

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ванкоцин CP 1 g прах за инфузионен разтвор
Vancocin CP 1 g powder for solution for infusion

ОБЩА ИНФОРМАЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Основа за регистрация на продукта - Приложение I	
Код на продукта №	20000363
Издание №	B6/M/Mb-53656
25.02.2021	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1000 mg ванкомицинов хидрохлорид, съответстващ на 1 000 000 IU ванкомицин.

За пълния списък на помощните вещества, виж т.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бял до почти бял или бледорозов лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Интравенозно приложение

Интравенозният ванкомицин 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;
- Инфекции на костите и ставите;
- Пневмония, придобита в общността;
- Пневмония, придобита в болница и пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация;
- Инфекциозен ендокардит;
- Остър бактериален менингит;
- Бактериемия, която възниква във връзка с някоя от инфекциите, изброени по-горе, или се подозира, че е свързана с някоя от тях.

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

Перорално приложение

Ванкомицин е показан при всички възрастови групи за лечение на *Clostridium difficile* (CDI) (вж. точки 4.2, 4.4, и 5.1).

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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



Интравенозно приложение

Началната доза се определя на база на 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 2g за доза).

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 схемата 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 (гестационна възраст) плюс времето, изминало след раждането (постнатална възраст)).

Периоперативна профилактика на бактериален ендокардит във всички възрастови групи:

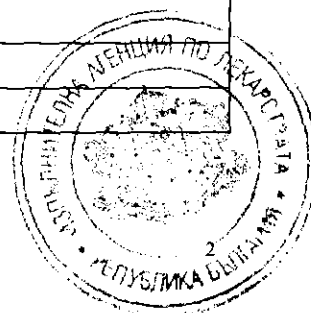
Препоръчва се начална доза 15 mg/kg преди индукцията на анестезия. В зависимост от продължителността на операцията може да се наложи втора доза ванкомицин.

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 общността	7-14 дни
Пневмония, придобита в болница и пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация	7-14 дни
Инфекциозен ендокардит	4-6 седмици***
Остър бактериален менингит	10-21 дни



*Продължете, докато не се наложи допълнителен дебридман, пациентът клинично се е подобрил и пациентът е афибрилен 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 отслабваща 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 заместителна 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 на бъбречна недостатъчност, началната доза не трябва да се намалява. При пациенти с тежка степен на 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 заместителна терапия (CRRT) увеличава клирънса на ванкомицин и обикновено изисква заместване на дозата (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: $[\text{телесно тегло (kg)} \times 140 - \text{възрастта (години)}] / 72 \times \text{серумен креатин (mg/dl)}$

Жени: $0,85 \times \text{стойността, изчислена по горната формула}$

Обичайната начална доза за възрастни е 15 до 20 mg/kg, която може да се прилага на всеки 24 часа при пациенти с креатинов клирънс между 20 и 49 ml/min. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатинов клирънс под 20 ml/min) или на бъбречно заместителна 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 филтрация (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 натоварваща 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 гломерулната филтрация (eGFR) чрез преработената формула на Schwartz:

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

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

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 педиатрична 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	Повторното прилагане въз основа на концентрацията*
Интермитентна хемодиализа		
Перитонеална диализа		
Продължителна бъбречно заместителна терапия	15 mg/kg	Повторното прилагане въз основа на концентрацията*

*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, като при пациентите без затлъстяване.

Перорално приложение

Пациенти на възраст 12 и повече години

Лечение на инфекция с *Clostridium difficile* (CDI):

Препоръчителната доза ванкомицин е 125 mg на всеки 6 часа в продължение на 10 дни за първия епизод на не-тежка CDI. Тази доза може да се увеличи до 500 mg на всеки 6 часа в продължение на 10 дни, в случай на тежко или усложнено заболяване. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 2 g.

При пациенти с множество рецидиви може да се обмисли лечение на настоящия епизод на CDI с ванкомицин, 125 mg четири пъти дневно в продължение на 10 дни, последвано или от намаляване на дозата, т.е. постепенно намаляване до 125 mg на ден или в пулсова схема, т.е. 125-500 mg/ден, за всеки 2-3 дни в продължение на най-малко 3 седмици.



Новородени, кърмачета и деца на възраст под 12 години

Препоръчителната доза ванкомицин е 10 mg/kg перорално на всеки 6 часа в продължение на 10 дни. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 2 g.

Продължителността на лечението с ванкомицин може да се наложи да бъде съобразена с клиничния процес на отделните пациенти. Когато е възможно, антибактериалното средство, за което се подозира, че причинява CDI, трябва да бъде преустановено. Трябва да се осигури адекватно възстановяване на течности и електролити.

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 взимане 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.

След перорално приложение, трябва да се проследяват серумните концентрации на ванкомицин при пациенти с възпалителни чревни нарушения (вж. точка 4.4).

Терапевтичните най-ниски (минимални) нива на 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 $\geq$ 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

Интравенозно приложение

Интравенозният ванкомицин обикновено се прилага като интермитентна инфузия и препоръките за прилагане, представени в този раздел за интравенозен 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 200 ml на 1000 mg) (вж. точка 4.4).

Пациентите, чийто прием на течности трябва да бъде ограничен, също могат да получават разтвор от 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.

Перорално приложение



Съдържанието на един флакон Ванкомиин СР се разтваря в 20 ml вода. Част от дозата (например 2,5 ml = 125 mg ванкомицин) може да бъде отделена, допълнително разреждана и дадена на пациента за пиене или приложена посредством стомашна сонда. Може да бъде добавен коректор на вкуса.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество (ванкомицин хидрохлорид) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. точка 4.4).

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 теикопланин, тъй като може да се появи кръстосана свръхчувствителност, включително анафилактичен шок с летален изход.

Спектър на антибактериална активност

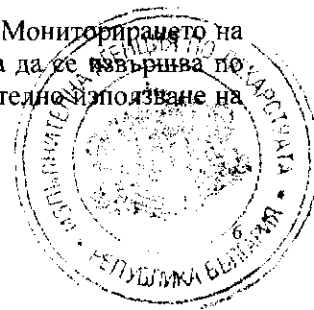
Ванкомицин има спектър на антибактериална активност, ограничен до грам-положителни организми. Не е подходящ да се използва като самостоятелно средство за лечението на някои видове инфекции, освен ако патогенът вече е документиран и е известно, че е чувствителен или има достатъчно основания да се счита, че най-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 глухотата може да прогресира, въпреки прекратяването на лечението. За да се намали рискът от ототоксичност, кръвните нива трябва да се проверяват периодично и да се препоръчва периодично изследване на слуха.

Хората в старческа възраст са особено податливи на слухови увреждания. Мониторингът на вестибуларната функция и слуха при пациенти в старческа възраст трябва да се извършва по време и след лечението. Трябва да се избягва едновременно 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 на тези, медирирани 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). Честотата 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

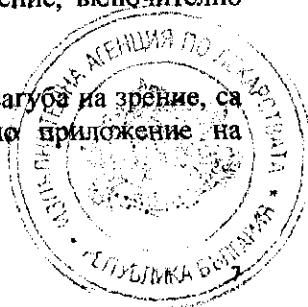
Ванкомицин трябва да се използва внимателно при пациенти с бъбречна недостатъчност, включително анурия, тъй като възможността за поява на токсични ефекти е много по-висока при поддържане на продължителни високи концентрации в кръвта. Рискът от токсичност се увеличава при високи концентрации в кръвта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

Редовното мониториране на нивата на ванкомицин в кръвта е показано при терапия с 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. точка 4.2 и 4.5).

Нарушения на очите

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

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 увеличеното прилагане 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 амфотерцин 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.

Перорално приложение

Интравенозно приложение на ванкомицин не е ефективно при лечението на инфекция с *Clostridium difficile*. Ванкомицин трябва да се прилага перорално за това показание.

Провеждане на тестове за откриване на колонизация или токсини на *Clostridium difficile* не се препоръчва при деца под 1 година, поради високата честота на асимптоматична колонизация, освен ако не е налице тежка диария при кърмачета с рискови фактори за стаза, като например болест на Hirschsprung, оперирана анална атрезия или други тежки нарушения на моториката на червата. Трябва винаги да се търси възможна алтернативна етиология и наличието на ентероколит, причинен от *Clostridium difficile* да бъде доказан.

Потенциал за системна абсорбция

Абсорбцията може да се повиши при пациенти с възпалителни заболявания на чревната лигавица или псевдомембранозен колит, индуциран от *Clostridium difficile*. Тези пациенти могат да бъдат изложени на риск от развитие на нежелани реакции, особено ако има съпътстващо



бъбречно увреждане. Колкото по-голямо е бъбречното увреждане, толкова по-голям е рискът от развитие на нежеланите реакции, свързани с парентерално приложение на ванкомицин. Трябва да се извършва мониториране на серумните концентрации на ванкомицин при пациенти с възпалителни заболявания на чревната лигавица.

Нефротоксичност

При пациенти с подлежаща бъбречна дисфункция или лекувани съпътстващо с аминогликозид или друго нефротоксично лекарство, трябва да се наблюдава бъбречната функция.

Ототоксичност

Изследването на слуха може да е от полза за свеждането на риска до минимум от ототоксичност при пациенти с потенциална загуба на слуха, или които се лекуват съпътстващо с ототоксично вещество като аминогликозид.

Лекарствени взаимодействия с антимотилитетни средства и инхибитори на протонната помпа

Трябва да се избягва употребата на антимотилитетни средства и да се преосмисли употребата на инхибитори на протонната помпа.

Развитие на резистентни бактерии

Употребата на перорален ванкомицин повишава възможността от развитие на резистентни на ванкомицин популации *Enterococci* в стомашно-чревния тракт. Поради тази причина се препоръчва перорален ванкомицин да се използва предпазливо.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Анестетици

Едновременното приложение на интравенозен ванкомицин и анестетици е свързано с възникване на еритем, хистамино-подобно зачервяване и анафилактоидни реакции. Приложението на Ванкомицин 1 час преди въвеждане на анестетика води до намаляване на тези случаи.

Потенциално нефро- или ототоксични лекарствени продукти

Съвместната и/или последователна системна или локална употреба на други потенциално ототоксични и/или нефротоксични лекарствени продукти, изисква внимателно проследяване, поради повишен риск от ото- или нефротоксичност. Необходимо е внимателно проследяване, особено в случаите на едновременно прилагане на аминогликозиди и пиперацилин/тазобактам. В тези случаи максималната доза на ванкомицин трябва да се ограничи до 500 mg на всеки 8 часа (виж точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Не е известно дали Ванкомицин повлиява репродуктивната способност.

Бременност

Безопасността на Ванкомицин за употреба по време на бременност при хора не е установена. Оценката на експериментални проучвания при животни не показва директни или индиректни увреждащи плода ефекти във връзка с развитието на ембриона или фетуса. Все пак, ванкомицин преминава през плацентата и не може да се изключи потенциалният риск от ембрионална и неонатална ототоксичност и нефротоксичност. Поради това, ванкомицин трябва да се прилага по време на бременност само при категорична необходимост и внимателна оценка на съотношението риск/полза.

Кърмене



Ванкомицин се екскретира в кърмата. Необходимо е внимание, когато продуктът се прилага на кърмещи жени, поради потенциалните нежелани реакции при детето (нарушения на чревната флора с диария, колонизация с дрождеподобни гъбички и възможна сенсibiliзация). Като се има предвид важността на този лекарствен продукт за кърмещата майка, трябва да се обмисли решение за преустановяване на кърменето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни.

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 прекалено бърза интравенозна инфузия на ванкомицин.

Абсорбцията на ванкомицин през стомашно-чревния тракт е незначителна. Но, при тежко възпаление на чревната лигавица особено при пациенти с бъбречна недостатъчност, могат да се появят такива нежелани реакции, каквито се появяват при парентерално приложение. Поради това са включени споменатите по-долу нежелани реакции и честотата им, свързани с парентерално приложение на ванкомицин.

Когато ванкомицин се прилага парентерално, най-често срещаните нежелани реакции са флебит, псевдоалергични реакции и зачервяване на горната част на тялото („червен врат“) поради прекалено 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 честота 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 ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ 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	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Обратима неутропения, агранулоцитоза, еозинофилия, тромбоцитопения, панцитопения
Нарушения на имунната система	
Редки	Реакции на свръхчувствителност, анафилактични реакции
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Преходна или трайна загуба на слуха
Редки	Вертиго, шум в ушите, 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), AGEP (остра генерализирана екзантематозна пустулоза)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Бъбречна недостатъчност, проявяваща се предимно с повишен серумен креатин и урея
Редки	Интерстициален нефрит, остра бъбречна недостатъчност
Неизвестни	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 лекарствени реакции

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

Интравенозният ванкомицин трябва да се влива бавно. По време или непосредствено след бърза инфузия може да настъпят анафилактични/анафлактоидни реакции, включващи хрипове. Тези реакции отшумяват след прекратяване на инфузията, обикновено между 20 минути и 2 часа. Може да настъпи некроза след интрамускулно инжектиране.

Шум в ушите, вероятно предшестваш загуба на слух, трябва да се счита за знак за прекратяване на лечението.

Ототоксичност 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 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.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

- Няма известен специфичен антидот.
- Изисква се симптоматично лечение.
- Препоръчват се поддържаща терапия с поддържане на гломерулната филтрация.
- Ванкомицин се отстранява в незначителна степен от кръвта чрез диализа.
- Съобщавано е, че хемофилтрацията и хемоперфузията с полисулфонова смола може да доведе до намаляне на серумните концентрации на ванкомицин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални вещества за системна употреба, гликопептидни антибиотици

АТС код: J01XA 01

Механизъм на действие

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

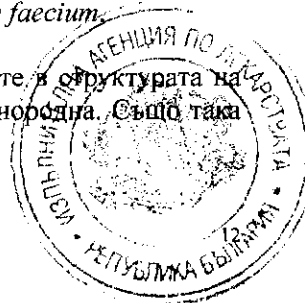
Фармакокинетично/ фармакодинамично взаимодействие

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, данни при животни и ограничени данни при хора, съотношението AUC/MIC, равно на 400, е определено като PK/PD таргет за постигане на клинична ефикасност с ванкомицин. За постигане на този таргет, когато MIC са $\geq 1,0$ 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-D-аланин до D-аланил-D лактат или D-аланил-D-серин, които слабо свързват ванкомицин. В някои страни се наблюдава повишена резистентност, главно на *Enterococcus faecium*.

Van гените рядко се откриват в *Staphylococcus aureus*, при което 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. Все пак, е възможно частична кръстосана резистентност с гликопротеидния антибиотик teicoplanin. 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, ентенококи 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

Преобладаването на придобитата резистентност може да варира географски във времето за избрани видове и е желателна локална информация за резистентността, особено при лекуване на тежки инфекции. Когато локалното преобладаване на резистентността е такова, че ползата от лекарството поне при някои видове инфекции е съмнителна, при необходимост трябва да се търси съвет от специалист.

Според EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing) са определени следните гранични точки:

	Чувствителни	Резистентни
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Coagulase-negative staphylococci ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Streptococcus groups A, B, C and G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Gram positive anaerobes	≤ 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

Грам-позитивни

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus

Метицилин-резистентни *Staphylococcus aureus*

Коагулаза-негативни *Staphylococci*

Streptococcus spp.

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus spp.

Staphylococcus spp.



Анаеробни видове <i>Clostridium spp. except Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Видове, за които придобитата резистентност може да е проблем</u>
<i>Enterococcus faecium</i>
<u>Вътрешно резистентни</u>
Всички Грам-негативни бактерии
Грам-позитивни <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Heterofermentative Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc spp.</i> <i>Pediococcus spp.</i>
Анаеробни видове <i>Clostridium innocuum</i>
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 по 1g ванкомицин (15 mg/kg) в продължение на 60 минути, води до приблизителни средни плазмени концентрации 50-60 mg/l, 20-25 mg/l, 5-10 mg/l, съответно 2 часа и 11 часа непосредствено след завършване на инфузията. Плазмените нива, получени след многократни дози, са подобни на тези, постигнати след единична доза.

Ванкомицин обикновено не се абсорбира в кръвта след перорално приложение. Абсорбция обаче може да се получи при перорално приложение при пациенти с (псевдомембранозен) колит. Това може да доведе до кумулиране на ванкомицин при пациенти със съпътстващо бъбречно увреждане.

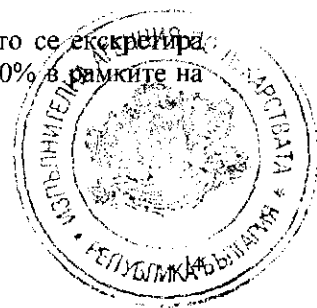
Разпределение

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 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.



Елиминация

Елиминационният полуживот на ванкомицин е 4 до 6 часа при пациенти с нормална бъбречна функция и 2,2 – 3 часа при деца. Плазменият 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. Бъбречната дисфункция забавя екскрецията на ванкомицин. При пациенти с практически липсваща бъбречна функция, 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 хемофилтрация.

След перорално приложение, само част от приложената доза се възстановява в урината. Обратно, високи концентрации на ванкомицин се намират във фекалиите (> 3100 mg/kg при дози от 2 g дневно).

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

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

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност и токсичност при многократно прилагане.

Има ограничени данни за мутагенните ефекти; те не показват индикации за някакъв риск.

Няма дългосрочни проучвания при животни относно канцерогенния потенциал.

В проучвания за тератогенност, при които на плъхове и зайци са приложени дози, които приблизително съответстват на дозите при хора, изчислени спрямо телесната повърхност (mg/m^2), не са наблюдавани директни или индиректни тератогенни ефекти.

Няма данни от проучвания върху животни по време на перинаталния/постнаталния период относно ефектите върху репродуктивността.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ванкомицин СР не съдържа помощни вещества.

Във флакона се съдържа само лиофилизиран Ванкомицин хидрохлорид.

6.2 Несъвместимости

Ванкомицин разтвор има ниско рН, което може да предизвика физична или химична нестабилност, когато се смеси с други вещества. Смесването с алкални разтвори трябва да се избягва.

Преди употреба всеки парентерален разтвор трябва да се проверява визуално за преципитация или промяна в цвета. За избягване на преципитация спринцовките и интравенозните катетри трябва да се промиват с физиологичен разтвор на натриев хлорид между прилагането на Ванкомицин СР и други лекарствени продукти.

Този лекарствен продукт не трябва да се смеси с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Несъвместимост е наблюдавана, когато разтвори на ванкомицин се смесват с: дексаметазон натриев фосфат, хепарин натрий, метицилин натрий, фенобарбитал натрий, натриев бикарбонат, β -лактамни антибиотици.

6.3 Срок на годност

3 години.

След разтваряне за парентерално приложение – 24 часа.

След разтваряне за перорално приложение – 4 дни при съхранение в хладилник.

От микробиологична гледна точка, приготвените разтвори трябва да се използват незабавно.

В противен случай прилагащият разтвор е напълно отговорен за условията и периода на съхранение на разтвора. Обичайно, съхранението при температура 2-8°C може да продължи повече от 24 часа, само ако разтворът е бил приготвен при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение



Да се съхранява под 25° С.

След разтваряне: Може да се съхранява в хладилник (2 – 8 °С) за 24 часа.

Преди прилагане, парентералните лекарствени форми трябва да се изследват визуално за неразтворени частици и промени в цвета, когато разтворът или опаковката позволяват това.

6.5 Данни за опаковката

Тип II прозрачна, стъклена ампула, съдържаща лиофилизиран Ванкомицин 1g : 20 ml.
В една опаковка се съдържат съответно десет флакона Ванкоцин СР с листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Прахът се разтваря и след това полученият концентрат трябва да се разрежи преди употреба.

Приготвяне на концентрат

Съдържанието на флакона се разтваря в 20 ml стерилна вода за инжекции.
Един ml от приготвения разтвор съдържа 50 mg ванкомицин.

Приготвяне на разтвора за инфузия

Преди да се приложи, концентратът трябва да се разрежи допълнително до най-малко 200 ml разреден разтвор. Концентрацията на ванкомицин не трябва да надвишава 5 mg/ml. Пациенти, при които е необходимо ограничаване на приема на течности, концентрацията на ванкомицин в крайния разтвор за инфузия може да бъде повишена до 10 mg/ml.

Подходящи разредители са: 0,9% натриев хлорид, 5% глюкоза за инжектиране или 5% Декстроза интравенозна инфузия ВР.

Преди приложение разтворът трябва да се провери визуално за наличие на частици и промени в цвета. Разтворът трябва да се използва само ако е бистър и без частици.
За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт вижте точка 6.3 и 6.4.

Приложение

Желаната доза трябва да се прилага бавно чрез интравенозна инфузия със скорост не повече от 10 mg/min, в продължение на най-малко 60 минути или по-дълго.

Изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
гр. София 1172, “Г. М. Димитров” № 1, България
тел: +359 2 962 54 54
факс: +359 2 9603 703
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000363



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

Дата на първо разрешаване: 12.06.2000

Дата на последно подновяване: 11.02.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари, 2021

