

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vancomicină Aptapharma 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Vancomicină Aptapharma 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Vancomicină Aptapharma 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține clorhidrat de vancomicină 500 mg, echivalent cu vancomicină 500000 UI. Când este reconstituit cu 10 ml apă pentru preparate injectabile, concentratul pentru soluție conține vancomicină 50 mg/ml.

Vancomicină Aptapharma 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține 1 g clorhidrat de vancomicină, echivalent cu vancomicină 1000000 UI. Când este reconstituit cu 20 ml apă pentru preparate injectabile, concentratul pentru soluție conține vancomicină 50 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere sterilă compactă poroasă, de culoare albă, aproape albă sau rozalie, liofilizată.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Administrare intravenoasă

Vancomicina este indicată la toate grupele de vârstă pentru tratamentul următoarelor infecții (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1):

- infecții cutanate și ale țesuturilor moi complicate (ICTMc)
- infecții osoase și articulare
- pneumonie dobândită în comunitate (PDC)
- pneumonie dobândită în spital (PDS), inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice (PAV)
- endocardită infecțioasă

Vancomicina este, de asemenea, indicată la toate grupele de vârstă pentru profilaxia antibacteriană perioperatorie la pacienții care prezintă un risc crescut de a dezvolta endocardită bacteriană atunci când sunt supuși unor proceduri chirurgicale majore.

##### Administrare orală

Vancomicina este indicată la toate grupele de vârstă pentru tratamentul infecției cu *Clostridium difficile* (ICD) (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Trebuie să se țină seama de ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Dacă este cazul, vancomicina trebuie administrată în asociere cu alte medicamente antibacteriene.

### *Administrare intravenoasă*

Doza inițială trebuie să se bazeze pe greutatea corporală totală. Ajustările ulterioare ale dozei trebuie să se bazeze pe concentrații serice, pentru a atinge concentrații terapeutice vizate. Funcția renală trebuie luată în considerare pentru dozele ulterioare și intervalul de administrare.

### Pacienții cu vârsta de 12 ani și peste

Doza recomandată este de 15 până la 20 mg/kg greutate corporală, la interval de 8 până la 12 ore (să nu depășească 2 g pe doză).

La pacienții grav bolnavi, se poate folosi o doză de încărcare de 25-30 mg/kg greutate corporală pentru a facilita atingerea rapidă a concentrației serice de vancomicină vizate.

### Sugari și copii cu vârsta cuprinsă între o lună și mai puțin de 12 ani:

Doza recomandată este de 10 până la 15 mg/kg greutate corporală la interval de 6 ore (vezi pct. 4.4).

### Nou-născuți la termen (de la naștere până la 27 de zile de vârstă postnatală) și nou-născuți înainte de termen (de la naștere până la data preconizată a nașterii plus 27 de zile)

Pentru stabilirea schemei terapeutice la nou-născuți, trebuie solicitat sfatul unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a nou-născuților. O posibilă schemă terapeutică de administrare a vancomicinei la nou-născuți este ilustrată în tabelul următor: (vezi pct. 4.4)

| VPM (săptămâni) | Doză (mg/kg) | Intervalul de administrare (ore) |
|-----------------|--------------|----------------------------------|
| 29 <            | 15           | 24                               |
| 29-35           | 15           | 12                               |
| > 35            | 15           | 8                                |

VPM: vârsta post-menstruală [timpul scurs între prima zi a ultimei menstruații și naștere (vârsta gestațională) plus timpul scurs după naștere (vârsta post-natală)].

### Profilaxia perioperatorie a endocarditei bacteriene la toate grupele de vârstă

Doza recomandată este o doză inițială de 15 mg/kg, înainte de inducerea anesteziei. În funcție de durata intervenției chirurgicale, poate fi necesară o a doua doză de vancomicină.

### *Durata tratamentului*

Durata sugerată a tratamentului este prezentată în tabelul de mai jos. În orice caz, durata tratamentului trebuie adaptată tipului și severității infecției și răspunsului clinic individual.

| Indicație                                                                                   | Durata tratamentului                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Infecții cutanate și ale țesuturilor moi complicate<br>- Non-necrozatoare<br>- Necrozatoare | 7 până la 14 zile<br>4 până la 6 săptămâni* |
| Infecții osoase și articulare                                                               | 4 până la 6 săptămâni**                     |
| Pneumonie dobândită în comunitate                                                           | 7 până la 14 zile                           |

|                                                                                 |                          |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice | 7 până la 14 zile        |
| Endocardită infecțioasă                                                         | 4 până la 6 săptămâni*** |

\*Continuați până când nu este necesară o debridare ulterioară, starea pacientului s-a îmbunătățit clinic, iar pacientul este afebril timp de 48 până la 72 de ore.

\*\*Cure mai lungi de tratament de suprimare orală cu antibiotice adecvate ar trebui să fie luate în considerare pentru infecțiile articulare protetice

\*\*\*Durata și necesitatea terapiei în asociere se bazează pe tipul de valvă și pe organism.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Reducerea dozelor de întreținere poate fi necesară ca urmare a diminuării funcției renale induse de vârstă.

#### *Insuficiență renală*

La pacienții adulți și copii și adolescenți cu insuficiență renală, trebuie luată în considerare o doză inițială, urmată de doze ajustate în funcție de concentrațiile serice minime de vancomicină și nu o schemă fixă de administrare a dozei, mai ales la pacienții cu insuficiență renală severă sau la cei care sunt supuși terapiei de substituție renală (TSR), din cauza numeroșilor factori variabili care pot influența concentrațiile serice de vancomicină la aceste grupe de pacienți.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, doza inițială nu trebuie redusă. La pacienții cu insuficiență renală severă, este de preferat prelungirea intervalului de administrare, față de administrarea zilnică a unor doze mai reduse.

Trebuie acordată o atenție corespunzătoare administrării concomitente cu medicamente care pot reduce clearance-ul vancomicinei și/sau potența reacțiile adverse la vancomicină (vezi pct. 4.4).

Vancomicina este slab dializabilă prin hemodializă intermitentă. Cu toate acestea, utilizarea membranelor cu flux crescut și a terapiei de substituție renală continuă (TSRC) crește clearance-ul vancomicinei și, în general, este necesară administrarea de doze de substituție (de obicei după ședința de hemodializă, în cazul hemodializei intermitente).

#### *Adulți*

Ajustările dozei la pacienții adulți se pot baza pe rata de filtrare glomerulară estimată (RFG<sub>e</sub>) prin următoarea formulă:

Bărbați:  $[Greutate\ (kg) \times 140 - vârstă\ (ani)] / 72 \times creatinină\ serică\ (mg/dl)$

Femei:  $0,85 \times$  valoare calculată prin formula de mai sus.

Doza inițială uzuală pentru pacienții adulți este 15 până la 20 mg/kg, care poate fi administrată la interval de 24 de ore la pacienții cu clearance al creatininei între 20 și 49 ml/minut. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei sub 20 ml/minut) sau la cei cu terapie substituție renală, orarul de administrare și valoarea dozelor ulterioare adecvate depind în mare măsură de modalitatea TSR și trebuie să se bazeze pe concentrațiile serice minime de vancomicină și pe funcția renală reziduală (vezi pct. 4.4). În funcție de situația clinică, ar putea fi luată în considerare amânarea următoarei doze, în așteptarea rezultatelor concentrațiilor serice de vancomicină.

La pacientul în stare critică cu insuficiență renală, doza inițială de încărcare (25 până la 30 mg/kg) nu trebuie redusă.

#### *Copii și adolescenți*

Ajustările dozei la pacienții pediatrici cu vârsta de 1 an și peste se pot baza pe rata de filtrare glomerulară estimată (RFGe) prin formula Schwartz revizuită:

$$\text{RFGe (ml/minut/1,73 m}^2\text{)} = (\text{înălțime cm} \times 0,413) / \text{creatinină serică (mg/dl)}$$

$$\text{RFGe (ml/minut/1,73 m}^2\text{)} = (\text{înălțime cm} \times 36,2) / \text{creatinină serică (}\mu\text{mol/l)}$$

Pentru nou-născuții și sugarii cu vârsta sub 1 an, trebuie solicitat consult de specialitate, deoarece formula Schwartz revizuită nu este valabilă.

Recomandări orientative referitoare la doze pentru copii și adolescenți sunt prezentate în tabelul de mai jos, acestea urmând aceleași principii ca în cazul pacienților adulți.

| RFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )      | Doza i.v.   | Frecvență                                         |
|----------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------|
| 50-30                                  | 15 mg/kg    | 12 ore                                            |
| 29-10                                  | 15 mg/kg    | 24 de ore                                         |
| < 10                                   | 10-15 mg/kg | Reevaluarea dozei pe baza concentrațiilor serice* |
| Hemodializă intermitentă               |             |                                                   |
| Dializă peritoneală                    |             |                                                   |
| Terapia de substituție renală continuă | 15 mg/kg    | Reevaluarea dozei pe baza concentrațiilor serice* |

\*Orarul de administrare și valoarea dozelor ulterioare adecvate depind în mare măsură de modalitatea de TSR și trebuie să se bazeze pe concentrațiile serice de vancomicină obținute anterior administrării și pe funcția renală reziduală. În funcție de situația clinică, ar putea fi luată în considerare amânarea următoarei doze, în așteptarea rezultatelor concentrațiilor de vancomicină.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

#### *Sarcină*

Pot fi necesare doze semnificativ mărite pentru a atinge concentrații serice terapeutice la femeile gravide (vezi pct. 4.6).

#### *Pacienți obezi*

La pacienții obezi, doza inițială trebuie adaptată individual, în funcție de greutatea corporală totală, similar pacienților non-obezi.

### **Administrare orală**

#### *Pacienții cu vârsta de 12 ani și peste*

Tratamentul *infecției cu Clostridium difficile* (ICD):

Doza recomandată de vancomicină este de 125 mg la interval de 6 ore timp de 10 zile pentru primul episod de ICD non-severă. Această doză poate fi crescută la 500 mg la interval de 6 ore timp de 10 zile în caz de boală severă sau complicată. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 2 g.

La pacienții cu recidive multiple, se poate lua în considerare tratarea episodului curent de ICD cu vancomicină, în doză de 125 mg de patru ori pe zi timp de 10 zile, urmată fie de reducerea dozei, adică scăderea treptată a acesteia până la 125 mg pe zi, fie de o schemă terapeutică de tip intermitent, adică 125-500 mg/zi la interval de 2-3 zile timp de cel puțin 3 săptămâni.

### *Nou-născuți, sugari și copii cu vârsta sub 12 ani*

Doza recomandată de vancomicină este de 10 mg/kg, administrată pe cale orală la interval de 6 ore timp de 10 zile. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 2 g.

Durata tratamentului cu vancomicină poate fi necesar a fi adaptată la cursul clinic individual al pacienților. Ori de câte ori este posibil, medicamentul antibacterian suspectat că a cauzat ICD trebuie întrerupt. Trebuie asigurată înlocuirea adecvată a fluidelor și a electroliților.

#### Monitorizarea concentrațiilor serice de vancomicină:

Frecvența monitorizării terapeutice a medicamentului (MTM) trebuie individualizată în funcție de situația clinică și răspunsul la tratament, pornind de la prelevarea zilnică de probe, care poate fi necesară în cazul unor pacienți instabili hemodinamici, și până la cel puțin o dată pe săptămână pentru pacienții stabili care răspund la tratament. La pacienții cu funcție renală normală, concentrația serică de vancomicină trebuie monitorizată în a doua zi de tratament, imediat înaintea administrării următoarei doze.

La pacienții cu hemodializă intermitentă, concentrațiile serice de vancomicină trebuie obținute de obicei înainte de începerea sesiunii de hemodializă.

După administrarea orală, trebuie efectuată monitorizarea concentrațiilor serice de vancomicină la pacienții cu tulburări intestinale inflamatorii (vezi pct. 4.4).

Nivelurile terapeutice (minime) ale vancomicinei în sânge trebuie să fie în mod normal de 10-20 mg/l, în funcție de localizarea infecției și de sensibilitatea agentului patogen. Laboratoarele clinice recomandă, de obicei, valori de 15-20 mg/l pentru a acoperi mai bine agenții patogeni clasificați sensibil cu CMI  $\geq 1$  mg/l (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Metodele bazate pe model pot fi utile în predicția cerințelor privind dozele individuale pentru a ajunge la o ASC adecvată. Abordarea bazată pe model poate fi utilizată atât la calcularea dozei inițiale personalizate, cât și pentru ajustarea dozei pe baza rezultatelor MTM (vezi pct. 5.1).

#### Mod de administrare:

##### Administrare intravenoasă

Vancomicina se administrează de obicei intravenos sub formă de perfuzie intermitentă, iar recomandările de scheme terapeutice prezentate în această secțiune pentru calea de administrare intravenoasă corespund acestui tip de utilizare.

Vancomicina se administrează numai sub formă de perfuzie intravenoasă lentă, cu o durată de cel puțin o oră sau la o rată maximă de 10 mg/min (oricare durează mai mult), fiind suficient diluată (cel puțin 100 ml la 500 mg sau cel puțin 200 ml la 1000 mg) (vezi pct. 4.4).

De asemenea, la pacienții la care aportul de lichide trebuie limitat se poate administra o soluție de 500 mg/50 ml sau 1000 mg/100 ml, deși riscul de reacții adverse legate de perfuzie poate fi crescut cu aceste concentrații mai mari.

Pentru informații despre prepararea soluției, vezi pct. 6.6.

Perfuzia continuă de vancomicină poate fi luată în considerare, de exemplu, la pacienții cu clearance instabil al vancomicinei.

##### Administrare orală

Se poate utiliza conținutul flacoanelor destinate administrării parenterale.

Fiecare doză poate fi reconstituită în 30 ml apă și poate fi administrată pacientului pentru a fi băută, fie poate fi administrată prin tub nasogastric (vezi, de asemenea, pct. 6.6).

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Vancomicina nu trebuie administrată intramuscular din cauza riscului de necroză la locul de administrare.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Reacții de hipersensibilitate

Sunt posibile reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale (vezi pct. 4.3 și 4.8). În cazul reacțiilor de hipersensibilitate, tratamentul cu vancomicină trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiate măsurile de urgență adecvate.

La pacienții tratați cu vancomicină pe o perioadă mai lungă sau concomitent cu alte medicamente care pot provoca neutropenie sau agranulocitoză, numărul de leucocite trebuie monitorizat la intervale regulate. Toți pacienții tratați cu vancomicină trebuie să facă teste hematologice periodice, analize de urină, teste ale funcției hepatice și renale.

Vancomicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu reacții alergice la teicoplanină, deoarece poate apărea hipersensibilitate încrucișată, inclusiv șoc anafilactic letal.

#### Spectrul de activitate antibacteriană

Vancomicina are un spectru de activitate antibacteriană limitat la organismele Gram-pozitive. Nu este adecvată pentru utilizarea ca agent unic pentru tratamentul anumitor tipuri de infecții, cu excepția cazului în care agentul patogen este deja documentat și cunoscut ca fiind sensibil sau există o suspiciune ridicată că agentul patogen cel mai probabil ar fi adecvat pentru tratamentul cu vancomicină.

Utilizarea rațională a vancomicinei trebuie să țină seama de spectrul bacterian de activitate, de profilul de siguranță și de adecvarea terapiei antibacteriene standard pentru a trata pacientul individual.

#### Ototoxicitate

Ototoxicitatea, care poate fi tranzitorie sau permanentă (vezi pct. 4.8) a fost raportată la pacienții cu surditate anterioară, cărora li s-au administrat intravenos doze excesive sau care au fost tratați concomitent cu o altă substanță activă ototoxică, cum ar fi un aminoglicozid. Vancomicina trebuie, de asemenea, evitată la pacienții cu pierdere anterioară a auzului. Surditatea poate fi precedată de tinitus. Experiența cu alte antibiotice sugerează că surditatea poate fi progresivă, în ciuda încetării tratamentului. Pentru a reduce riscul de ototoxicitate, concentrațiile serice trebuie determinate periodic și se recomandă testarea periodică a funcției auditive.

Persoanele vârstnice sunt deosebit de susceptibile la leziuni auditive. Monitorizarea funcției vestibulare și auditive la vârstnici trebuie efectuată în timpul și după tratament. Trebuie evitată utilizarea concomitentă sau secvențială a altor substanțe ototoxice.

#### Reacții legate de perfuzie

Administrarea rapidă în bolus (și anume, timp de câteva minute) poate fi asociată cu hipotensiune arterială exagerată (inclusiv șoc și rar, stop cardiac), reacții de tip histaminic și erupții cutanate maculopapulare sau eritematoase („sindromul omului roșu” sau „sindromul gâtului roșu”). Vancomicina trebuie perfuzată lent, în soluție diluată (2,5 până la 5,0 mg/ml), cu o viteză de cel mult 10 mg/minut și timp de nu mai puțin de 60 de minute, pentru a evita reacțiile care apar la perfuzarea rapidă. Oprirea perfuziei are ca rezultat, în mod obișnuit, încetarea rapidă a acestor reacții.

Frecvența de apariție a reacțiilor adverse legate de perfuzare (hipotensiune arterială, hiperemie, eritem,

urticarie și prurit) crește în cazul administrării concomitente cu substanțe anestezice (vezi pct. 4.5). Aceste reacții pot fi reduse prin administrarea vancomicinei sub formă de perfuzie cu durată de cel puțin 60 de minute, înainte de inducerea anesteziei.

### **Reacții adverse cutanate severe (RACS)**

Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET), reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS) și pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA), care pot pune viața în pericol sau fi letale, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu vancomicină (vezi pct. 4.8). Cele mai multe dintre aceste reacții au apărut în decurs de câteva zile și până la opt săptămâni după începerea tratamentului cu vancomicină.

La momentul prescrierii pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și monitorizați îndeaproape pentru reacții cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea de vancomicină trebuie oprită imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat o RACS la utilizarea vancomicinei, tratamentul cu vancomicină nu trebuie reluat în niciun moment.

### **Reacții legate de locul de administrare**

Durerea și tromboflebita pot apărea la mulți pacienți tratați cu vancomicină administrată intravenos și sunt ocazional severe. Frecvența și severitatea tromboflebitei pot fi reduse la minimum prin administrarea lentă a medicamentului ca soluție diluată (vezi pct. 4.2) și prin schimbarea regulată a locurilor de perfuzie.

Eficacitatea și siguranța vancomicinei nu au fost stabilite pentru căile de administrare intratecală, intralombară și intraventriculară.

### **Administrare parenterală**

#### **Nefrotoxicitate**

Vancomicina trebuie utilizată cu grijă la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv anurie, deoarece posibilitatea de a dezvolta efecte toxice este mult mai mare în prezența concentrațiilor serice mari, prelungite. Riscul de toxicitate este crescut de concentrațiile serice mari sau de terapia prelungită.

Monitorizarea regulată a concentrațiilor serice de vancomicină este indicată în terapia cu doze mari și în utilizarea pe termen mai lung, în special la pacienții cu disfuncție renală sau cu afectare a funcției auditive, precum și în caz de administrare concomitentă cu substanțe nefrotoxice sau ototoxice (vezi pct. 4.2 și 4.5).

### **Tulburări oculare**

Vancomicina nu este autorizată pentru utilizare intracamerală sau intravitreană, inclusiv profilaxia endoftalmitei.

Vasculita retiniană ocluzivă hemoragică (VROH), inclusiv pierderea permanentă a vederii, au fost observate în cazuri individuale în urma utilizării intracamerale sau intravitreene a vancomicinei în timpul sau după intervenția chirurgicală pentru cataractă.

### **Copii și adolescenți**

Recomandările actuale de scheme terapeutice cu administrare intravenoasă pentru populația pediatrică, în special pentru copiii cu vârsta sub 12 ani, pot duce la niveluri sub-terapeutice de vancomicină la un număr substanțial de copii. Cu toate acestea, siguranța unei doze crescute de vancomicină nu a fost evaluată în mod corespunzător și doze mai mari de 60 mg/kg/zi nu pot fi, în general, recomandate.

Vancomicina trebuie utilizată cu o atenție deosebită la nou-născuții prematuri și la copiii mici, din cauza imaturității lor renale și a posibilei creșteri a concentrației serice de vancomicină. Prin urmare, concentrațiile sanguine ale vancomicinei trebuie monitorizate cu atenție la acești copii. Administrarea concomitentă de vancomicină și agenți anestezici a fost asociată la copii cu eritem și eritem facial tranzitoriu similar efectelor histaminei. În mod similar, utilizarea concomitentă cu agenți nefrotoxici, cum ar fi antibioticele aminoglicozide, AINS (de exemplu, ibuprofen pentru închiderea ductului arterial remanent) sau amfotericina

B este asociată cu un risc crescut de nefrotoxicitate (vezi pct. 4.5) și, prin urmare, este indicată o monitorizare mai frecventă a concentrațiilor serice de vancomicină și a funcției renale.

#### Utilizarea la vârstnici

Scăderea fiziologică a filtrării glomerulare odată cu înaintarea în vârstă poate duce la creșterea concentrațiilor serice de vancomicină dacă doza nu este ajustată (vezi pct. 4.2).

#### Interacțiuni cu medicamentele anestezice

Deprimarea miocardică indusă de anestezice poate fi amplificată de vancomicină. În timpul anesteziei, dozele trebuie diluate bine și administrate lent, cu monitorizare cardiacă atentă. Modificările de poziție trebuie întârziate până la finalizarea perfuziei, pentru a permite ajustarea posturală (vezi pct. 4.5).

#### Enterocolită pseudomembranoasă

În cazul de diaree persistentă severă, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției enterocolitei pseudomembranoase, care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.8). Nu trebuie administrate medicamente anti-diareice.

#### Suprainfecție

Utilizarea prelungită a vancomicinei poate duce la creșterea excesivă a organismelor non-sensibile.

Observarea atentă a pacientului este esențială. Dacă apare suprainfecția în timpul tratamentului, trebuie luate măsuri adecvate.

#### Administrare orală

Administrarea intravenoasă de vancomicină nu este eficientă pentru tratamentul infecției cu *Clostridium difficile*. Vancomicina trebuie administrată pe cale orală pentru această indicație.

Testarea pentru depistarea colonizării sau toxinei *Clostridium difficile* nu este recomandată la copiii cu vârsta sub 1 an, din cauza ratei mari de colonizare asimptomatică, cu excepția cazului în care diareea severă este prezentă la sugarii cu factori de risc pentru stază, cum ar fi boala Hirschsprung, atrezia anală operată sau alte tulburări de motilitate severe. Trebuie căutate întotdeauna etiologii alternative și trebuie dovedită enterocolita *Clostridium difficile*.

#### Potențialul de absorbție sistemică

Absorbția poate fi îmbunătățită la pacienții cu tulburări inflamatorii ale mucoasei intestinale sau cu colită pseudomembranoasă indusă de *Clostridium difficile*. Acești pacienți pot prezenta risc de apariție a reacțiilor adverse, mai ales dacă există o insuficiență renală concomitentă. Cu cât este mai mare gradul de insuficiență renală, cu atât este mai mare riscul apariției reacțiilor adverse asociate cu administrarea parenterală a vancomicinei. Trebuie efectuată monitorizarea concentrațiilor serice de vancomicină la pacienții cu tulburări inflamatorii ale mucoasei intestinale.

#### Nefrotoxicitate

Monitorizarea periodică a funcției renale trebuie efectuată atunci când se tratează pacienți cu disfuncție renală subiacentă sau pacienți cărora li se administrează concomitent un aminoglicozid sau alte medicamente nefrotoxice.

#### Ototoxicitate

Testarea periodică a funcției auditive poate fi utilă pentru a reduce la minimum riscul de ototoxicitate la pacienții cu o pierdere a auzului subiacentă sau care utilizează tratament concomitent cu un agent ototoxic, cum ar fi un aminoglicozid.

#### Interacțiunile medicamentului cu agenți anti-motilitate și inhibitori ai pompei de protoni

Trebuie evitați agenții anti-motilitate, iar utilizarea unui inhibitor al pompei de protoni trebuie reevaluată.

#### Dezvoltarea de bacterii rezistente la tratament

Administrarea orală a vancomicinei crește posibilitatea de dezvoltare a unor colonii de *Enterococci* rezistenți la vancomicină în tractul gastrointestinal. Drept consecință, se recomandă utilizarea cu prudență a vancomicinei pe cale orală.

#### 4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă de vancomicină și agenți anesteziici a fost asociată cu eritem, eritem facial tranzitoriu similar efectelor histaminei și reacții anafilactoide (vezi pct. 4.4).

Au existat rapoarte că frecvența evenimentelor legate de perfuzie crește odată cu administrarea concomitentă de agenți anesteziici. Evenimentele legate de perfuzie pot fi reduse la minimum prin administrarea de vancomicină sub formă de perfuzie cu durată de 60 de minute înainte de inducerea anesteziei. Atunci când se administrează în timpul anesteziei, dozele trebuie diluate la 5 mg/ml sau mai puțin și administrate lent, cu monitorizare cardiacă atentă. Modificările de poziție trebuie întârziate până la finalizarea perfuziei, pentru a permite ajustarea posturală.

Dacă vancomicina este administrată în timpul sau direct după intervenția chirurgicală, efectul (blocaja neuromusculară) relaxanțelor musculare (cum ar fi succinilcolina) utilizate concomitent poate fi amplificat și prelungit.

Utilizarea sistemică sau topică concomitentă sau secvențială a altor medicamente potențial ototoxice sau nefrotoxice, cum ar fi amfotericină B, aminoglicozide, bacitracină, polimixină B, colistină, viomicină, cisplatină, diuretice de ansă, AINS și piperacilină/tazobactam pot crește toxicitatea vancomicinei și, dacă administrarea concomitentă este necesară, trebuie efectuată cu prudență și monitorizare adecvată (vezi pct. 4.4) (valabil pentru formele cu administrare parenterală).

**Administrare orală:** trebuie avută în vedere întreruperea utilizării inhibitorilor pompei de protoni și a agenților anti-motilitate, în conformitate cu ghidurile locale pentru tratamentul infecției cu *Clostridium difficile*.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Nu există date suficiente privind administrarea vancomicinei la femeile gravide. Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la animale nu au evidențiat nicio dovadă de vătămare a fătului (vezi pct. 5.3).

Cu toate acestea, vancomicina traversează placenta și nu poate fi exclus un risc potențial de ototoxicitate embrionară sau neonatală și nefrotoxicitate (vezi pct. 5.1). Prin urmare, vancomicina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă este necesar și după o analiză atentă a riscurilor.

##### Alăptarea

Clorhidratul de vancomicină este excretat în laptele matern. La mamele care alăptează, vancomicina trebuie administrată foarte atent, ținând cont de posibilele reacții la copii (afectare a florei intestinale cu diaree, colonizare cu fungi de tipul levurilor și posibilă sensibilizare). Având în vedere importanța administrării vancomicinei la mamă, trebuie luată în considerare încetarea alăptării.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vancomicina nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt flebita, reacțiile pseudo-alergice și hiperemia părții superioare a corpului ("sindromul gâtului roșu") în legătură cu administrarea intravenoasă prea rapidă de vancomicină.

*Formulări parenterale pentru uz oral:* absorbția vancomicinei din tractul gastro-intestinal este neglijabilă. Cu toate acestea, în caz de inflamație severă a mucoasei intestinale, în special în asociere cu insuficiență renală, se pot observa reacții adverse care apar atunci când vancomicina este administrată parenteral.

Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET), reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS) și pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA) au fost raportate în asociere cu tratamentul cu vancomicină (vezi pct. 4.4).

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt definite utilizând următoarea bază de date a convenției MedDRA și a clasei de aparate, sisteme și organe :

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

| Clase de aparate, sisteme si organe                      |                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Frecvență                                                | Reacție adversă                                                                                                                     |
| <b>Tulburări hematologice și limfatice:</b>              |                                                                                                                                     |
| Rare                                                     | Neutropenie reversibilă <sup>1</sup> , agranulocitoză, eozinofilie, trombocitopenie, pancitopenie.                                  |
| <b>Tulburări ale sistemului imunitar:</b>                |                                                                                                                                     |
| Rare                                                     | Reacții de hipersensibilitate, reacții anafilactice <sup>2</sup>                                                                    |
| <b>Tulburări acustice și vestibulare:</b>                |                                                                                                                                     |
| Mai puțin frecvente                                      | Pierdere tranzitorie sau permanentă a auzului <sup>4</sup>                                                                          |
| Rare                                                     | Vertij, tinitus <sup>3</sup> , amețeală                                                                                             |
| <b>Tulburări cardiace</b>                                |                                                                                                                                     |
| Foarte rare                                              | Stop cardiac                                                                                                                        |
| <b>Tulburări vasculare:</b>                              |                                                                                                                                     |
| Frecvente                                                | Scădere a tensiunii arteriale                                                                                                       |
| Rare                                                     | Vasculită                                                                                                                           |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</b> |                                                                                                                                     |
| Frecvente                                                | Dispnee, stridor                                                                                                                    |
| <b>Tulburări gastro-intestinale:</b>                     |                                                                                                                                     |
| Rare                                                     | Greață                                                                                                                              |
| Foarte rare                                              | Enterocolită pseudomembranoasă                                                                                                      |
| Cu frecvență necunoscută                                 | Vărsături, diaree                                                                                                                   |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</b>   |                                                                                                                                     |
| Frecvente                                                | Hiperemie a părții superioare a corpului ("sindromul omului roșu"), exantem și inflamație a mucoasei, prurit, urticarie             |
| Foarte rare                                              | Dermatită exfoliativă, Sindromul Stevens-Johnson, Dermatită buloasă cu IgA liniară <sup>5</sup> , Necroliză epidermică toxică (NET) |
| Cu frecvență necunoscută                                 | Eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), PEGA (Pustuloză exantematică generalizată acută)                               |
| <b>Tulburări renale și ale căilor urinare:</b>           |                                                                                                                                     |
| Frecvente                                                | Insuficiență renală manifestată în primul rând prin creșterea creatininei serice și a ureei serice                                  |
| Rare                                                     | Nefrită interstițială, insuficiență renală acută.                                                                                   |

|                                                                  |                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cu frecvență necunoscută                                         | Necroză tubulară acută                                                                                |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</b> |                                                                                                       |
| Frecvente                                                        | Flebită, înroșire a părții superioare a corpului și a feței.                                          |
| Rare                                                             | Febră cauzată de medicament, frisoane, dureri și spasme musculare ale mușchilor toracelui și spatelui |

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

<sup>1</sup> Neutropenia reversibilă apare, de obicei, începând cu o săptămână sau mai mult după debutul tratamentului intravenos sau după o doză totală mai mare de 25 g.

<sup>2</sup> În timpul sau la scurt timp după perfuzarea rapidă pot apărea reacții anafilactice/anafilactice, inclusiv wheezing. Reacțiile se estompează atunci când se întrerupe administrarea, în general după 20 de minute până la 2 ore. Vancomicina trebuie administrată în perfuzie lentă (vezi pct 4.2 și 4.4). Poate apărea necroză după injectarea intramusculară.

<sup>3</sup> Tinitusul, care e posibil să preceadă pierderea auzului, trebuie privit ca o indicație de a se întrerupe tratamentul.

<sup>4</sup> Ototoxicitatea a fost raportată în principal la pacienții cărora li s-au administrat doze mari sau la cei care au utilizat tratament concomitent cu alte medicamente ototoxice, cum ar fi aminoglicozidele, sau la cei care au avut o reducere preexistentă a funcției renale sau a auditive.

#### Copii și adolescenți

Profilul de siguranță este în general același în rândul pacienților adulți, adolescenți și copii.

Nefrotoxicitatea a fost descrisă la copii, de obicei în cazul utilizării în asociere cu alte substanțe nefrotoxice cum ar fi aminoglicozidele.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,

București 011478-RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Terapia de susținere este recomandată, cu menținerea filtrării glomerulare.

Vancomicina este eliminată în proporție redusă din sânge prin hemodializă sau dializă peritoneală. Hemoperfuzia cu rășină Amberlite XAD-4 a fost raportată a avea beneficii limitate.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene pentru uz sistemic, antibacteriene glicopeptidice, Codul ATC: J01XA01 pentru utilizare intravenoasă

#### Mecanismul de acțiune

Vancomicina este un antibiotic glicopeptidic traciclic care inhibă sinteza peretelui celular al bacteriilor

sensibile, prin legarea cu afinitate mare de terminația D-alanil-D-alanină a unităților precursorale ale peretelui celular. Medicamentul este slab bactericid pentru microorganismele aflate în faza de multiplicare. În plus, acesta afectează permeabilitatea membranei celulelor bacteriene și sinteza ARN.

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Vancomicina prezintă activitate independentă de concentrație, cu aria de sub curba concentrației (ASC) raportată la concentrația minimă inhibitoare (CMI) a microorganismului țintă ca parametru predictiv primar pentru eficacitate. Pe baza datelor obținute *in vitro*, a celor obținute din studiile efectuate la animale și a datelor la om limitate, raportul ASC/CMI de 400 a fost stabilit ca țintă din punct de vedere farmacocinetic/farmacodinamic pentru a se obține eficacitatea clinică în cazul administrării vancomicinei. Pentru atingerea acestei valori țintă atunci când CMI  $\geq 1,0$  mg/l, este necesară administrarea de doze la limita superioară a valorilor normale și obținerea de concentrații plasmatiche minime crescute (15-20 mg/l) (vezi pct. 4.2).

#### Mecanismul de rezistență

Rezistența dobândită la glicopeptide este cea mai frecventă la enterococi și se bazează pe formarea diferitelor complexe genetice Van care modifică ținta D-alanil-D-alanin la D-alanil-D-lactat sau D-alanil-D-serină care leagă slab vancomicina. În unele țări, se observă cazuri tot mai frecvente de rezistență, în special la enterococi; tulpinile multirezistente de *Enterococcus faecium* sunt deosebit de alarmante.

Genele Van au fost rareori găsite la *Staphylococcus aureus*, unde modificările structurii peretelui celular duc la sensibilitate "intermediară", care este cel mai frecvent eterogenă. De asemenea, au fost raportate tulpini de stafilococ rezistente la meticilină (SARM) cu sensibilitate redusă la vancomicină. Sensibilitatea redusă sau rezistența la vancomicină la *Staphylococcus* nu este bine înțeleasă. Sunt necesare mai multe elemente genetice și mutații multiple.

Nu există rezistență încrucișată între vancomicină și alte clase de antibiotice. Rezistența încrucișată cu alte antibiotice glicopeptidice, cum ar fi teicoplanina, este posibilă. Dezvoltarea secundară a rezistenței în timpul tratamentului este rară.

#### Sinergism

Asocierea de vancomicină cu un antibiotic aminoglicozid are un efect sinergic împotriva multor tulpini de *Staphylococcus aureus*, streptococi non-enterococi din grupa D, enterococi și streptococi din grupul *Viridans*. Asocierea de vancomicină cu o cefalosporină are un efect sinergic împotriva unor tulpini de *Staphylococcus epidermidis* rezistente la oxacilină, iar asocierea de vancomicină cu rifampicină are un efect sinergic împotriva *Staphylococcus epidermidis* și un efect sinergic parțial împotriva unor tulpini de *Staphylococcus aureus*. Deoarece vancomicina în asociere cu o cefalosporină poate avea, de asemenea, un efect antagonist împotriva unor tulpini de *Staphylococcus epidermidis* iar în asociere cu rifampicină împotriva unor tulpini de *Staphylococcus aureus*, testarea anterioară a sinergismului este utilă.

Trebuie obținute mostre de culturi bacteriene pentru izolarea și identificarea microorganismelor care determină infecția și pentru determinarea sensibilității lor la vancomicină.

#### Valori critice pentru stabilirea sensibilității

Vancomicina este activă împotriva bacteriilor Gram-pozitive, cum ar fi stafilococii, streptococii, enterococii, pneumococii și clostridiile. Bacteriile Gram-negative sunt rezistente.

Prevalența rezistenței dobândite poate varia din punct de vedere geografic și cu timpul pentru speciile selectate și sunt de dorit informații locale privind rezistența, în special atunci când se tratează infecții severe. După cum este necesar, trebuie solicitat consult de specialitate atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea agentului în cel puțin anumite tipuri de infecții este discutabilă. Aceste informații oferă doar orientări aproximative cu privire la posibilitatea ca microorganismele să fie sensibile la vancomicină.

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) stabilite de Comitetul European privind

Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) sunt următoarele:

|                                             | Sensibil | Rezistent |
|---------------------------------------------|----------|-----------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup> . | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l  |
| Stafilococi coagulazo-negativi <sup>1</sup> | ≤ 4 mg/l | > 4 mg/l  |
| <i>Enterococcus</i> spp.                    | ≤ 4 mg/l | > 4 mg/l  |
| <i>Streptococcus</i> grupele A, B, C și G.  | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>             | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l  |
| Anaerobi Gram-pozitivi                      | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l  |

<sup>1</sup>S. aureus cu valori CMI pentru vancomicină de 2 mg/l sunt la limita distribuției pentru tipul sălbatic și în acest caz poate fi afectat răspunsul clinic.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Specii frecvent sensibile</b>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Gram pozitive</b><br><i>Enterococcus faecalis</i><br><i>Staphylococcus aureus</i><br><i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la metilicilină<br>stafilococi coagulazo-negativi<br><i>Streptococcus</i> spp.<br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br><i>Enterococcus</i> spp.<br><i>Staphylococcus</i> spp. |
| <b>Specii anaerobe</b><br><i>Clostridium</i> spp.cu excepția <i>Clostridium innocuum</i><br><i>Eubacterium</i> spp.<br><i>Peptostreptococcus</i> spp.                                                                                                                                                      |
| <b>Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă</b>                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Enterococcus faecium</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Specii cu rezistență dobândită</b>                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Toate bacteriile Gram-negative</b><br><b>Specii aerobe Gram-pozitive</b><br><i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> ,<br><i>Heterofermentativ Lactobacillus</i> ,<br><i>Leuconostoc</i> spp.<br><i>Pediococcus</i> spp.<br><b>Specii anaerobe</b><br><i>Clostridium innocuum</i>                            |
| Apariția rezistenței la vancomicină diferă de la un spital la altul și, prin urmare, un laborator microbiologic local ar trebui contactat pentru informații locale relevante.                                                                                                                              |

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Vancomicina se administrează intravenos pentru tratamentul infecțiilor sistemice.

În cazul pacienților cu funcție renală normală, administrarea perfuzabilă a unor doze repetate de vancomicină 1 g (15 mg/kg) timp de 60 de minute determină concentrații plasmatice medii de aproximativ 50-60 mg/l, 20-25 mg/l și 5-10 mg/l, imediat, după 2 ore și, respectiv, după 11 ore de la terminarea perfuziei. Concentrațiile plasmatice obținute după administrarea de doze repetate sunt asemănătoare cu cele obținute după o doză unică.

Vancomicina nu este de obicei absorbită în sânge după administrarea orală. Cu toate acestea, absorbția poate apărea după administrarea orală la pacienții cu colită (pseudomembranoasă). Acest lucru poate duce la acumularea de vancomicină la pacienții cu insuficiență renală coexistentă.

#### Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ  $60 \text{ l/1,73 m}^2$  suprafață corporală. La concentrații serice de vancomicină de 10 mg/l până la 100 mg/l, legarea medicamentului de proteinele plasmatice este de aproximativ 30-55%, măsurată prin ultrafiltrare.

Vancomicina traversează ușor placenta și este distribuită în sângele cordonului ombilical. În cazul meningelui neinflamat, vancomicina traversează numai într-o mică măsură bariera hematoencefalică.

#### Metabolizare

Medicamentul se metabolizează într-o foarte mică măsură. După administrare parenterală este excretat aproape în întregime ca substanță activă microbiologic (aproximativ 75-90% în decurs de 24 de ore) prin filtrare glomerulară prin rinichi.

#### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al vancomicinei este de 4-6 ore în cazul pacienților cu funcție renală normală și de 2,2-3 ore la copii. Clearance-ul plasmatic este de aproximativ 0,058 l/kg/oră, iar clearance-ul renal este de aproximativ 0,048 l/kg/oră. În primele 24 de ore, aproximativ 80% dintr-o doză administrată de vancomicină este excretată în urină prin filtrare glomerulară. Disfuncția renală întârzie excreția vancomicinei. La pacienții anefrici, timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de 7,5 zile. Având în vedere ototoxicitatea vancomicinei, monitorizarea concentrațiilor plasmatice este indicată în astfel de cazuri.

Excreția biliară este nesemnificativă (mai puțin de 5% dintr-o doză).

Deși vancomicina nu este eliminată eficient prin hemodializă sau prin dializă peritoneală, au fost raportate cazuri în care clearance-ul vancomicinei a crescut în urma hemoperfuziei și a hemofiltrării.

După administrarea orală, numai o fracțiune din doza administrată este recuperată în urină. În schimb, concentrații mari de vancomicină se găsesc în materiile fecale (>3100 mg/kg la doze de 2 g/zi).

#### Liniaritate/non-liniaritate

Concentrația de vancomicină crește, în general, proporțional cu creșterea dozei. Concentrațiile plasmatice obținute după administrarea de doze repetate sunt asemănătoare cu cele obținute după o doză unică.

#### Caracteristici la grupe speciale

##### *Insuficiență renală*

Vancomicina este eliminată în primul rând prin filtrare glomerulară. La pacienții cu insuficiență renală, timpul terminal de înjumătățire prin eliminare a vancomicinei este prelungit și clearance-ul total al organismului este redus. Drept urmare, doza optimă trebuie calculată în conformitate cu recomandările de dozaj prevăzute la punctul 4.2. Doze și mod de administrare.

##### *Insuficiență hepatică*

Farmacocinetica vancomicinei nu este modificată la pacienții cu insuficiență hepatică.

##### *Sarcină:*

Pot fi necesare doze semnificativ mărite pentru a atinge concentrații serice terapeutice la femeile gravide (vezi pct. 4.6).

Într-un studiu clinic controlat, potențialele efecte ototoxice și nefrotoxice ale clorhidratului de vancomicină asupra sugarilor au fost evaluate atunci când medicamentul a fost administrat femeilor gravide pentru infecții stafilococice grave, care complică abuzul intravenos de droguri. Clorhidratul de vancomicină a fost găsit în sângele din cordonul ombilical. Nu s-a observat nicio pierdere senzorială a auzului sau nefrotoxicitate atribuibile vancomicinei. Un copil, a cărui mamă a fost tratată cu vancomicină în al treilea trimestru de sarcină, a prezentat pierdere de auz conductivă, care nu a fost atribuită vancomicinei. Deoarece vancomicina a fost administrată numai în al doilea și al treilea trimestru, nu se știe dacă provoacă vătămarea fătului.

#### *Pacienți supraponderali*

Distribuția vancomicinei poate fi modificată la pacienții supraponderali, din cauza creșterii volumului de distribuție, a clearance-ului renal și a posibilelor modificări ale legării de proteinele plasmatică. În aceste subpopulații, la adulții sănătoși de sex masculin, concentrația serică de vancomicină a fost constatată mai mare decât se aștepta (vezi pct. 4.2).

#### Copii și adolescenți

Farmacocinetica vancomicinei a demonstrat o variabilitate inter-individuală largă la nou-născuții prematuri și la nou-născuții la termen. La nou-născuți, după administrarea intravenoasă, volumul de distribuție al vancomicinei variază între 0,38 și 0,97 l/kg, similar cu valorile adulților, în timp ce clearance-ul variază între 0,63 și 1,4 ml/kg/min. Timpul de înjumătățire variază între 3,5 și 10 ore și este mai lung decât la adulți, reflectând valorile obișnuite mai mici pentru clearance la nou-născuți.

La sugari și copii mai mari, volumul de distribuție variază între 0,26-1,05 l/kg, în timp ce clearance-ul variază între 0,33-1,87 ml/kg/min.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Deși nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru a evalua potențialul carcinogen, nu s-a constatat niciun potențial mutagen al vancomicinei în testele standard de laborator. Studiile de teratologie au fost efectuate la șobolan cu doze de 5 ori mai mari decât doza recomandată la om iar la iepure cu doze de 3 ori mai mari decât doza recomandată la om și nu au evidențiat nici o dovadă de vătămare a fătului determinată de vancomicină.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Niciunul

### **6.2 Incompatibilități**

Soluțiile de vancomicină au un pH scăzut care poate provoca instabilitate chimică sau fizică dacă sunt amestecate cu alți compuși. Amestecarea cu soluții alcaline trebuie evitată.

Amestecurile de soluții de vancomicină și antibiotice beta-lactamice s-au dovedit a fi incompatibile fizic. Probabilitatea apariției de precipitate crește pe măsura creșterii concentrațiilor de vancomicină. Se recomandă spălarea adecvată a liniilor de perfuzare intravenoasă între administrarea acestor antibiotice. De asemenea, se recomandă diluarea soluțiilor de vancomicină la 5 mg/ml sau mai puțin.

Deși injecția intravitreană nu este o cale de administrare aprobată pentru vancomicină, au fost raportate precipitări după injectarea intravitreană de vancomicină și ceftazidimă pentru endoftalmie folosind seringi și ace separate. Precipitatele se dizolvă treptat, cu curățarea completă a cavității vitroase pe parcursul a două luni și cu îmbunătățirea acuității vizuale.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte soluții perfuzabile, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

### 6.3 Perioada de valabilitate

#### **Pulbere:**

3 ani

#### **Soluție reconstituită:**

Soluția reconstituită cu apă pentru preparate injectabile este stabilă timp de 24 de ore, păstrată la 2 °C – 8 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

#### **Soluție diluată:**

S-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării:

- pentru o perioadă de 8 ore la 25 °C, după reconstituire și diluare suplimentară cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%);
- pentru o perioadă de 4 zile, atunci când este păstrată la 2-8 °C, după reconstituire și diluare suplimentară cu soluție Ringer lactat i.v. și soluție Ringer acetat i.v.;
- pentru o perioadă de 14 zile, atunci când este păstrată la 2-8 °C, după reconstituire și diluare suplimentară cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză (5%).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

#### **Pulbere ambalată pentru vânzare**

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit și ale medicamentului diluat, a se vedea secțiunea 6.3.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalajul primar de Vancomicină AptaPharma 500 mg: flacon din sticlă tip I, transparentă, incoloră, de 10 ml, cu dop de cauciuc clorobutilic și capsă din aluminiu și polipropilenă albă, cu etichetă de identificare autoadezivă.

Ambalajul primar de Vancomicină AptaPharma 1000 mg: flacon de sticlă tip I, transparentă, incoloră, de 20 ml cu dop de cauciuc clorobutilic și capsă din aluminiu și polipropilenă albastră, cu etichetă de identificare autoadezivă.

Ambalaje secundare: cutii de carton care conțin 1 sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

**Numai pentru o singură utilizare.** Aruncați orice conținut neutilizat.

**Pulberea trebuie reconstituită, iar concentratul rezultat trebuie diluat înainte de utilizare.**

#### **Prepararea soluției reconstituite**

Vancomicină AptaPharma 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Se dizolvă pulberea în 10 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile

Vancomicină AptaPharma 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Se dizolvă pulberea în 20 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile

1 ml de soluție reconstituită conține 50 mg vancomicină.

### **Aspectul soluției reconstituite**

După reconstituire, soluția este clară și incoloră, fără particule vizibile.

După reconstituire se obține o soluție cu un pH între 2,5 – 4,5.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului reconstituit, a se vedea pct. 6.3.

ESTE NECESARĂ DILUAREA SUPLIMENTARĂ. Citiți instrucțiunile de mai jos:

### **Prepararea soluției perfuzabile diluate finale**

***Perfuzia intermitentă*** este metoda preferată de administrare.

*Vancomicină AptaPharma 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă*

Soluțiile reconstituite care conțin 500 mg vancomicină trebuie diluate cu cel puțin 100 ml solvent.

*Vancomicină AptaPharma 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă*

Soluțiile reconstituite care conțin 1000 mg vancomicină trebuie diluate cu cel puțin 200 ml solvent.

Solvenții potriviți sunt:

- Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- Soluție de glucoză 50 mg/ml (5%)
- Soluție Ringer lactat i.v.
- Soluție Ringer acetat i.v.

Doza dorită trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă pe o perioadă de cel puțin 60 de minute. Dacă este administrată pe o perioadă mai scurtă de timp sau în concentrații mai mari, există posibilitatea de a induce hipotensiune arterială marcată, suplimentar față de tromboflebită. Administrarea rapidă poate produce, de asemenea, înroșirea feței și o erupție tranzitorie la nivelul gâtului și umerilor.

***Perfuzie continuă*** (trebuie utilizată numai atunci când perfuzia intermitentă nu este fezabilă).

La un volum suficient de mare de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), soluție de glucoză 50 mg/ml (5%), soluție Ringer lactat i.v. sau soluție Ringer acetat i.v. se adaugă:

- două până la patru flacoane de vancomicină de 500 mg (1-2 g) sau
- unul până la două flacoane de vancomicină de 1000 mg (1-2 g)

pentru a permite ca doza zilnică dorită să fie administrată lent prin picurare intravenoasă pe o perioadă de 24 de ore.

Se recomandă concentrații de cel mult 5 mg/ml. La anumiți pacienți care au nevoie de restricție de lichide, se poate utiliza o concentrație de până la 10 mg/ml (vezi pct. 4.2).

Fiecare doză trebuie administrată la cel mult 10 mg/minut.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului diluat, a se vedea pct. 6.3, "Perioada de valabilitate". Înainte de administrare, soluțiile reconstituite și diluate trebuie inspectate vizual pentru a identifica particule în suspensie și modificări de culoare. Se utilizează numai o soluție limpede și incoloră lipsită de particule.

### ***Administrare orală***

Se poate utiliza conținutul flaconului de 500 mg pentru administrare parenterală.

Se poate utiliza conținutul flaconului de 1 g pentru administrare parenterală.

Siropurile aromatizante obișnuite pot fi adăugate în soluție în momentul administrării pentru a îmbunătăți gustul.

### **Eliminare:**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Apta Medica Internacional d.o.o  
Likozařeva ul. 6  
1000 Ljubljana  
Slovenia

**8. NUMARUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

16686/2026/01-02  
16687/2026/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Martie 2022  
Data reînnoirii autorizației: Iunie 2026

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2026