

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

#### **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

##### Posologia

*Adulti e adolescenti con età compresa tra 12 e meno di 18 anni*

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 intermittente, cioè 125-500 mg/giorno ogni 2-3 giorni per almeno 3 settimane.

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

In pazienti con disturbi intestinali infiammatori deve essere eseguito il monitoraggio delle concentrazioni sieriche di vancomicina dopo somministrazione orale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni particolari

#### *Compromissione renale*

A causa dell'assorbimento sistemico molto basso, l'aggiustamento della dose non è probabile, salvo che si possa verificare notevole assorbimento orale in caso di disturbi intestinali infiammatori o di colite pseudomembranosa indotta da *Clostridium difficile* (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

Le capsule di vancomicina non sono adatte al trattamento di bambini con meno di 12 anni di età o per adolescenti che non sono in grado di deglutirle. Sotto i 12 anni, deve essere usata una formulazione adatta all'età.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

La capsula non deve essere aperta e deve essere assunta con acqua abbondante.

Le capsule devono essere deglutite senza masticare.

Nei pazienti che non siano in grado di deglutire, il trattamento può essere effettuato con vancomicina per uso endovenoso, somministrata per via orale. Si consiglia la diluizione di un flacone di 500 mg in 50 ml di acqua o di bevanda edulcorata e la somministrazione della dose giornaliera (500 mg - 2 g) in 3-4 volte.

### **4.3. Controindicazioni**

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

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### **Solo per uso orale**

Questa preparazione è solo per uso orale e non viene assorbita a livello sistemico. Le capsule di vancomicina somministrate per via orale non sono efficaci per altri tipi di infezioni.

#### **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. In pazienti con disturbi infiammatori della mucosa intestinale deve essere eseguito il monitoraggio delle concentrazioni sieriche di vancomicina.

#### **Nefrotossicità**

Deve essere eseguito il monitoraggio periodico della funzione renale quando si trattano pazienti con disfunzione renale di base o pazienti che ricevono terapia concomitante con un aminoglicoside o altri farmaci nefrotossici.

Nei pazienti con ridotta funzionalità renale, somministrare il farmaco con attenzione, riducendo eventualmente il dosaggio a meno di 2 g al giorno.

### **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.

Evitare di somministrare la vancomicina a soggetti con perdita della funzione uditiva e, se necessario, controllare i livelli ematici del farmaco.

### **Interazioni farmacologiche con agenti anti motilità e inibitori della pompa protonica**

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

### **Sviluppo di batteri resistenti al farmaco**

L'uso prolungato di vancomicina può provocare superinfezioni dovute ad organismi non sensibili. È essenziale l'osservazione attenta del paziente. Se si verificano superinfezioni durante la terapia, devono essere prese misure appropriate.

Eseguire periodicamente controlli della crasi ematica, delle urine e della funzionalità epatica e renale in tutti i pazienti.

Controllare la funzionalità vestibolare.

Nei pazienti con funzionalità renale ai limiti della norma o con oltre 60 anni di età può essere opportuno monitorare i livelli ematici dell'antibiotico, anche in corso di somministrazione per via orale.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Somministrare con adeguati controlli la vancomicina in associazione o sequenzialmente ad altri farmaci potenzialmente nefrotossici quali aminoglicosidi, cefaloridina, paramomicina, polimixina B e colistina.

#### **4.6. Gravidanza ed 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.

#### **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

L'assorbimento di vancomicina dal tratto gastrointestinale è trascurabile. Tuttavia nell'infiammazione grave della mucosa intestinale, soprattutto in combinazione con insufficienza renale, possono comparire gli effetti indesiderati che si verificano quando la

vancomicina è somministrata per via parenterale. Pertanto sono incluse le reazioni avverse menzionate di seguito e le frequenze correlate alla somministrazione parenterale di vancomicina.

Quando la vancomicina è somministrata per via parenterale, 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.

#### 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).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	
<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico:</b>	
Raro	Neutropenia reversibile, agranulocitosi, eosinofilia, trombocitopenia, pancitopenia.
<b>Disturbi del sistema immunitario:</b>	
Raro	Reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</b>	
Non comune	Perdita di udito transitoria o permanente
Raro	Vertigini, tinnito, capogiro
<b>Patologie cardiache:</b>	
Molto raro	Arresto cardiaco
<b>Patologie vascolari:</b>	
Comune	Diminuzione della pressione sanguigna
Raro	Vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</b>	
Comune	Dispnea, stridore
<b>Patologie gastrointestinali:</b>	
Raro	Nausea
Molto raro	Enterocolite pseudomembranosa
Non nota	Vomito, diarrea
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</b>	
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, sindrome di Lyell, dermatosi bollosa a IgA lineare
Non nota	Eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), AGEP (Pustolosi eritematosa generalizzata acuta)
<b>Patologie renali e urinarie:</b>	

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
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</b>	
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.

La vancomicina per via endovenosa deve essere infusa lentamente. Durante o subito dopo l'infusione rapida, possono verificarsi reazioni anafilattiche/anafilatoidee compreso respiro sibilante. Le reazioni diminuiscono quando la somministrazione è interrotta, generalmente tra 20 minuti e 2 ore. Dopo iniezione intramuscolare si può verificare necrosi.

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.

Se si sospetta una malattia bollosa, il farmaco deve essere interrotto e deve essere eseguita una valutazione dermatologica specialistica.

#### 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9. Sovradosaggio**

Si raccomanda una terapia di supporto e di mantenimento della filtrazione glomerulare.

La vancomicina è scarsamente rimovibile con la dialisi. L'emofiltrazione e l'emoperfusione su resine polisulfoniche sono risultate efficaci nell'aumentare la clearance della vancomicina.

Nel trattamento del sovradosaggio, considerare la possibilità di ripetuti sovradosaggi, di interazione tra farmaci e di una particolare farmacocinetica in ogni soggetto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

#### 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 battericida nei confronti di microrganismi in divisione. Inoltre, altera la permeabilità della membrana cellulare batterica e la sintesi dell'RNA. Il farmaco è battericida nei confronti di microrganismi in divisione.

Attività su molti batteri Gram-positivi. Streptococchi, Stafilococchi, Clostridium difficile sono sensibili in vitro a concentrazioni di 5 µg/ml o meno. Alcuni ceppi di Stafilococchi possono richiedere concentrazioni antibiotiche di 10-20 µg/ml.

La vancomicina possiede un'elevata attività su tutti i ceppi di Clostridium difficile (es. colite pseudomembranosa). È inoltre attiva sugli Stafilococchi, incluso lo Stafilococco aureo,

La vancomicina non è attiva in vitro sui batteri Gram-negativi, micobatteri o miceti.

#### *Test di sensibilità con dischetto*

Metodo di sensibilità con disco standardizzato o metodo di diluizione descritto nel N.C.C.L.S. (Comitato Nazionale per gli Standard Clinici di Laboratorio - USA) vengono raccomandati per determinare l'attività della vancomicina.

#### 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.

#### Breakpoint del test di sensibilità

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 stabilite dal Comitato europeo sui test di sensibilità antimicrobica (EUCAST) sono i seguenti:

	<b>Sensibile</b>	<b>Resistente</b>
<i>Clostridium difficile</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L

<sup>1</sup>I breakpoint si basano sui valori epidemiologici di cut-off (ECOFFs), che distinguono isolati wild-type da quelli con ridotta sensibilità.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La vancomicina non è generalmente assorbita nel sangue dopo somministrazione orale. Tuttavia, l'assorbimento può essere aumentato in pazienti con disturbi infiammatori della mucosa intestinale o con colite pseudomembranosa indotta da *Clostridium difficile*. Questo può portare all'accumulo di vancomicina in pazienti con compromissione renale coesistente.

### Eliminazione

Una dose orale è escreta quasi esclusivamente nelle feci. Durante il dosaggio multiplo di 250 mg ogni 8 ore per 7 dosi, le concentrazioni fecali di vancomicina, in volontari, superano 100 mg/kg nella maggior parte dei campioni. Non sono state rilevate concentrazioni ematiche e il recupero urinario non ha superato lo 0,76%.

Scarsamente assorbita per via orale. In volontari sani una dose di 250 mg ogni 8 ore per 7 volte, risulta in una concentrazione nelle feci di oltre 100 mg/kg.

In pazienti anefrici senza processi infiammatori intestinali in atto, concentrazioni sieriche di vancomicina risultavano scarsamente misurabili (0,66 mg/l) in 2 di 3 soggetti che avevano ricevuto giornalmente per 16 giorni 2 g di vancomicina cloridrato soluzione orale. Nei restanti 3 pazienti non si registravano concentrazioni sieriche.

Nel dosaggio di 2 g/die si riscontrano altissime concentrazioni nelle feci (>3.100 mg/kg) e concentrazioni bassissime (<1 mg/l) si riscontrano nel siero di pazienti con normale funzione renale e colite pseudomembranosa.

## **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

N.A.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Polietilenglicole 6000.

*Composizione della capsula:* gelatina, biossido di titanio E-171

**6.2. Incompatibilità**

N.A.

**6.3. Periodo di validità**

A confezionamento integro 3 anni

**6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare al di sopra di 30 °C

**6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Blister contenente 4 capsule rigide da 250 mg di Vancomicina.

**6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GENETIC S.p.A. - Via Della Monica, n. 26 - Castel San Giorgio (SA)

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

LEVOVANOX 250 mg capsule rigide AIC n° 035003033

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**12.08.2002 / 12.08.2007**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

LEVOVANOX vancomicina 500 mg polvere per soluzione per infusione endovenosa e per soluzione orale

LEVOVANOX vancomicina 1000 mg polvere per soluzione per infusione endovenosa e per soluzione orale

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

LEVOVANOX 500 mg polvere per soluzione per infusione endovenosa e per soluzione orale



Ogni flaconcino contiene 512,57 mg di vancomicina cloridrato equivalente a 500 mg di vancomicina (500.000 IU di vancomicina).

LEVOVANOX 1000 mg polvere per soluzione per infusione endovenosa e per soluzione orale

Ogni flaconcino contiene 1025,14 mg di vancomicina cloridrato equivalente a 1000 mg di vancomicina (1.000.000 IU di vancomicina).

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per soluzione per infusione endovenosa e soluzione orale

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

##### 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.

Vancomicina polvere per soluzione per infusione endovenosa 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.

Vancomicina polvere per soluzione per infusione endovenosa è stata impiegata con successo da sola nel trattamento dell'endocardite stafilococcica. La sua efficacia è stata dimostrata in altre infezioni stafilococciche tra cui l'osteomielite, la polmonite, la setticemia e le infezioni dei tessuti molli.

L'efficacia della vancomicina da sola o in associazione con un aminoglicoside è stata riportata per le endocarditi causate dallo *Streptococcus viridans* o dallo *Streptococcus bovis*.

Per le endocarditi causate da enterococchi (ad es. *E. faecalis*) la vancomicina risulta efficace solo se associata ad un aminoglicoside. La vancomicina è risultata efficace nel trattamento delle endocarditi da difteroidi; è stata anche usata in associazione con rifampicina, con aminoglicoside o con entrambi nelle fasi precoci dell'endocardite valvolare causata da *Staphylococcus epidermidis* o da difteroidi.

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

somministrazione endovenosa della vancomicina non è considerata efficace per questa indicazione.

#### Somministrazione orale

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). La vancomicina assunta per via orale non è efficace in altri tipi di infezioni.

Sebbene non siano stati condotti studi clinici controllati di efficacia, la somministrazione di vancomicina per via endovenosa è consigliata dall'American Heart Association e dall'American Dental Association come profilassi nelle endocarditi batteriche in pazienti allergici alla penicillina che abbiano malattie cardiache congenite o reumatiche o altre malattie cardiache valvolari acquisite, quando tali pazienti si sottopongono ad interventi dentali o chirurgici del tratto respiratorio superiore.

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 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)

<b>PMA (settimane)</b>	<b>Dose (mg/kg)</b>	<b>Intervallo di somministrazione (h)</b>
----------------------------	---------------------	---

<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.

<b>Indicazione</b>	<b>Durata del trattamento</b>
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***

\*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.

<b>GFR (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose EV</b>	<b>Frequenza</b>
50-30	15 mg/kg	ogni 12 ore
29-10	15 mg/kg	ogni 24 ore
< 10		
Emodialisi intermittente	10-15 mg/kg	Ri-dosare in base ai livelli*
Dialisi peritoneale		
Terapia renale sostitutiva continua	15 mg/kg	Ri-dosare in base ai 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 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 intestinali infiammatori (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  $\geq$  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 corrispondente 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.

#### 4.3 **Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo (vedere paragrafo 4.4).

Vancomicina deve essere somministrato 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.

#### Reazioni bollose gravi

E' stata segnalata la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) con l'uso della vancomicina (vedere paragrafo 4.8). Se sono presenti i sintomi o segni di SJS (ad es. eruzione cutanea progressiva spesso con vesciche o lesioni mucosali), il trattamento con vancomicina deve essere immediatamente interrotto e deve essere richiesta una valutazione dermatologica specializzata.

#### Reazioni correlate alla sede di somministrazione

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**

Deve essere eseguito il monitoraggio periodico della funzione renale quando si trattano pazienti con disfunzione renale di base o pazienti che ricevono terapia concomitante con un aminoglicoside o altri farmaci nefrotossici.

Poiché la vancomicina è nefrotossica, il farmaco deve essere usato con cautela nei pazienti con ridotta funzionalità renale. La tossicità è legata sia agli elevati livelli ematici che al prolungamento della terapia. Il dosaggio verrà calcolato tenendo conto dei valori della creatininemia o della clearance della creatinina (v. paragrafo Posologia e Modo di somministrazione) ; dosi di vancomicina inferiori ai 2g. giornalieri producono livelli ematici del farmaco soddisfacenti.

### **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.

Poiché, inoltre, la vancomicina è ototossica, il suo uso dovrebbe essere evitato nei soggetti già affetti da ipoacusia. Tuttavia, se l'uso della vancomicina in questi pazienti si rende necessario, deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio. La dose dovrebbe essere stabilita mediante determinazioni periodiche dei livelli ematici (il livello ematico della vancomicina non deve superare i 25 µg/ml). La sordità può essere preceduta da ronzio auricolare. I pazienti anziani sono più soggetti a lesioni dell'organo dell'udito.

### **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.

Eseguire periodicamente esami ematologici, delle urine e della funzionalità renale ed epatica in tutti quei pazienti che ricevono vancomicina. In particolare, si raccomanda un monitoraggio periodico della conta leucocitaria nei pazienti sottoposti a trattamento prolungato con vancomicina ed in quelli che assumono contemporaneamente farmaci che possono provocare neutropenia. Casi di neutropenia reversibile sono stati riscontrati in pazienti trattati con vancomicina.

### **Uso in pediatria**

La vancomicina dovrebbe essere utilizzata con particolare cautela nei neonati prematuri e nei bambini piccoli a causa dell'imaturità renale di questi soggetti e del possibile aumento delle concentrazioni sieriche del farmaco. Pertanto, in questi pazienti deve essere assicurato un attento monitoraggio dei livelli ematici della vancomicina. La somministrazione concomitante di vancomicina ed anestetici, nel bambino, è stata associata ad eritema cutaneo, arrossamento istamino-simile e reazioni anafilattoidi.

### **Uso in geriatria**

La diminuzione fisiologica della filtrazione glomerulare dovuta all'età può portare, in assenza di un aggiustamento del dosaggio, ad una elevazione delle concentrazioni ematiche della vancomicina.

L'uso prolungato della vancomicina può permettere la proliferazione incontrollata di specie batteriche resistenti non sensibili al farmaco.

Un'attenta osservazione del paziente è essenziale. In rari casi, sono state osservate coliti pseudomembranose da *Clostridium difficile* in pazienti che avevano ricevuto vancomicina per via endovenosa. Concentrazioni sieriche clinicamente significative sono state osservate in alcuni pazienti che avevano assunto dosi multiple di vancomicina per via orale nel trattamento di coliti pseudomembranose attive sostenute da *Clostridium difficile*. In caso di superinfezione è necessario istituire una terapia appropriata.

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, dopo somministrazione endovenosa non è rara la comparsa di tromboflebiti, talora severe. L'incidenza e la gravità dei fenomeni di tromboflebite possono essere ridotte ricorrendo ad una infusione lenta in soluzione diluita (da 2,5 a 5g/L) e variando la sede di infusione.

Somministrazioni in bolo (in alcuni minuti) possono provocare grave ipotensione, shock e, raramente, arresto cardiaco. Per evitare questi eventi l'infusione endovenosa va effettuata in un tempo non inferiore a 60 minuti, controllando la frequenza cardiaca e la pressione

arteriosa. La frequenza di eventi quali ipotensione, eritema, orticaria e prurito è risultata maggiore quando si aveva una concomitante somministrazione di agenti anestetici. Tali eventi sono minimizzabili somministrando la vancomicina per infusione lenta 60 minuti prima dell'uso dell'anestetico.

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di vancomicina per via intratecale non è stata ancora sufficientemente valutata.

#### 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) con la vancomicina, particolarmente in pazienti con ipoacusia ed insufficienza renale preesistenti all'inizio del trattamento.

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.

#### 4.7 **EFFETTI SULLA CAPACITA' 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.

##### Uso orale

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.

##### 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).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	
<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico:</b>	
Raro	Neutropenia reversibile, agranulocitosi, eosinofilia, trombocitopenia, pancitopenia.
<b>Disturbi del sistema immunitario:</b>	
Raro	Reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</b>	
Non comune	Perdita di udito transitoria o permanente
Raro	Vertigini, tinnito, capogiro
<b>Patologie cardiache:</b>	
Molto raro	Arresto cardiaco
<b>Patologie vascolari:</b>	
Comune	Diminuzione della pressione sanguigna
Raro	Vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</b>	
Comune	Dispnea, stridore
<b>Patologie gastrointestinali:</b>	
Raro	Nausea
Molto raro	Enterocolite pseudomembranosa
Non nota	Vomito, diarrea
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</b>	
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, sindrome di Lyell, dermatosi bollosa a IgA lineare

Non nota	Eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), AGEP (Pustolosi eritematosa generalizzata acuta)
<b>Patologie renali e urinarie:</b>	
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
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</b>	
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.

Se si sospetta una malattia bollosa, il farmaco deve essere interrotto e deve essere eseguita valutazione dermatologica specialistica.

#### 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### 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**

#### 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.

La vancomicina è attiva contro gli Stafilococchi, compresi lo *S. aureus* e lo *S. epidermidis* (inclusi i ceppi meticillino-resistenti); contro gli streptococchi, compresi lo *S. pyogenes*, lo *S. pneumoniae* (inclusi i ceppi penicillino-resistenti), lo *S. agalactiae*, lo *S. bovis*, il gruppo dei viridans e gli Enterococchi (*E. faecalis*); contro il *Clostridium difficile* (ad esempio i ceppi tossigeni implicati nell'enterocolite pseudomembranosa); contro i Bacilli difteroidi.

Altri microrganismi sensibili alla vancomicina sono il *Listeria monocytogenes*, diverse specie di lactobacilli, Actinomiceti, Clostridi ed altri Bacilli.

La vancomicina non è attiva contro i batteri Gram-negativi, i micobatteri e funghi.

L'associazione di vancomicina con un aminoglicoside agisce sinergicamente in vitro contro molti ceppi di *Staphylococcus aureus*, Streptococchi non enterococchi del gruppo D, Enterococchi e Streptococchi del gruppo viridans.

#### Relazione farmacocinetica / farmacodinamica

La vancomicina mostra un'attività concentrazione-indipendente con l'area sotto la curva della concentrazione (AUC) divisa dalla concentrazione minima inibitoria (MIC) dell'organismo target come parametro principale predittivo 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  $\geq 1.0$

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:

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

<sup>1</sup>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.

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<b>Gram positivo</b> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus resistente alla meticillina</i> <i>Stafilococco negativo alla coagulasi</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp</i>
<b>Specie anaerobiche</b> <i>Clostridium spp. eccetto Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<b><u>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</u></b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<b><u>Con resistenza innata</u></b>
<b>Tutti i batteri Gram negativi</b> <b>Specie aerobiche gram positive</b> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae,</i> <i>Heterofermentative Lactobacillus,</i> <i>Leuconostoc spp</i> <i>Pediococcus spp.</i> <b>Specie anaerobiche</b> <i>Clostridium innocuum</i>



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.

## 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 m<sup>2</sup> 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  $319 \pm 14$  mg/kg; nel topo è  $489 \pm 41$  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**

N.A.

### 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 **Precauzioni particolari per la conservazione**

Da un punto di vista microbiologico il prodotto dovrebbe 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 dovrebbe 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 500 mg o 1 g di vancomicina.

## 6.6 **Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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 1 g. I flaconi così preparati daranno una soluzione di 50 mg/ml.

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 1 g 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 dei flaconi di soluzione (1-2 g), 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 via orale mediante un sondino nasogastrico.

## **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GENETIC S.p.A. - Via Della Monica, n. 26 - Castel San Giorgio (SA)

## **8 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

LEVOVANOX 500 mg polvere per soluzione per infusione endovenosa e per soluzione orale AIC n° 035003019

LEVOVANOX 1 g polvere per soluzione per infusione endovenosa e per soluzione orale

AIC n° 035003021

**9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**12.08.2002 / 12.08.2007**

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco