

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vancomicina Actavis 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene:

Vancomicina Actavis 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Ogni flaconcino contiene 500 mg di vancomicina (equivalenti a 525.000 UI) (come vancomicina cloridrato)

Dopo la ricostituzione con 10 ml di acqua per iniezioni, il concentrato per soluzione per infusione ottenuto contiene 50 mg/ml di vancomicina

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

Ogni flaconcino contiene 1000 mg di vancomicina (equivalenti a 1.050.000 UI) (come vancomicina cloridrato)

Dopo la ricostituzione con 20 ml di acqua per iniezioni, il concentrato risultante per la soluzione per infusione contiene 50 mg/ml di vancomicina

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere bianca - quasi bianca.

Il pH della soluzione ricostituita è 2,5-4,5

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La vancomicina somministrata per via endovenosa è indicata nelle seguenti infezioni gravi causate da batteri gram-positivi sensibili alla vancomicina, che non possono essere trattate, non hanno risposto o sono resistenti ad altri antibiotici quali penicilline e cefalosporine.

- endocardite
- infezioni delle ossa (osteomielite)
- polmonite
- infezioni dei tessuti molli

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

La vancomicina può essere impiegata per la profilassi perioperatoria contro l'endocardite batterica, in pazienti ad alto rischio di sviluppo di endocardite batterica quando si sottopongono a interventi chirurgici maggiori (ad es. interventi cardiaci, vascolari, ecc.) e non sono in grado di essere trattati con un agente antibatterico beta-lattamico idoneo.

Fare riferimento alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose e la durata del trattamento devono essere corrette singolarmente e in funzione del tipo e della gravità dell'infezione presente, nonché di fattori relativi al paziente quali l'età e la funzionalità renale.

I livelli di vancomicina possono essere misurati per favorire la correzione della dose.

Misurazione delle concentrazioni sieriche

In seguito alla somministrazione di più dosi per via endovenosa, le concentrazioni sieriche massime, misurate due ore dopo il completamento dell'infusione, sono comprese tra 18 e 26 mg/l. I livelli minimi misurati immediatamente prima della dose successiva devono essere compresi tra 5 e 10 mg/l. A livelli sierici di farmaco compresi tra 80 e 100 mg/l è stata associata ototossicità che però si riscontra raramente se i livelli sierici sono mantenuti a 30 mg/l o meno.

Pazienti con funzionalità renale normale.

Adulti e bambini al di sopra dei 12 anni di età:

La dose giornaliera endovenosa raccomandata è 2000 mg (2 g), somministrata come 500 mg ogni 6 ore o 1000 mg (1 g) ogni 12 ore. Si osservano normalmente miglioramenti entro 48-72 ore. La durata totale della somministrazione è determinata dal tipo e dalla gravità dell'infezione, nonché dalla risposta clinica del paziente.

Per l'endocardite batterica, la posologia generalmente accettata è 1000 mg (1 g) di vancomicina per via endovenosa ogni 12 ore per 4 settimane, in monoterapia o in associazione con altri antibiotici.

Possono essere richiesti trattamenti più lunghi, fino a 6 settimane, a seconda di quale patogeno è coinvolto. Attenersi alle linee guida nazionali.

Se la vancomicina è co-somministrata con un aminoglicoside (ad es. gentamicina), i pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare segni di neurotossicità e ototossicità. I dosaggi devono essere corretti nel caso in cui si verificano disturbi renali (vedere il paragrafo 4.5).

Profilassi perioperatoria contro l'endocardite batterica: gli adulti sono trattati con 1000 mg (1 g) di vancomicina per via endovenosa prima dell'intervento chirurgico (prima dell'induzione dell'anestesia) e, a seconda della durata e del tipo di intervento, può essere somministrata una dose di 1000 mg (1 g) di vancomicina EV 12 ore dopo l'intervento.

Popolazione pediatrica

Bambini da 1 mese a 12 anni di età:

40 mg/kg/giorno: la dose deve essere suddivisa generalmente in quattro dosi (ad es. 10 mg/kg ogni 6 ore). Ogni dose deve essere somministrata nell'arco di almeno 60 minuti.

Neonati (a termine):

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

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

Ogni dose deve essere somministrata nell'arco di almeno 60 minuti.

In questi pazienti può essere giustificato un attento monitoraggio delle concentrazioni sieriche di vancomicina

Anziani:

Può essere necessaria una riduzione del dosaggio superiore alle attese a causa della diminuita funzionalità renale (vedere di seguito). Monitorare la funzionalità uditiva, vedere il paragrafo 4.4.

Gravidanza:

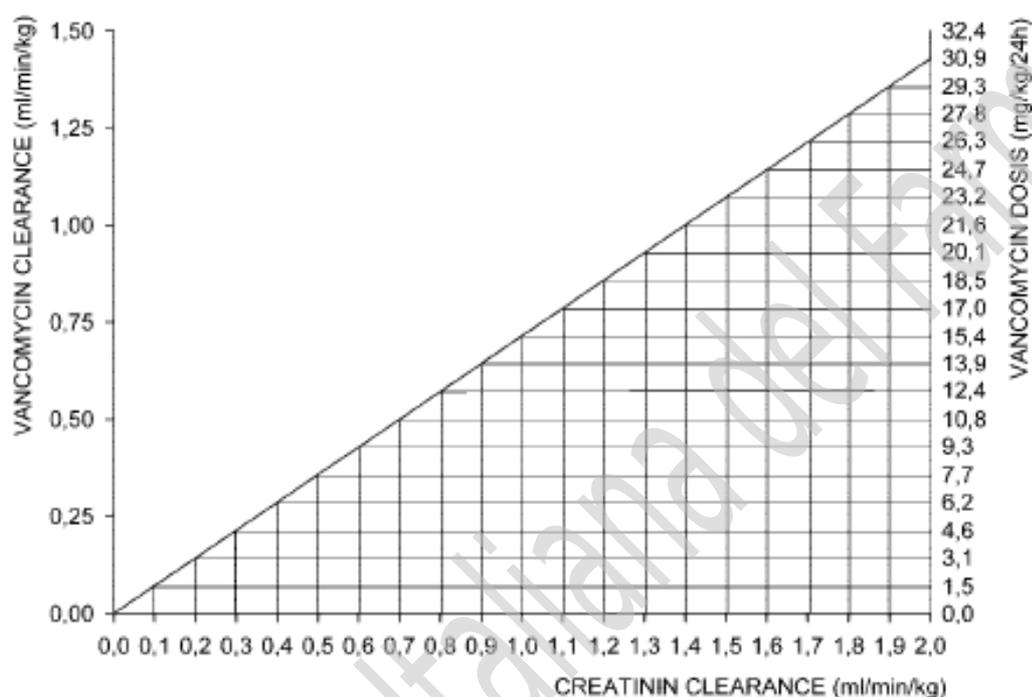
È stato segnalato che possono essere necessarie dosi significativamente superiori per ottenere concentrazioni sieriche terapeutiche in pazienti gravide.

Pazienti con funzionalità renale compromessa.

In pazienti con compromissione della funzionalità renale la dose deve essere corretta per evitare livelli sierici tossici. I livelli sierici di vancomicina devono essere monitorati regolarmente. Per la maggior parte dei pazienti con compromissione della funzionalità renale può essere utilizzato il seguente nomogramma, basato sulla clearance della creatinina, per determinare la dose necessaria.

La dose iniziale deve sempre essere di almeno 15 mg/kg.

Il nomogramma non è valido per pazienti funzionalmente anefrici in dialisi.



Se la clearance della creatinina non è disponibile, si può applicare la seguente formula per calcolarla a partire dall'età, dal sesso e dalla creatinina sierica del paziente:

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

Donne: $0,85 \times$ il valore calcolato mediante la formula indicata sopra.

Se possibile, la clearance della creatinina deve sempre essere determinata.

Pazienti in emodialisi

I livelli sierici di vancomicina devono essere monitorati regolarmente.

Per pazienti anurici (privi di funzionalità renale) in dialisi, la dose iniziale è 15 mg/kg e la dose di mantenimento è circa 1,9 mg/kg/24 ore. Poiché sono pratiche dosi individuali di mantenimento comprese tra 250 mg e 1 g, i pazienti con compromissione marcata della funzionalità renale possono essere trattati a distanza di alcuni giorni piuttosto che quotidianamente. In caso di anuria è stata raccomandata una dose di 1 g ogni 7-10 giorni.

Se vengono utilizzate membrane per emodialisi in polisulfone (dialisi ad alto flusso), l'emivita della vancomicina risulta abbreviata. Per i pazienti che effettuano regolarmente l'emodialisi può essere necessaria una dose aggiuntiva di mantenimento.

Pazienti con funzionalità epatica compromessa

La disponibilità di dati su pazienti con compromissione della funzionalità epatica è limitata. I dati disponibili non indicano la necessità di una correzione della dose nei casi di compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata.

Modo di somministrazione

Solo per infusione endovenosa.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione vedere il paragrafo 6.6.

Sono raccomandate concentrazioni non superiori a 5 mg/ml. In alcuni pazienti che necessitano di una restrizione di liquidi, si può impiegare una concentrazione fino a 10 mg/ml; l'impiego di concentrazioni così elevate può aumentare il rischio di eventi legati all'infusione. L'infusione deve essere eseguita nell'arco di almeno 60 minuti. Negli adulti, se vengono impiegate dosi superiori a 500 mg, è raccomandata una velocità di infusione non superiore a 10 mg/min. Tuttavia possono verificarsi eventi legati all'infusione a tutte le velocità o concentrazioni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

La somministrazione come bolo rapido (ad es. nell'arco di alcuni minuti) può essere associata a ipotensione esagerata, comprendente shock e, raramente, arresto cardiaco, risposte istamino-simili ed eruzioni cutanee maculopapulari o eritematose ("sindrome dell'uomo rosso" o "sindrome del collo rosso"). La vancomicina deve essere infusa in soluzione diluita nell'arco di almeno 60 minuti per evitare reazioni associate all'infusione rapida. L'arresto dell'infusione determina normalmente una pronta cessazione di queste reazioni (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

In caso di gravi reazioni acute di ipersensibilità (ad es. anafilassi), il trattamento con vancomicina deve essere interrotto immediatamente e devono essere adottate le usuali misure di emergenza appropriate.

La vancomicina deve essere usata con attenzione in pazienti con reazioni allergiche alla teicoplanina, poiché sono state segnalate reazioni di ipersensibilità incrociata tra la vancomicina e la teicoplanina.

La vancomicina deve essere usata con attenzione in pazienti con insufficienza renale perché la possibilità di sviluppare effetti tossici è molto più elevata in presenza di concentrazioni ematiche elevate per periodi prolungati. La dose deve essere ridotta in funzione del grado di compromissione renale. Il rischio di tossicità è sensibilmente aumentato da elevate concentrazioni ematiche o terapie prolungate. I livelli ematici devono essere monitorati e devono essere effettuati regolarmente test di funzionalità renale.

In pazienti con sordità pregressa, trattati con dosi endovenose eccessive o con terapia concomitante contenente un altro principio attivo ototossico come un aminoglicoside, è stata segnalata ototossicità, transitoria o permanente (vedere il paragrafo 4.8). La sordità può essere preceduta da tinnito. L'esperienza con altri antibiotici suggerisce che la sordità può progredire nonostante la cessazione del trattamento. Per ridurre il rischio di ototossicità, è necessario determinare periodicamente i livelli ematici del farmaco. Si raccomanda inoltre di valutare periodicamente la funzionalità uditiva.

La vancomicina deve essere evitata in pazienti con perdita dell'udito pregressa. In caso di impiego in questi pazienti, la dose deve essere corretta determinando periodicamente il livello del farmaco nel sangue. Gli anziani sono più soggetti a danno dell'organo dell'udito.

Popolazione pediatrica

Nei neonati prematuri e nei bambini piccoli, può essere appropriato confermare le concentrazioni sieriche desiderate di vancomicina. La somministrazione concomitante di vancomicina e di anestetici nei bambini è stata associata a eritema e arrossamenti istamino-simili (vedere paragrafo 4.5).

Uso nell'anziano:

La naturale diminuzione della filtrazione glomerulare con l'aumento dell'età può determinare concentrazioni sieriche elevate di vancomicina se la dose non viene corretta (vedere paragrafo 4.2).

Precauzioni di impiego

La vancomicina è molto irritante per i tessuti e causa necrosi della sede di iniezione se viene iniettata per via intramuscolare. In molti pazienti trattati con vancomicina possono svilupparsi dolore e tromboflebite, talvolta gravi. La frequenza e la gravità della tromboflebite possono essere ridotte al minimo somministrando il medicinale lentamente in soluzione diluita (vedere paragrafo 6.6) e cambiando regolarmente la sede di infusione.

La frequenza di reazioni associate all'infusione (ipotensione, arrossamenti, eritema, orticaria e prurito) aumenta con la somministrazione concomitante di anestetici. Questo effetto può essere ridotto somministrando la vancomicina per infusione nell'arco di 60 minuti, prima dell'induzione con l'anestetico.

Le dosi devono essere titolate in funzione dei livelli sierici. I livelli ematici devono essere monitorati e devono essere effettuati regolarmente test di funzionalità renale.

In linea generale, si raccomanda di monitorare le concentrazioni 2-3 volte alla settimana.

Nell'uso a lungo termine è indicato il monitoraggio periodico dei livelli ematici di vancomicina, in particolare nei pazienti con disfunzione renale o compromissione dell'udito, nonché in caso di somministrazione concomitante di sostanze rispettivamente nefrotossiche o ototossiche.

I pazienti con funzionalità renale borderline e i soggetti di età superiore ai 60 anni devono essere sottoposti periodicamente a test di valutazione della funzionalità uditiva e alla misurazione dei livelli ematici di vancomicina. Tutti i pazienti trattati con il farmaco devono essere sottoposti periodicamente a studi ematologici, analisi delle urine e test di funzionalità renale.

Sono state segnalate concentrazioni sieriche clinicamente significative in alcuni pazienti trattati con più dosi orali di vancomicina per la colite pseudomembranosa attiva indotta da *C. difficile*. Pertanto, in questi pazienti può essere appropriato il monitoraggio delle concentrazioni sieriche.

L'uso prolungato della vancomicina può determinare una crescita eccessiva di organismi non sensibili. È essenziale un'attenta osservazione del paziente. Se durante la terapia si sviluppano superinfezioni, è necessario istituire misure appropriate. Sono stati segnalati rari casi di colite pseudomembranosa, dovuta a *C. difficile*, sviluppatasi in pazienti trattati con vancomicina per via endovenosa. Pertanto, è importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea successiva alla somministrazione di vancomicina. Gli antiperistaltici sono controindicati.

Eccipienti:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Anestetici

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

Gli eventi correlati all'infusione possono essere ridotti al minimo con la somministrazione di vancomicina in infusione di 60 minuti, prima dell'induzione dell'anestetico.

Altri medicinali potenzialmente nefrotossici o ototossici

L'uso concomitante o sequenziale, sistemico o topico, di altri farmaci potenzialmente neurotossici o nefrotossici, quali gentamicina, amfotericina B, streptomina, neomicina, kanamicina, amikacina, tobramicina, bacitracina, polimixina B, colistina, viomicina o cisplatino, può potenziare la nefrotossicità e/o l'ototossicità della vancomicina, pertanto richiede un attento monitoraggio. Vedere anche paragrafo 4.2 per la correzione della dose in caso di impiego con un aminoglicoside.

Rilassanti muscolari

La somministrazione concomitante di vancomicina e di bloccanti neuromuscolari determina un aumento potenziale del blocco neuromuscolare.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non sono disponibili dati di sicurezza sufficienti relativi all'impiego della vancomicina durante la gravidanza umana. Gli studi di tossicità per la riproduzione condotti sugli animali non indicano alcun effetto sullo sviluppo dell'embrione, del feto o sul periodo di gestazione (vedere paragrafo 5.3).

Tuttavia, la vancomicina penetra nella placenta e non è possibile escludere un rischio potenziale di ototossicità e nefrotossicità embrionale e neonatale. La vancomicina pertanto deve essere somministrata in gravidanza solo in caso di evidente necessità e dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Allattamento:

La vancomicina è escreta nel latte materno umano. Occorre prestare attenzione in caso di somministrazione a madri che allattano al seno a causa delle potenziali reazioni avverse nel lattante (disturbi della flora intestinale con diarrea, colonizzazione con funghi lievito-simili e possibile sensibilizzazione).

In caso di utilizzo del medicinale per la madre che allatta, è necessario prendere in considerazione la sospensione dell'allattamento al seno.

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

La vancomicina non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

Gli eventi avversi elencati di seguito sono definiti secondo la seguente convenzione MedDRA e la classificazione per sistemi e organi:

Molto comune ($\geq 1/10$);

Comune (da $\geq 1/100$, $< 1/10$);

Non comune (da $\geq 1/1000$, $< 1/100$);

Raro (da $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$);

Molto raro ($< 1/10.000$),

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Eventi associati all'infusione:

Durante o subito dopo un'infusione rapida possono svilupparsi reazioni anafilattoidi, comprese ipotensione, dispnea, orticaria o prurito. Possono verificarsi arrossamento cutaneo nella parte superiore del corpo (sindrome dell'uomo rosso), dolore e crampi ai muscoli del torace o della schiena.

Le reazioni si attenuano con l'interruzione della somministrazione, in genere dopo 20 minuti-2 ore. La vancomicina deve essere infusa lentamente (nell'arco di più di 60 minuti - vedere paragrafo 4.4).

È stata segnalata ototossicità prevalentemente in pazienti trattati con dosi elevate o con altri medicinali ototossici concomitanti oppure che presentavano una compromissione pre-esistente della funzionalità renale o dell'udito.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: Trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosi, eosinofilia.

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Reazioni anafilattiche, reazioni di ipersensibilità.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non comune: Perdita dell'udito transitoria o permanente.

Raro: Tinnito, capogiri

Patologie cardiache:

Molto raro: Arresto cardiaco.

Patologie vascolari:

Comune: Diminuzione della pressione arteriosa, tromboflebite.

Molto raro: Vasculite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comune: Dispnea, stridore respiratorio.

Patologie gastrointestinali:

Raro: Nausea e diarrea.

Molto raro: Enterocolite pseudomembranosa.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: Esantema e infiammazione delle mucose, prurito, orticaria.

Molto raro: Dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, dermatosi bollosa a IgA lineari, sindrome di Lyell.

Patologie renali e urinarie:

Comune: Insufficienza renale che si manifesta prevalentemente con aumento della creatinina sierica.

Raro: Nefrite interstiziale, insufficienza renale acuta.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Flebite, arrossamento della parte superiore del corpo e del viso, dolore e spasmi ai muscoli del torace e della schiena

Raro: Febbre da farmaco, brividi.

Rash da farmaco con eosinofilia e sintomatologia sistemica (sindrome DRESS) sono state segnalate durante l'attività post commercializzazione

4.9 Sovradosaggio

È stata segnalata tossicità dovuta a sovradosaggio. 500 mg EV a un bambino di 2 anni di età hanno determinato un'intossicazione letale. La somministrazione di un totale di 56 g in un periodo di 10 giorni a un adulto ha determinato insufficienza renale. In determinate condizioni a rischio elevato (ad es. in caso di grave compromissione della funzionalità renale), possono svilupparsi livelli sierici elevati ed effetti ototossici e nefrotossici.

Misure in caso di sovradosaggio

- Non è noto alcun antidoto specifico.
- È richiesto il trattamento sintomatico con il mantenimento della funzionalità renale.
- La vancomicina viene scarsamente eliminata dal sangue con l'emodialisi o la dialisi peritoneale. Si è ottenuta una riduzione delle concentrazioni sieriche della vancomicina mediante emofiltrazione ed emoperfusione con resine polisulfoniche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibiotici glicopeptidici; codice ATC: J01X A01

Meccanismo di azione

La vancomicina è un antibiotico glicopeptidico tricyclico che inibisce la sintesi della parete cellulare in batteri sensibili, legandosi con affinità elevata alla D-alanil-D-alanina terminale dei precursori della parete cellulare. Il farmaco è battericida per i microrganismi in fase di divisione.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Si considera che l'attività della vancomicina venga esercitata in funzione del tempo, ovvero, l'attività antimicrobica dipende dal periodo per il quale il livello del farmaco supera la concentrazione minima inibente (MIC) dell'organismo bersaglio.

Meccanismo di resistenza:

La resistenza acquisita ai glicopeptidi è basata sull'acquisizione di vari complessi di geni *van* e sulla trasformazione della D-alanil-D-alanina bersaglio in D-alanil-D-lattato o D-alanil-D-serina, che si legano debolmente alla vancomicina perché manca un sito critico di legame idrogeno. Questa forma di resistenza si osserva in particolare nello *Enterococcus faecium*.

La ridotta sensibilità o la resistenza alla vancomicina nello *Staphylococcus* non è completamente chiara. Occorrono vari elementi genetici e più mutazioni.

È stata segnalata resistenza crociata con la teicoplanina.

Sensibilità:

La vancomicina è attiva contro i batteri gram-positivi. I batteri gram-negativi sono resistenti.

Di seguito sono riportati i valori soglia della MIC che distinguono gli organismi sensibili da quelli resistenti:

Raccomandazioni dell'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

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

I valori soglia non associati a una specie sono stati determinati principalmente sulla base dei dati di farmacocinetica/farmacodinamica e sono indipendenti dalle distribuzioni della MIC di specie specifiche.

Devono essere utilizzati solo per le specie a cui non è stato attribuito un valore soglia specie specifico e non per le specie per le quali non è raccomandato il test di sensibilità.

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per determinate specie e le informazioni locali sulla resistenza sono utili, in particolare quando si devono trattare infezioni gravi. Se necessario, occorre richiedere la consulenza di un esperto quando la prevalenza locale di resistenza sia tale da mettere in dubbio l'utilità del farmaco in almeno alcuni tipi di infezione.

Classi
<u>Specie comunemente sensibili</u> Gram-positivi <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus coagulasi negativo</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Clostridium spp.</i>
<u>Specie per le quali la resistenza acquisita potrebbe rappresentare un problema</u> <i>Enterococcus faecium.</i>
<u>Intrinsecamente resistenti</u> Batteri gram-negativi <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycobacteria</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Rickettsia spp.</i>

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

La vancomicina è stata osservata in vari liquidi corporei, tra cui i liquidi pleurici, pericardici, sinoviali e ascitici.

Una singola dose endovenosa di 1 g somministrata a soggetti adulti determina concentrazioni plasmatiche di 15-30 µg/ml 1 ora dopo un'infusione di 1-2 ore.

Il volume di distribuzione è di 0,4-1 l/kg. Nella letteratura scientifica è stato segnalato un legame della vancomicina alle proteine compreso tra il 10% e il 50%. I fattori che influiscono sull'attività complessiva della vancomicina comprendono la sua distribuzione tissutale, la dimensione dell'inoculo e gli effetti di legame alle proteine.

Biotrasformazione

La vancomicina viene metabolizzata solo in misura contenuta. Dopo la somministrazione parenterale viene escreta quasi completamente come sostanza microbiologicamente attiva (circa 75-90% entro 24 ore) mediante filtrazione glomerulare per via renale. L'escrezione biliare è irrilevante (meno del 5% di una dose).

Eliminazione

L'emivita di eliminazione sierica è di circa 4-6 ore nei soggetti adulti con funzionalità renale normale e di 2,2-3 ore nei bambini. Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, l'emivita di eliminazione sierica può risultare significativamente maggiore (fino a 7,5 giorni).

La clearance totale sistemica e quella renale della vancomicina può essere ridotta nei pazienti anziani a causa della naturale diminuzione della filtrazione glomerulare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo in base agli studi convenzionali di sicurezza farmacologica e di tossicità da dose ripetuta.

I dati limitati sugli effetti mutageni mostrano risultati negativi; non sono disponibili studi a lungo termine sugli animali per la valutazione del potenziale cancerogeno.

Negli studi di teratogenicità, nei quali ratti e conigli sono stati trattati con dosi corrispondenti approssimativamente alla dose umana in base alla superficie corporea (mg/m^2), non sono stati osservati effetti teratogeni diretti o indiretti.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido (per la correzione del pH)

Acido cloridrico (per la correzione del pH)

6.2 Incompatibilità

La vancomicina ha un pH basso che può causare instabilità chimica o fisica se viene miscelata con altri composti. Evitare la miscelazione con soluzioni alcaline. Ogni soluzione parenterale deve essere controllata visivamente prima dell'uso per individuare la presenza di precipitazione o alterazione del colore.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità della polvere confezionata per la vendita: 2 anni

Periodo di validità del concentrato ricostituito: il concentrato ricostituito deve essere diluito immediatamente dopo la preparazione.

Periodo di validità del prodotto diluito:

È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica in uso del prodotto diluito per 48 ore sia a 2-8°C che a 25°C quando diluito con sodio cloruro allo 0,9% o glucosio al 5%.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente, a meno che la ricostituzione e la diluizione siano state eseguite in condizioni di asepsi controllate e convalidate.

In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima della somministrazione sono di responsabilità dell'utilizzatore; il prodotto deve essere protetto dalla luce durante la conservazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere come confezionata per la vendita

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Conservare il flaconcino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vancomicina Actavis 500 mg:

Polvere contenuta in un flaconcino di vetro trasparente (di tipo I) chiuso con un tappo in gomma (gomma bromobutilica) e sigillato con una ghiera flip-off in alluminio.

Vancomicina Actavis 1000 mg:

Polvere contenuta in un flaconcino di vetro trasparente (di tipo I) chiuso con un tappo in gomma (gomma bromobutilica) e sigillato con una ghiera flip-off in alluminio.

Confezione: 1 e 10 flaconcini in una scatola

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere deve essere ricostituita e il concentrato ottenuto deve essere diluito immediatamente prima dell'uso.

Preparazione del concentrato ricostituito

Sciogliere il contenuto di ogni flaconcino da 500 mg in 10 ml di acqua sterile per iniezioni.

Sciogliere il contenuto di ogni flaconcino da 1000 mg in 20 ml di acqua sterile per iniezioni.

Un ml di soluzione ricostituita contiene 50 mg di vancomicina. Il pH della soluzione ricostituita è 2,5-4,5.

Aspetto della soluzione ricostituita

Soluzione trasparente da incolore a giallo chiaro, priva di fibre e particelle visibili.

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

Preparazione della soluzione finale diluita per infusione

Le soluzioni ricostituite contenenti 50 mg/ml di vancomicina devono essere diluite ulteriormente a seconda del metodo di somministrazione.

Diluenti idonei sono:

Glucosio al 5% per iniezione

Sodio cloruro allo 0,9% per iniezione

Infusione intermittente:

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

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

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

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

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

Prima della somministrazione, le soluzioni ricostituite e diluite devono essere ispezionate visivamente per rilevare la presenza di particelle o alterazione del colore. Usare solo soluzioni trasparenti, da incolore a giallo chiaro, prive di particelle.

Smaltimento

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

Il prodotto inutilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità con le normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actavis Group PTC ehf - Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður (Islanda)

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

Vancomicina Actavis 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione – 1 flaconcino – AIC n. 039986017

Vancomicina Actavis 1000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione – 1 flaconcino – AIC n. 039986031

Vancomicina Actavis 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione – 10 flaconcini – AIC n. 039986029

Vancomicina Actavis 1000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione – 10 flaconcini – AIC n. 039986043

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

07/07/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2013