

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20200259
Разрешение №	301/МНМР-59862
Одобрение №	12-08-2022

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ванкомицин Ромфарм 1000 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Ванкомицин
Vancomycin Rompharm 1000 mg powder for concentrate for solution for infusion
Vancomycin

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1000 mg ванкомицин, като хидрохлорид (vancomycin as hydrochloride) еквивалентен на 1,000,000 IU ванкомицин (vancomycin).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
Стерилен, бял до светло кафяв прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ванкомицин Ромфарм е показан при всички възрастови групи за лечение на следните инфекции (вж. точки 4.2, 4.4. и 5.1.):

- усложнени инфекции на кожата и меките тъкани (cSSTI)
- инфекции на костите и ставите
- пневмония, придобита в обществото (CAP)
- пневмония, придобита в болница (HAP) и пневмония, свързана с апаратна вентилация (VAP)
- инфекциозен ендокардит

Ванкомицин също е показан при всички възрастови групи за периперативна антибактериална профилактика, при пациенти с висок риск от развитие на бактериален ендокардит, когато са подложени на големи хирургически процедури.

Необходимо е да се вземат предвид официалните препоръки за подходяща употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

В случаи, при които е подходящо, ванкомицин трябва да се прилага в комбинация с други антибактериални средства.

Този лекарствен продукт е за интравенозно приложение, само, след реконституиране и разреждане.



Началната доза се определя на база общо телесно тегло. Последващите корекции на дозата трябва да се основават на серумните концентрации, за да се постигнат таргетните терапевтични концентрации. При последващите дози и интервал на приложение трябва да се има предвид бъбречната функция.

Пациенти на възраст 12 и повече години:

Препоръчителната доза е 15 до 20 mg/kg телесно тегло на всеки 8 до 12 часа (да не превишава 2 g за дозата).

При тежко болни пациенти може да се използва натоварваща доза от 25-30 mg/kg телесно тегло, за да се улесни бързото достигане на таргетната серумна концентрация на ванкомицин.

Кърмачета и деца на възраст от един месец до под 12 годишна възраст:

Препоръчителната доза е 10 до 15 mg/kg телесно тегло на всеки 6 часа (вж. точка 4.4.).

Новородени на термин (от раждането до 27 дни след раждането) и преждевременно родени (от раждането до очакваната дата на раждане плюс 27 дни)

При определяне на схема на дозиране при новородени, трябва да се потърси съвет от лекар с опит в лечението на новородени. Един от възможните начини на дозиране на ванкомицин при новородени е илюстриран в следната таблица: (вж. точка 4.4)

РМА (седмици)	Доза (mg/kg)	Интервал на приложение(h)
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

РМА: постменструална възраст [времето между първия ден на последния менструален цикъл и раждането (гестационната възраст) плюс времето, изминало след раждането (постнатална възраст)].

Периоперативна профилактика на бактериален ендокардит във всички възрастови групи

Препоръчва се начална доза 15 mg/kg преди индукцията на анестезия. В зависимост от продължителността на операцията може да се наложи втора доза ванкомицин.

Продължителност на лечение

Предложената продължителност на лечението е показана в таблицата по-долу. При всички случаи продължителността на лечение трябва да бъде съобразена с вида и тежестта на инфекцията, както и индивидуалния клиничен отговор.

Показание	Продължителност на лечение
-----------	----------------------------



Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани - Не- некротизиращ - Некротизиращ	7-14 дни 4-6 седмици *
Инфекции на костите и ставите	4-6 седмици**
Пневмония, придобита в обществото	7-14 дни
Пневмония, придобита в болница и пневмония, свързана с апаратна вентилация	7-14 дни
Инфекциозен ендокардит	4-6 седмици***

*Продължете, докато не се наложи допълнителен дебридман, пациентът клинично се е подобрил и пациентът е афебрилен в продължение на 48 до 72 часа

** За ставни възпаления, причинени от протези, е необходимо да се обмислят по-дълготрайни перорални супресивни терапии с подходящи антибиотици.

*** Продължителността и необходимостта от комбинирана терапия зависи от вида на клапата и състоянието на организма

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Може да е необходима по-ниска поддържаща доза поради намалена бъбречна функция, свързана с възрастта.

Бъбречно увреждане

При възрастни и педиатрични пациенти с бъбречно увреждане трябва да се обмисли начална доза, последвана от най-ниската серумна концентрация на ванкомицин, вместо определена схема на прилагане, особено при пациенти с тежко бъбречно увреждане или такива, които са подложени на бъбречно замествителна терапия (renal replacement therapy, RRT), поради многото различни фактори които могат да повлияят нивата на ванкомицин при тях.

При пациенти с лека или умерена степен бъбречна недостатъчност, началната доза не трябва да се намалява. При пациенти с тежка степен бъбречна недостатъчност е за предпочитане да се удължи интервалът на приложение, вместо да се прилагат по-ниски дневни дози.

Трябва да се обърне внимание на съпътстващото приложение на лекарствени продукти, които могат да намалят клирънса на ванкомицин и/или да потенцират неговите нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Ванкомицин се диализира слабо чрез интермитентна хемодиализа. Въпреки това, употребата на мембрани с висока пропускливост и непрекъсната бъбречно замествителна терапия (CRRT) увеличава клирънса на ванкомицин и обикновено изисква допълнителна доза (обикновено след хемодиализна сесия при интермитентна хемодиализа).

Възрастни



Адаптирането на дозата при възрастни пациенти може да се основава на изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) с помощта на следната формула:

Мъже: (Телесно тегло (kg) x (140 минус възрастта (години))) / (72 x серумен креатинин (mg/dl))

Жени: 0,85 x стойността, изчислена по горната формула.

Обичайната начална доза за възрастни пациенти е 15 до 20 mg/kg, която може да се прилага на всеки 24 часа при пациенти с креатининов клирънс между 20 и 49 ml/min. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 20 ml/min) или на бъбречно замествителна терапия, подходящото разпределение по време и количество на последователните дози до голяма степен зависят от начина на RRT и трябва да се основават на най-ниската серумна концентрация на ванкомицин и на остатъчната бъбречна функция (вж. точка 4.4). В зависимост от клиничната ситуация може да се обмисли отлагане на следващата доза, докато се очакват резултатите за нивата на ванкомицин.

При критично болен пациент с бъбречна недостатъчност първоначалната доза (25 до 30 mg/kg) не трябва да се намалява.

Педиатрична популация

Адаптирането на дозата при педиатрични пациенти на възраст над 1 година, може да се основава на изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) чрез преработената формула на Schwartz:

$eGFR \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = (\text{височина в (cm)} \times 0,413) / \text{серумен креатинин (mg/dl)}$

$eGFR \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = (\text{височина в (cm)} \times 36,2) / \text{серумен креатинин (}\mu\text{mol/l)}$

При новородени и кърмачета под 1-годишна възраст трябва да се потърси съвет от специалист, тъй като преработената формула на Schwartz за тях не е приложима.

Ориентировъчните препоръки за дозиране при педиатричната популация са показани в таблицата по-долу, която следва същите принципи както при възрастни пациенти

GFR (ml/min/1.73 m ²)	i.v. доза	Честота
50-30	15 mg/kg	12 часа
29-10	15 mg/kg	24 часа
<10	10-15 mg/kg	Повторно прилагане въз основа на концентрацията*
Интермитентна хемодиализа	15 mg/kg	
Перитонеална диализа		Повторно прилагане въз основа на концентрацията*
Продължителна бъбречно заместителна терапия		

* Подходящото разпределение по време и количество на следващите дози до голяма степен зависи от вида RRT и трябва да се основава на серумните нива на ванкомицин, получени преди прилагането и на остатъчната бъбречна функция. В зависимост от клиничната ситуация може да се обмисли отлагане на следващата доза, докато се очакват резултатите за нивата на ванкомицин.

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност.



Бременност

Може да са необходими значително по-високи дози за постигане на терапевтични серумни концентрации при бременни жени (вж. точка 4.6).

Пациенти със затлъстяване

При пациенти със затлъстяване началната доза трябва да се адаптира индивидуално, според общото телесно тегло, както при пациентите без затлъстяване.

Проследяване на серумните концентрации на ванкомицин

Честотата на терапевтичния лекарствен мониторинг (TDM) трябва да бъде индивидуализирана въз основа на клиничната ситуация и отговор към лечението, вариращи от ежедневно вземане на проби, което може да се наложи при някои хемодинамично нестабилни пациенти до поне веднъж седмично при стабилни пациенти, проявяващи отговор към лечението. При пациенти с нормална бъбречна функция серумната концентрация на ванкомицин трябва да се проследява на втория ден от лечението, непосредствено преди следващата доза.

При пациенти на интермитентна хемодиализа нивата на ванкомицин обикновено трябва да се получават преди началото на хемодиализната сесия.

Терапевтичните най-ниски (минимални) нива ванкомицин в кръвта обикновено трябва да бъдат 10-20 mg/l, в зависимост от мястото на инфекцията и чувствителността на патогена. Най-често се препоръчват най-ниските стойности от 15-20 mg/l, от клиничните лаборатории за по-добро покриване на, класифицирани като чувствителни патогени с MIC >1 mg/l (вж. точки 4.4 и 5.1).

Методите, основаващи се на модели, могат да бъдат полезни при прогнозиране на индивидуалните изисквания за дозиране, за да се достигне подходяща AUC. Подходът, основаващ се на модели, може да се прилага както при изчисляване на персонализираната начална доза, така и при корекция на дозата въз основа на резултатите от TDM (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

За интравенозно приложение, само след разтваряне и разреждане

Интравенозният ванкомицин обикновено се прилага като интермитентна инфузия и препоръките за прилагане, представени в този раздел за интравенозния път, съответстват на този тип приложение.

Ванкомицин трябва да се прилага само като бавна интравенозна инфузия с продължителност поне един час или с максимална скорост от 10 mg/min (което е по-дълго), като е достатъчно разреден (най-малко 100 ml на 500 mg или най-малко 200 ml на 1000 mg) (вж. точка 4.4).

Пациентите, чийто прием на течности трябва да бъде ограничен, също могат да получат разтвор от 500 mg/50 ml или 1000 mg/100 ml, въпреки че рискът от нежелани реакции, свързани с инфузията, може да се повиши при тези по-високи концентрации.

За информация относно приготвянето на разтвора, моля, вижте точка 6.6.



Може да се има предвид продължителна инфузия на ванкомицин, например при пациенти с нестабилен клирънс на ванкомицин.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество.

Ванкомицин не трябва да се прилага интрамускулно, поради риск от некроза на мястото на приложение.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност

Възможни са сериозни, и понякога летални, реакции на свръхчувствителност (вж. точки 4.3. и 4.8.). В случай на появила се реакция на свръхчувствителност, лечението с ванкомицин трябва да се прекрати незабавно и спешно да се предприемат необходимите мерки.

При пациенти, приемащи ванкомицин в продължение на дълъг период от време или съпътстващо с други лекарства, които могат да причинят неутропения или агранулоцитоза, броят на левкоцитите трябва да се проследява на редовни интервали от време. Всички пациенти, получаващи ванкомицин, трябва да имат периодични хематологични изследвания, изследвания на урината, чернодробни и бъбречни функционални тестове.

Ванкомицин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с алергични реакции към тейкоплагин, тъй като може да се появи кръстосана свръхчувствителност, включително анафилактичен шок с летален изход.

Спектър на антибактериална активност

Ванкомицин има спектър на антибактериална активност, ограничен до Gram-положителни микроорганизми. Не е подходящ да се използва като самостоятелно средство за лечението на някои видове инфекции, освен ако патогенът вече е документиран и е известно, че е чувствителен или има достатъчно основания да се счита, че вероятният(те) патоген (и) ще са чувствителни на лечение с ванкомицин.

За да е рационално използването на ванкомицин, трябва да се вземе предвид спектърът на бактериална активност, профилът на безопасност и пригодността на стандартната антибактериална терапия за лечение на отделния пациент.

Ототоксичност

Ототоксичност, която може да е преходна или постоянна (вж. точка 4.8), е съобщена при пациенти с предшестваща глухота, които са получили прекомерни интравенозни дози или които получават съпътстващо лечение с друго ототоксично активно вещество, като аминогликозид. Ванкомицин също трябва да се избягва при пациенти със загуба на слуха в миналото. Глухотата може да бъде предшествана от шум в ушите. Опитът с други антибиотици предполага, че глухота може да прогресира, въпреки прекратяването на лечението. За да се намали рискът от ототоксичност, кръвните нива трябва да се проверяват периодично и се препоръчва периодично изследване на слуха.

Хората в старческа възраст са особено податливи на слухови увреждания.

Мониторирането на вестибуларната функция и слуха при пациенти в старческа възраст



трябва да се извършва по време на и след лечението. Трябва да се избягва едновременното или последователно използване на други ототоксични вещества.

Реакции, свързани с инфузията

Приложението чрез бърз болус (т.е. в продължение на няколко минути) може да бъде свързано с рязка хипотония (включително шок, и рядко сърдечен арест), реакции подобни тези, медиранни от хистамин и макулопапулозен или еритематозен обрив („синдром на червения човек“ или синдром „червен врат“). Ванкомицин трябва да се влива бавно в разреден разтвор (2,5 до 5,0 mg/ml), със скорост не по-висока от 10 mg/min и за период не по-кратък от 60 минути, за да се избегнат бързи реакции, свързани с инфузията. Спирането на инфузията обикновено води до бързо прекратяване на тези реакции.

Честотата на реакциите, свързани с инфузията (хипотония, зачервяване, еритем, уртикария и пруритус) се увеличава при съпътстващо приложение на анестетици (вж. точка 4.5). Честота им може да се намали при прилагане на ванкомицин чрез инфузия най-малко 60 минути преди индукция на анестезия.

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs)

Съобщава се за тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход, във връзка с лечение с ванкомицин (вж. точка 4.8). Повечето от тези реакции са настъпили в рамките на няколко дни до осем седмици след започване на лечението с ванкомицин. При предписване пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат внимателно наблюдавани за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тези реакции, приложението на ванкомицин трябва незабавно да се прекрати и да се обмисли алтернативно лечение. Ако пациентът е развил тежка кожна нежелана реакция при употребата на ванкомицин, лечението с ванкомицин не трябва повече да се подновява.

Реакции, свързани с мястото на приложение

Болка и тромбоза могат да се появят при много пациенти, получаващи ванкомицин интравенозно, които понякога са тежки. Честотата и тежестта на тромбозите могат да бъдат сведени до минимум, когато лекарственият продукт се прилага бавно като разреден разтвор (вж. точка 4.2) и периодично се променят местата на инфузия.

Ефикасността и безопасността на ванкомицин не са установени при интратекални, интралумбални и интравентрикуларни пътища на прилагане.

Нефротоксичност

Ванкомицин трябва да се използва внимателно при пациенти с бъбречна недостатъчност, включително анурия, тъй като възможността за поява на токсични ефекти е много по-висока при поддържане на продължителни високи концентрации в кръвта. Рискът от токсичност се увеличава при високи концентрации в кръвта или продължителна терапия.

Редовното мониториране на нивата на ванкомицин в кръвта е показано при високи дози и по-дългосрочна употреба, особено при пациенти с бъбречна дисфункция или увреден слух, както и при едновременно приложение съответно на нефротоксични



или ототоксични вещества (вж. точки 4.2 и 4.5).

Нарушения на очите

Ванкомицин не е разрешен за интракамерно или интравитреално приложение, включително профилактика на ендофталмит.

Хеморагичен оклузивен ретинален васкулит (HORV), включително трайна загуба на зрение, са наблюдавани в отделни случаи след интракамерно или интравитреално приложение на ванкомицин по време или след операция на катаракта.

Педиатрична популация

Настоящите препоръки за интравенозно прилагане в педиатричната популация, особено за деца под 12-годишна възраст, могат да доведат до субтерапевтични нива на ванкомицин при значителен брой деца. Въпреки това, безопасността на прилагане по-висока доза на ванкомицин не е достатъчно оценена и не се препоръчват по-високи дози от 60 mg/kg/ден.

Ванкомицин трябва да се използва с особено внимание при недоносени новородени и кърмачета поради незрялост на бъбреците и възможно повишаване на серумната концентрация на ванкомицин. Поради това концентрацията на ванкомицин в кръвта трябва да се проследява внимателно при тези деца. Съпътстващото приложение на ванкомицин и анестетици е свързано с еритем и подобно на медирано от хистамин зачервяване при деца. По подобен начин, съпътстващата употреба с нефротоксични средства, като аминогликозидни антибиотици, НСПВС (напр. ибупрофен за затваряне на отворен ductus arteriosus) или амфотерицин В е свързана с повишен риск от нефротоксичност (вж. точка 4.5) и затова е показано по-често наблюдение на серумните нива на ванкомицин и бъбречната функция.

Употреба в старческа възраст

Естественото понижаване на гломерулната филтрация с напредване на възрастта може да доведе до повишени серумни концентрации на ванкомицин, ако дозата не се коригира (вж. точка 4.2).

Лекарствени взаимодействия с анестетици

Индуцираната от анестетици миокардна депресия може да се засили от ванкомицин. По време на анестезия, дозите трябва да се разреждат добре и да се прилагат бавно, при стриктно наблюдение на сърдечната дейност. Промяната на позицията на тялото трябва да се отложи до завършване на инфузията, за да се позволи адаптиране на кръвното налягане спрямо промяната на позата (вж. точка 4.5).

Псевдомембранозен ентероколит

В случай на тежка персистираща диария, трябва да се има предвид вероятността за наличие на псевдомембранозен ентероколит, който може да бъде животозастрашаващ (вж. точка 4.8). Не трябва да се използват антидиарийни лекарствени продукти.

Суперинфекция

Продължителната употреба на ванкомицин може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. Внимателното наблюдение на пациента е от основно значение. Ако по време на терапията се появи суперинфекция, трябва да се вземат необходимите мерки.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Едновременното приложение на ванкомицин и анестетици е свързано с възникване на еритема, хистамино-подобно зачервяване и анафилактични реакции (вж. т.4.4).

Съобщава се, че честотата на събитията, свързани с инфузията, се увеличава с едновременното приложение на анестетици. Събитията, свързани с инфузията, може да се сведат до минимум като ванкомицин се прилага под формата на 60-минутна инфузия преди въвеждането в анестезия. Когато се прилагат по време на анестезия, дозите трябва да се разреждат до 5 mg /ml или по-малко и да се прилагат бавно с внимателно наблюдение на сърдечната дейност. Промените в позицията трябва да се отлагат, докато инфузията не завърши, за да се позволи корекция на позата.

Едновременната или последователната системна или локална употреба на други потенциално ототоксични, невротоксични или нефротоксични лекарства, напр. амфотерицин Б, аминогликозиди, бацитрацин, полимиксин Б, колистин, виомицин или цисплатин, пиперацилин/тазобактам, бримкови диуретици, НСПВС могат да увеличат токсичността на ванкомицин и ако трябва да се прилагат, трябва да се използват с повишено внимание и подходящо наблюдение (вж. точка 4.4).

Комбинацията от ванкомицин с аминогликозиден антибиотик има синергичен ефект срещу много щамове на *Staphylococcus aureus*, неентерококова група D-стрептококи, ентерококи и стрептококи от групата *Viridans*.

Комбинацията от ванкомицин с рифампицин има синергичен ефект срещу *Staphylococcus epidermidis*.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проведени са тератологични проучвания при петкратната доза за хора при плъхове и трикратната доза при зайци и не са разкрили доказателства за увреждане на плода дължащи се на ванкомицин. В контролирано клинично проучване са оценени потенциалните ототоксични и нефротоксични ефекти на ванкомицин хидрохлорид върху кърмачета, когато лекарството се прилага на бременни жени за сериозни стафилококови инфекции, усложняващи интравенозната лекарствена злоупотреба. Ванкомицин хидрохлорид е открит в кръвта от пълна връв. Не е отбелязана сензонеурална загуба на слуха или нефротоксичност, приписвана на ванкомицин. Едно бебе, чиято майка е получавала ванкомицин през третия триместър, е получило кондуктивна загуба на слуха, която не се дължи на ванкомицин. Тъй като ванкомицин се прилага само през втория и третия триместър, не е известно дали причинява увреждане на плода. Ванкомицин трябва да се прилага по време на бременност само ако е категорично необходимо и нивата в кръвта трябва да се наблюдават внимателно, за да се сведе до минимум рискът от фетална токсичност. Съобщава се обаче, че бременните пациенти може да се нуждаят от значително повишени дози ванкомицин за постигане на терапевтични серумни концентрации.

Кърмене

Ванкомицин хидрохлорид се екскретира в кърмата. Той трябва да се прилага с внимание при кърмачки. Малко вероятно е кърмачето да абсорбира значително количество ванкомицин от стомашно-чревния тракт.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Неприложимо

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често срещаните нежелани реакции са флебит, псевдоалергични реакции и зачервяване на горната част на тялото (синдром „червен врат“), свързано с прекадено бърза интравенозна инфузия на ванкомицин.

Съобщава се за тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) във връзка с лечение с ванкомицин (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

При всяко групиране по честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред на тяхната сериозност.

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са определени като е използвана следната конвенция за категории по честота и база данни на системно-органични класове по MedDra: Много чести (> 1/10); чести (> 1/100 до <1/10); нечести (> 1/1 000 до <1/100); редки (> 1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органичен клас	
Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система:	
Редки	Обратима неутропения ¹ , агранулоцитоза, еозинофилия, тромбоцитопения, панцитопения
Нарушения на имунната система:	
Редки	Реакции на свръхчувствителност, анафилактични реакции ²
Нарушения на ухото и лабиринта:	
Нечести	Преходна или трайна загуба на слуха ⁴
Редки	Вертиго, тинитус ³ , замайване
Сърдечни нарушения	
Много редки	Сърдечен арест
Съдови нарушения:	
Чести	Понижение на артериалното налягане
Редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Диспнея, стридор
Стомашно-чревни нарушения:	
Редки	Гадене
Много редки	Псевдомембранозен ентероколит
С неизвестна честота	Повръщане, Диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:	
Чести	Зачервяване на горната част на тялото („синдром на червения човек“), екзантем и възпаление на лигавицата, сърбеж, уртикария



Много редки	Ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (TEN), линейна IgA булозна дерматоза
С неизвестна честота	Еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром), AGEF (острата генерализирана екзантематозна пустулоза)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:	
Чести	Бъбречна недостатъчност, проявяваща се предимно с повишен серумен креатинин и урея
Редки	Интерстициален нефрит, остра бъбречна недостатъчност
С неизвестна честота	Остра тубулна некроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:	
Чести	Флебит, зачервяване на горната част на тялото и лицето
Редки	Треска, провокирана от лекарство, треперене, болка в гърдите и мускулите на гърба

Описание на избрани нежелани реакции

¹Обратимата неутропения обикновено започва една седмица или повече след началото на интравенозната терапия или след обща доза над 25 g.

²По време на или непосредствено след бърза инфузия може да настъпят анафилактични/анафилactoидни реакции, включващи и хрипове. Тези реакции отшумяват след прекратяване на инфузията, обикновено между 20 минути и 2 часа. Ванкомицин трябва да се влива бавно (вж. точки 4.2 и 4.4.). Може да настъпи некроза след интрамускулно инжектиране.

³Шум в ушите, вероятно предшестваш загуба на слуха, трябва да се счита за показание за прекратяване на лечението.

⁴Ототоксичност се съобщава главно при пациенти, на които е приложена висока доза, или при тези на съпътстваща терапия с други ототоксични лекарствени продукти, напр. аминогликозиди или които са с анамнеза за намален слух или бъбречна дисфункция.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност при деца, юноши и възрастни пациенти е като цяло подобен. Нефротоксичността, описана при деца, обикновено е свързана с други нефротоксични средства, като аминогликозиди.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Препоръчват се поддържащи грижи с поддържане на гломерулната филтрация. Ванкомицин се елиминира слабо от кръвта с хемодиализа или перитонеална диализа. Съобщава се, че хемоперфузията с Amberlite смола XAD-4 е с ограничена полза.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група, "Антибактериални средства за системна употреба Гликопептидни антибактериални средства", АТС код: JO1X A01 за интравенозно приложение.

Механизъм на действие

Ванкомицин е трициклически гликопептиден антибиотик, който инхибира синтеза на клетъчната стена при чувствителни бактерии чрез свързване с висок афинитет с D-аланил-О-аланин края на прекурсорните единици на клетъчната стена. Лекарството има бавно бактерицидно действие при делящи се микроорганизми. В допълнение то нарушава пропускливостта на бактериалната клетъчна мембрана и синтеза на РНК.

Фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие

Ванкомицин показва независима от концентрацията активност, като площта под кривата концентрация/време (AUC), разделена на минималната инхибираща концентрация (MIC) на таргетния микроорганизъм се явява първичен прогностичен параметър за ефикасност. Въз основа на *in vitro* данни при животни и ограничени данни за хора, AUC / MIC съотношение от 400 е установено като PK / PD цел за постигане на клинична ефективност с ванкомицин. За да се постигне тази цел, когато MICs са > 1,0 mg/l, се изисква дозиране в горния диапазон и високи най-ниски серумни концентрации (15-20 mg/l) (вж. точка 4.2).

Механизъм на резистентност

Придобитата резистентност към гликопептиди е най-честа при ентерококи и се основава на придобиването на различни *van* генни комплекси, което променя прицелните D-аланил-О-аланин до D-аланил-О-лактат или О-аланил-О-серин, които слабо свързват ванкомицин. В някои страни се наблюдава повишена резистентност, главно при ентерококи, мултирезистентни щамове на *Enterococcus faecium* са особено обезпокоителни.

Van гените рядко се откриват в *Staphylococcus aureus*, при които промените в структурата на клетъчната стена водят до „средна“ чувствителност, която най-често е разнородна. Също така бяха докладвани метицилин-резистентни стафилококови щамове (MRSA) с намалена чувствителност към ванкомицин. Намалената чувствителност или резистентност към ванкомицин при *Staphylococcus* не е добре разбрана. Необходими са няколко генетични елемента и множество мутации.

Няма кръстосана резистентност между ванкомицин и други антибиотици. Има кръстосана резистентност с други гликопептидни антибиотици, като например тейкопланин. Развитието на вторична резистентност по време на терапия е рядко.

Синергизъм

Комбинацията от ванкомицин и аминогликозиден антибиотик има синергичен ефект срещу много щамове *Staphylococcus aureus*, неентерококова група D-стрептококи, ентерококи и стрептококи от групата *Viridans*. Комбинацията от ванкомицин и цефалоспорин има синергичен ефект срещу някои щамове *Staphylococcus epidermidis*, резистентни на оксацилин и комбинацията от ванкомицин и рифампицин има синергичен ефект срещу *Staphylococcus epidermidis* и частичен синергичен ефект срещу някои щамове *Staphylococcus aureus*. Тъй като ванкомицин в комбинация с цефалоспорин може също да има антагонистичен ефект срещу някои щамове



Staphylococcus epidermidis, и в комбинация с рифампицин срещу някои щамове *Staphylococcus aureus*, предварителното тестване за синергизъм е от полза.

Трябва да се получат проби за бактериални култури, за да се изолират и идентифицират причинителите и да се определи тяхната чувствителност към ванкомицин.

Гранични точки за тестване на чувствителността

Ванкомицин е активен срещу Gram-положителните бактерии, напр. стафилококи, стрептококи, ентерококи, пневмококи и clostridia. Gram-отрицателните бактерии са резистентни.

Честотата на придобита резистентност при отделни видове може да варира в зависимост от географското разположение и от времето и е желателно да има местна информация относно резистентността, особено когато се лекуват тежки инфекции. При нужда, трябва да се търси консултация със специалист, когато местната честота на резистентност е такава, че се поставя под въпрос ползата от това средство поне при някои видове инфекции. Тази информация предоставя само приблизителни насоки за възможността микроорганизмите да са чувствителни към ванкомицин.

Граничните стойности на минималната инхибираща концентрация (MIC), установени от Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (EUCAST), са както следва:

	Чувствителни	Резистентни
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Коагулаза отрицателни staphylococci ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> от групи A, B, C и G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Gram-положителни анаероби	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹S. aureus при MIC стойности на ванкомицин 2 mg/l са на границата на разпределение на дивия тип и може да има нарушен клиничен отговор

Обикновено чувствителни видове

Gram-положителни

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus

Метицилин-резистентни *Staphylococcus aureus*

Коагулаза-отрицателни *Staphylococci*

Streptococcus spp.

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus spp.

Staphylococcus spp.

Анаеробни видове

Clostridium spp. except *Clostridium innocuum*

Eubacterium spp.

Peptostreptococcus spp.

Видове, при които придобитата резистентност може да бъде проблем

Enterococcus faecium



Вътрешно резистентни**Всички Gram-отрицателни бактерии****Gram-положителни аеробни видове***Erysipelothrix rhusiopathiae**Heterofermentative Lactobacillus**Leuconostoc* spp.*Pediococcus* spp.**Анаеробни видове***Clostridium innocuum*

Появата на резистентност към ванкомицин е различна в различните болници и поради това трябва да се установи контакт с местна микробиологична лаборатория, за да се получи съответната местна информация.

5.2 Фармакокинетични свойства**Абсорбция**

Ванкомицин се прилага интравенозно за лечение на системни инфекции.

При пациенти с нормална бъбречна функция, интравенозната инфузия на многократни дози от 1g ванкомицин (15 mg/kg) в продължение на 60 минути, води до приблизителни средни плазмени концентрации от 50-60 mg/l, 20-25 mg/l и 5-10 mg/l, веднага след приложението, 2 часа и 11 часа след завършване на инфузията съответно. Плазмените нива, получени след многократни дози са подобни на тези, достигнати след еднократна доза.

Разпределение

Обемът на разпределение е около 60 l/1,73 m² телесна повърхност. При серумни концентрации на ванкомицин от 10 mg/l до 100 mg/l свързването на лекарството с плазмените протеини е приблизително 30-55%, измерено чрез ултрафилтрация. Ванкомицин дифундира лесно през плацентата и се разпределя в кръвта на пъпната връв. При невъзпалени менинги ванкомицин преминава през кръвно-мозъчната бариера само в ниска степен.

Биотрансформация

Лекарството се метаболизира много малко. След парентерално приложение то се екскретира почти напълно като микробиологично активно вещество (приблизително 75-90% в рамките на 24 часа) чрез гломерулна филтрация през бъбреците.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на ванкомицин е 4 до 6 часа при пациенти с нормална бъбречна функция и 2,2 - 3 часа при деца. Плазменният клирънс е около 0,058 l/kg/h и бъбречният клирънс е около 0,048 l/kg/h. През първите 24 часа приблизително 80 % от приложената доза ванкомицин се екскретира в урината чрез гломерулна филтрация. Нарушената бъбречна функция забавя екскрецията на ванкомицин. При анефрични пациенти средният полуживот е 7,5 дни. Поради ототоксичността на терапията с ванкомицин, в тези случаи е показано допълнително проследяване на плазмените концентрации.

Билиарната екскреция е незначителна (по-малко от 5% от дозата).

Въпреки, че ванкомицинът не се елиминира ефикасно чрез хемодиализа или перитонеална диализа, има съобщения за повишаване на клирънса на ванкомицин чрез хемоперфузия и хемифилтрация.



Линейност/нелинейност

Концентрацията на ванкомицин обикновено нараства пропорционално с увеличаване на дозата. Плазмените концентрации при многократно приложение на дозата са подобни на тези след приложение на единична доза.

Характеристики в определени групи

Бъбречно увреждане

Ванкомицин се очиства главно чрез гломерулна филтрация. При пациенти с нарушена бъбречна функция, терминалният елиминационен полуживот на ванкомицин е удължен и общият телесен клирънс е намален. Впоследствие, оптималната доза трябва да се изчисли в съответствие с препоръките за дозиране, посочени в точка 4.2. Дози начин на приложение.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на ванкомицин не се променя при пациенти с чернодробно увреждане.

Бременни жени

Може да са необходими значително повишени дози за постигане на терапевтични серумни концентрации при бременни жени (вж. точка 4.6).

Пациенти с наднормено тегло

Разпределението на ванкомицин може да се промени при пациенти с наднормено тегло поради увеличаване на обема на разпределение, на бъбречния клирънс и възможни промени в свързването с плазмените протеини. При тези субпопулации концентрацията на ванкомицин в серума е установено, че е по-висока от очакваната при здрави възрастни мъже (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

РК на ванкомицин показва широка интериндивидуална вариабилност при преждевременно родени и родените на термин новородени. При новородени, след интравенозно приложение, обемът на разпределение на ванкомицин варира между 0,38 и 0,97 l/kg, подобно на стойностите при възрастни, докато клирънсът варира между 0,63 и 1,4 ml/kg/min. Полуживотът варира между 3,5 и 10 часа и е по-дълъг от този при възрастни, което отразява обикновено по-ниските стойности на клирънса при новороденото.

При кърмачета и по-големи деца обемът на разпределение варира между 0,26-1,05 l/kg, докато клирънсът варира между 0,33-1,87 ml/kg/min.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Въпреки че не са провеждани дългосрочни проучвания върху животни за оценка на канцерогенния потенциал, при стандартни лабораторни тестове не е открит мутагенен потенциал на ванкомицин. Няма изследвания на ефектите върху фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Няма.

6.2 Несъвместимости

Ванкомицин разтвор има ниско рН, което може да доведе до химическа или физическа нестабилност, когато се смесва с други съединения. Смесването с алкални разтвори трябва да се избягва.

Смеси от разтвори на ванкомицин и бета-лактамни антибиотици са показали, че са физически несъвместими. Вероятността за преципитация се увеличава с по-високи концентрации на ванкомицин. Препоръчва се адекватно промиване на интравенозните линии между приложението на тези антибиотици. Препоръчва се също да се разреждат разтвори на ванкомицин до 5 mg / ml или по-малко.

Въпреки че интравитреалното инжектиране не е одобрен начин на приложение на ванкомицин, се съобщава за преципитация след интравитреално инжектиране на ванкомицин и цефтазидим при енд офталмит с помощта на различни спринцовки и игли. Преципитатите се разтварят постепенно, с пълно изчистване на стъкловидното тяло за два месеца и с подобряване на зрителната острота.

6.3 Срок на годност

Прах за концентрат за инфузионен разтвор в опаковка за продажба:
2 години

Приготвен концентрат и разреден продукт:

Доказана е химичната и физична стабилност на разтворения концентрат и разреден разтвор за 24 часа при температура 2° C - 8° C.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът за разтваряне / разреждане не изключва риска от микробно замърсяване, разтворените и разредени разтвори трябва да се използват незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Прах за концентрат за инфузионен разтвор в опаковка за продажба:
Да се съхранява под 25 °C.

За условията на съхранение на приготвения концентрат и разредения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от безцветно стъкло тип I, затворен със сива, бромбутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка и бяло, пластмасово отчупващо се капаче.

Картонената опаковка съдържа 1 флакон Ванкомицин Ромфарм 1000 mg и една листовка



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Само за еднократна употреба. Изхвърлете всяко неизползвано количество. Прахът трябва да се разтвори и полученият концентрат трябва да се разрежи, непосредствено, преди употреба.

Приготвяне на разтвора

Преди употреба добавете 20 ml вода за инжекции към флакона. Реконституираните по този начин флакони ще съдържат разтвор с концентрация 50 mg / ml. При разтварянето във вода се получава бистър разтвор.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт вижте точка 6.3 „Срок на годност“.

ИЗИСКВА се ДОПЪЛНИТЕЛНО РАЗРЕЖДАНЕ. Прочетете инструкциите, по-долу:

Интермитентната инфузия е предпочитаният метод на приложение. Пригответе разтвори, съдържащи 1 g ванкомицинов хидрохлорид, трябва да се разреждат с най-малко 200 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на декстроза за интравенозна инфузия. Желаната доза трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия за период от поне 60 минути. Ако се прилага за по-кратък период от време или в по-високи концентрации, съществува възможност за предизвикване на изразена хипотония в допълнение към тромбофлебит. Бързото приложение може също да доведе до зачервяване и преходен обрив по шията и раменете.

Продължителната инфузия (трябва да се използва само когато периодичната инфузия е невъзможна). Един до два флакона (1-2 g) могат да се добавят към достатъчно голям обем 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на декстроза за интравенозна инфузия, за да се позволи бавно прилагане на желаната дневна доза, интравенозно, капково в продължение на 24 часа.

Препоръчват се концентрации от не повече от 5 mg / ml. При пациенти, нуждаещи се от ограничаване на приема на течности, може да се използва концентрация до 10 mg / ml (вж. Точка 4.2).

Всяка доза трябва да се прилага не повече от 10 mg / min.

След разтваряне и разреждане с 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на декстроза за интравенозна инфузия, осмоалитетата на реконституирания и разрежен разтвор е приблизително 270 mOsm/kg и pH между 2,5 и 4,5.

За условията на съхранение на разрежения лекарствен продукт вижте точка 6.3, „Срок на годност“. Преди приложение, пригответе и разрежени разтвори трябва да се проверят визуално за наличие на частици и обезцветяване. Трябва да се използва само бистър и безцветен до бледожълт разтвор без частици.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Eroilor Street, no. 1A, Otopeni, Ilfov County, 075100, Румъния

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20200259

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:
12/2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2022

