

Vancomicina Hospira polvere per soluzione orale e per infusione endovenosa

Foglio illustrativo

VANCOMICINA HOSPIRA 500 mg polvere per soluzione orale e per infusione endovenosa
VANCOMICINA HOSPIRA 1 g polvere per soluzione orale e per infusione endovenosa

Categoria farmacoterapeutica

Antibatterici per uso sistemico - antibatterici glicopeptidici

Indicazioni terapeutiche

La Vancomicina è indicata nella terapia delle infezioni stafilococciche gravi sostenute da ceppi meticillino-resistenti. E' particolarmente indicata in quei pazienti che, o non possono essere trattati con penicilline o 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.

La Vancomicina 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* e 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 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.

La formulazione iniettabile di Vancomicina può essere somministrata per via orale nelle coliti pseudomembranose associate ad antibiotico-terapia causate da *C. difficile* e nelle enterocoliti di natura stafilococcica.

La somministrazione per via iniettabile della Vancomicina cloridrato da sola è di dubbio beneficio per queste indicazioni.

Il cloridrato di Vancomicina assunto 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 dalla 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 a interventi dentali o chirurgici del tratto respiratorio superiore.

Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Il medicinale è inoltre generalmente controindicato nei soggetti con ipersensibilità alla teicoplanina (vedere Precauzioni per l'uso).

Precauzioni per l'uso

Il paziente deve consultare il proprio medico per essere istruito sulla più corretta modalità di somministrazione del medicinale.

Tra vancomicina e teicoplanina sembra esistere un basso grado di reattività crociata; comunque, deve essere usata cautela nella valutazione del rapporto rischio-beneficio prima di somministrare vancomicina in un soggetto con ipersensibilità alla teicoplanina.

Poichè 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. Per minimizzare il rischio di nefrotossicità nel trattamento di pazienti con disfunzione renale di notevole grado o di pazienti che ricevono una concomitante terapia con aminoglicosidi, si consiglia un attento monitoraggio della funzionalità renale ed un costante controllo dello schema posologico da impiegare. Il dosaggio verrà calcolato tenendo conto dei valori della creatinemia o della clearance della creatinina (vedere Dose, modo e tempo di somministrazione); dosi di vancomicina inferiori ai 2 g giornalieri producono livelli ematici del farmaco soddisfacenti.

Poichè, 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 mcg/ml). La sordità può essere preceduta da ronzio auricolare. I pazienti anziani sono più soggetti a lesioni dell'organo dell'udito. Nei pazienti con funzionalità renale ai limiti della norma ed in quelli con oltre 60 anni di età è necessario monitorare i livelli ematici dell'antibiotico ed eseguire controlli seriali della funzione audio-vestibolare.

Sono stati segnalati dei casi di ototossicità sia in pazienti i cui livelli sierici di vancomicina superavano il valore di 80 µg/ml che in pazienti con livelli terapeutici.

Eseguire periodicamente esami ematologici, delle urine e della funzionalità renale ed epatica in tutti i 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.

Evitare di iniettare la vancomicina sottocute o intramuscolo, perchè 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 5 g/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.

Alcuni pazienti con malattie infiammatorie della mucosa intestinale possono andare incontro ad un significativo assorbimento sistemico dopo trattamento orale con vancomicina e, pertanto, sono a rischio di sviluppo di reazioni avverse associate alla somministrazione parenterale di vancomicina. Questo rischio è maggiore in presenza di insufficienza renale. Negli anziani la clearance sistemica totale e renale di vancomicina sono ridotte.

Sebbene l'iniezione endovitreale non sia una via di somministrazione autorizzata, è stata segnalata la precipitazione dopo iniezione endovitreale di vancomicina e di ceftazidima utilizzando diverse siringhe ed aghi. I precipitati si dissolvono gradualmente, con completa trasparenza della cavità vitrea nell'arco di due mesi e miglioramento dell'acuità visiva.

Uso in pediatria

La vancomicina deve 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.

Vancomicina Hospira polvere per soluzione orale e per infusione endovenosa

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.

Interazioni

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

La somministrazione sistemica o topica contemporanea o susseguente di altri medicinali potenzialmente neurotossici o nefrotossici come l'amfotericina B, gli aminoglicosidi, bacitracina, polimixina B, colistina, viomicina o cisplatino, laddove indicati, richiede un attento monitoraggio 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.

La somministrazione contemporanea di vancomicina e agenti bloccanti neuromuscolari può potenzialmente aumentare l'azione di blocco neuromuscolare.

Avvertenze speciali

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 *C. 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.

Gravidanza

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Non vi è sufficiente esperienza sulla sicurezza della vancomicina assunta durante la gravidanza nelle donne. Studi di tossicità riproduttiva sugli animali non suggeriscono effetti sullo sviluppo dell'embrione o del feto o nel periodo gestazionale.

Tuttavia, la vancomicina attraversa la placenta e non si può escludere un rischio potenziale relativo all'ototossicità e alla nefrotossicità embrionale e neonatale. Pertanto la vancomicina deve essere usata in gravidanza solo se necessario e solo dopo una attenta valutazione del rischio/beneficio.

Allattamento

La vancomicina è escreta nel latte materno. Si consiglia cautela quando il farmaco è somministrato a donne in allattamento a causa delle potenziali reazioni avverse nel lattante (disturbi della flora intestinale con diarrea, colonizzazione di funghi e possibili reazioni di sensibilizzazione).

Se l'assunzione del farmaco è necessaria, si deve considerare la decisione di interrompere l'allattamento.

Dose, modo e tempo di somministrazione

Adulti – La dose endovenosa è in genere 500 mg ogni 6 ore, o 1 g ogni 12 ore, diluiti in soluzione fisiologica o glucosata al 5%.

La risposta terapeutica si verifica in genere alla 48a-72a ora. La durata della terapia dipende dall'agente causale e dalle altre circostanze cliniche dell'infezione.

Nell'endocardite stafilococcica la durata deve essere di 3 o più settimane almeno.

Bambini – La dose giornaliera totale di vancomicina è di 40 mg/kg di peso corporeo. Essa deve essere suddivisa in dosi frazionate (ogni 6 ore) e diluita nella quantità di liquidi da somministrare nelle 24 ore.

Neonati e lattanti - In entrambi, si consiglia una dose iniziale di 15 mg/kg, seguita da 10 mg/kg ogni 12 ore per i neonati durante la prima settimana di vita, ed ogni 8 ore fino all'età di un mese. Ciascuna infusione dovrebbe durare almeno 60 minuti. In questi pazienti può essere giustificato un attento monitoraggio delle concentrazioni sieriche di Vancomicina (vedere Uso in pediatria).

Somministrazione orale – Il dosaggio usuale per gli adulti nel trattamento della colite pseudomembranosa da antibiotici causata dal Clostridium difficile va da 500 mg a 2 g di vancomicina al giorno, suddivisa in 3-4 dosi, per un periodo di 7-10 giorni.

Pazienti con insufficienza renale e pazienti anziani - Si raccomanda un adeguamento del dosaggio nei pazienti con funzionalità renale ridotta. Proprio a causa della ridotta funzionalità renale, nei nati prematuri e nei soggetti anziani può essere necessaria una ulteriore riduzione del dosaggio.

Al fine di ottimizzare la terapia, può essere d'aiuto un attento monitoraggio delle concentrazioni sieriche di Vancomicina, specialmente nei pazienti gravi con funzionalità renale instabile.

Tali misurazioni possono essere effettuate tramite metodi microbiologici, radioimmunologici, con l'immunofluorescenza a luce polarizzata, con l'immunofluorescenza o mediante cromatografia liquida ad alta pressione. Se il valore della clearance della creatinina viene valutato con accuratezza, il dosaggio della Vancomicina, nella maggior parte dei pazienti con funzione renale compromessa, può essere calcolato usando la seguente tabella.

Il dosaggio giornaliero di Vancomicina cloridrato è circa 15 volte il valore della velocità di filtrazione glomerulare espressa in ml/min:

DOSAGGIO DELLA VANCOMICINA IN PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE	
Clearance della creatinina ml/min	Dose di Vancomicina mg/24 h
100	1.545
90	1.390
80	1.235
70	1.080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

La dose iniziale non dovrebbe essere inferiore ai 15 mg/kg, anche nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata.

La suddetta tabella non è valida per i pazienti funzionalmente anefrici. In tali pazienti, andrebbe somministrata una dose iniziale di 15 mg/kg per raggiungere rapidamente le concentrazioni ematiche terapeutiche. La dose necessaria per mantenere invariate tali concentrazioni è di 1,9 mg/kg nelle 24 ore.

In pazienti con grave insufficienza renale, può essere più conveniente somministrare dosi di mantenimento da 250 a 1000 mg in dose unica intervallate da alcuni giorni, piuttosto che somministrare il farmaco giornalmente.

In caso di anuria, viene raccomandata una dose di 1 g ogni 7-10 giorni.

Quando è noto solo il valore della creatininemia la seguente formula (basata su sesso, peso ed età del paziente) può essere usata per calcolare la clearance della creatininemia.

$$\begin{array}{l} \text{Uomini:} \\ \text{Donne:} \end{array} \quad \begin{array}{l} \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{età in anni})}{72 \times \text{creatininemia (mg/dl)}} \\ 0,85 \times \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{età in anni})}{72 \times \text{creatininemia (mg/dl)}} \end{array}$$

Il valore della creatininemia dovrebbe rappresentare uno stato di equilibrio della funzione renale; altrimenti il valore stimato della clearance della creatininemia non è valido. Il valore della clearance così calcolato sovrastima la clearance renale nei pazienti:

1. con patologie caratterizzate da una diminuzione della funzione renale, come lo shock, l'infarto cardiaco o l'oliguria;
2. nei quali non è presente una normale relazione tra massa muscolare e peso corporeo, come nei pazienti obesi o in quelli con malattie epatiche, edemi o ascite;
3. che presentano debilitazione, malnutrizione o inattività.

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di Vancomicina per via intratecale (intralombare o intraventricolare) non è stata ancora sufficientemente valutata.

L'infusione intermittente resta il metodo di somministrazione raccomandato.

Istruzioni per l'uso

Prima della somministrazione, i farmaci iniettabili devono essere controllati per escludere la presenza di particelle in sospensione o di altre alterazioni dell'aspetto normale che possano rendere il prodotto non idoneo all'utilizzazione.

Preparazione della soluzione - Al momento dell'uso aggiungere 10 ml di acqua sterile per iniezioni al flaconcino da 500 mg di farmaco o 20 ml di acqua sterile per iniezioni nel flaconcino da 1 g.

Il flaconcino così preparato darà una soluzione di 50 mg/ml.

E' 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.
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.

Altre preparazioni per infusione compatibili:

- Soluzione di destrosio al 5% e soluzione di NaCl allo 0,9%
- Soluzione di Ringer lattato
- Soluzione di Ringer lattato e soluzione di destrosio al 5%

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

Per migliorare il gusto della somministrazione orale, alla soluzione possono essere aggiunti sciroppi dolci.

Sovradosaggio

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

Effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Vancomicina Hospira. può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La somministrazione di vancomicina può dare luogo alla comparsa dei seguenti effetti indesiderati: nausea, brividi, febbre, orticaria, eruzioni cutanee maculari, reazioni anafilattoidi. Rash da farmaco con eosinofilia e sintomatologia sistemica (sindrome DRESS). Reazioni di ipersensibilità possono verificarsi nel 5-10% dei pazienti trattati.

Patologie cardiache:

Arresto cardiaco, vampate, ipotensione, shock. Questi eventi sono maggiormente associati a infusioni effettuate rapidamente (vedere paragrafo Effetti infusione-dipendenti)

Patologie gastrointestinali

Nausea, colite pseudomembranosa

Patologie epatobiliari

Aumento delle transaminasi epatiche, epatite, ittero

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Dal punto di vista ematologico possono verificarsi agranulocitosi, eosinofilia e neutropenia. Quest'ultima compare più spesso con esordio una settimana o più dopo l'inizio del trattamento con vancomicina, o dopo una somministrazione totale del farmaco con dosaggio complessivo superiore a 25 g; la neutropenia è prontamente reversibile con la sospensione del trattamento. Pancitopenia, anemia, leucopenia e trombocitopenia.

Patologie renali e urinarie

Test di funzionalità renale anormali

Raramente è stata osservata insufficienza renale, che si manifesta principalmente con un incremento della creatinina sierica o della concentrazione dell'azoto ureico, specie nei pazienti che hanno assunto dosi elevate di vancomicina.

Sono stati riferiti rari casi di nefrite interstiziale. La maggior parte di essi si sono verificati in pazienti che avevano ricevuto in concomitanza aminoglicosidi o con preesistenti disfunzioni renali. L'azotemia si è normalizzata, nella maggior parte dei pazienti, con la sospensione della vancomicina.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Dermatite esfoliativa, reazioni di ipersensibilità, dermatosi bollosa IgA, prurito, eruzione cutanea, sindrome anafilattica con eruzione eritematosa, Sindrome di Steven-Johnson, necrolisi tossica epidermica, orticaria, vasculite

Effetti infusione-dipendenti

Durante o subito dopo una rapida infusione di vancomicina (meno di 60 minuti), i pazienti possono sviluppare le seguenti reazioni:

1. Eruzione eritematosa al tronco ed al collo, con possibile interessamento anche del viso, talora accompagnata da dispnea, sibili respiratori, orticaria e prurito. Si parla in tali casi di "Sindrome del collo rosso".
2. Sindrome ipotensiva, caratterizzata da una riduzione della pressione sistolica da moderata a grave.
3. Sindrome dolorosa spastica, meno frequente, caratterizzata da attacchi acuti di dolore pulsante e da spasmi della muscolatura toracica o paraspinale.

Queste reazioni si risolvono normalmente entro 20 minuti, ma possono persistere alcune ore. Tali eventi sono infrequenti se la vancomicina viene somministrata mediante infusione lenta (oltre 60 minuti).

Vancomicina Hospira polvere per soluzione orale e per infusione endovenosa

Gli eventi correlati all'infusione sono ricollegabili sia alla concentrazione che alla velocità di somministrazione della vancomicina. Negli adulti si raccomanda una concentrazione non superiore ai 5 mg/ml ed una velocità di infusione minore di 10 mg/min. Concentrazioni fino a 10 mg/ml possono essere impiegate in pazienti che necessitino di una restrizione dell'apporto di fluidi; l'impiego di concentrazioni più alte può aumentare il rischio di eventi correlati all'infusione. Eventi correlati all'infusione possono comunque verificarsi a qualunque concentrazione o velocità d'infusione.

Flebiti e tromboflebiti

E' stata riferita infiammazione nella sede di iniezione.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

E' stato riferito (alcune dozzine di pazienti) perdita dell'udito a seguito di terapia con vancomicina. La maggior parte di questi pazienti aveva avuto una disfunzione renale, o una precedente ipoacusia, o aveva ricevuto un trattamento concomitante con un farmaco ototossico. Sono stati riferiti raramente casi di vertigini e tinnito.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio rivolgersi al medico o al farmacista. Gli effetti indesiderati possono, inoltre, essere segnalati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili". La segnalazione degli effetti indesiderati contribuisce a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza

Scadenza e conservazione:

Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C

Dopo ricostituzione (preparazione della soluzione da 50 mg/ml) 4 giorni senza significativa perdita di efficacia in frigorifero, fra +2°C e +8°C. Le ulteriori diluizioni: 96 ore in frigorifero, fra +2°C e +8°C, o 24 ore a temperatura non superiore a 25°C.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Composizione

VANCOMICINA HOSPIRA 500 mg polvere per soluzione orale e per infusione endovenosa

Ogni flaconcino contiene:

Vancomicina	mg	500
come vancomicina cloridrato	mg	512,5

Eccipienti: Acido cloridrico, sodio idrossido

VANCOMICINA HOSPIRA 1 g polvere per soluzione orale e per infusione endovenosa

Ogni flaconcino contiene:

Vancomicina	g	1
-------------	---	---

Vancomicina Hospira polvere per soluzione orale e per infusione endovenosa

come vancomicina cloridrato g 1,025

Eccipienti: Acido cloridrico, sodio idrossido

Forma farmaceutica e contenuto

Polvere per soluzione orale e per infusione endovenosa in confezione da 1 flaconcino da 500 mg e da 1 flaconcino da 1 g.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore:
HOSPIRA S.p.A., Liscate (MI)

Revisione del foglio illustrativo da parte dell' Agenzia Italiana del Farmaco: 05/2014