

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Разрешение №

2013 0237
B6/147126-54778

03. 06. 2021

Доброзна №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ванкомицин Бендалис 1000 mg прах за инфузионен разтвор

Vancomycin Bendalis 1000 mg powder for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1000 mg ванкомицинов хидрохлорид (*vancomycin hydrochloride*), съответстващ на 1,000,000 IU ванкомицин (*vancomycin*).

За пълния списък на помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор

Почти бяла до бледо розова, хомогенна лиофилизирана твърда маса.

След разтваряне: бистър, безцветен до бледо розов, свободен от видими частици разтвор.

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 (cSSTI)
- инфекции на костите и ставите
- пневмония, придобита в общността (CAP)
- пневмония, придобита в болница (HAP) и пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация
- инфекциозен ендокардит
- 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 значителни 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 Дозиране и начин на приложение

Дозиране



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 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 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)).

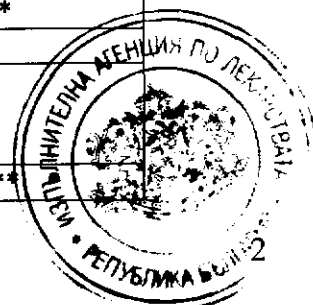
Периоперативна профилактика на бактериален ендокардит във всички възрастови групи

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

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

Показание	Продължителност на лечение
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани - не некротизиращ - некротизиращ	7 до 14 дни 4 до 6 седмици*
Инфекции на костите и ставите	4 до 6 седмици**
Пневмония, придобита в общността	7 до 14 дни
Пневмония, придобита в болница и пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация	7 до 14 дни
Инфекциозен ендокардит	4 до 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 необходимо 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 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 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: $[\text{Тегло (kg)} \times 140 \text{ минус възрастта (години)}] / 72 \times \text{серумен креатинин (mg/100 ml)}$

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

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 заместителна терапия, подходящото разпределение по време и количество на последвателните 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 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 гломерулна филтрация (eGFR) чрез преработената формула на Schwartz:

$\text{eGFR (ml/min/1.73m}^2\text{)} = (\text{височина в cm} \times 0.413) / \text{серумен креатинин (mg/dl)}$

$\text{eGFR (ml/min/1.73m}^2\text{)} = (\text{височина в cm} \times 36.2) / \text{серумен креатинин (}\mu\text{mol/l)}$

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)	Vancomycin интравенозна 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 бъбречна 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, както 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.

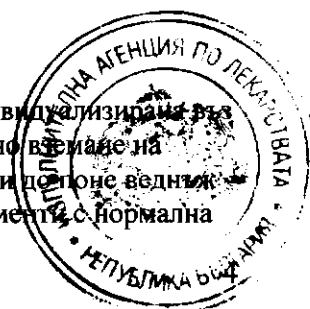
Новородени, кърмачета и деца на възраст под 12 години

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 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.

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 ванкомицин в кръвта обикновено трябва да бъдат 10-20 mg/l, в зависимост от мястото на инфекцията и чувствителността на патогена. Най-ниските стойности от 15-20 mg / l обикновено се препоръчват от клиничните лаборатории за по-добро покриване на патогените, класифицирани като чувствителни, 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:

Интравенозно приложение

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 (не повече от 10 mg/min - най-малко за 60 минути), която е достатъчно разреждана (най-малко 100 ml за 500 mg или най-малко 200 ml за 1000 mg).

Пациенти, при които е необходимо ограничаване на приема на течности, може да приемат 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. (вж. точка 4.4)

Дозата трябва да се регулира индивидуално съобразно тегло, възраст и бъбречна функция. Нивата на ванкомицин могат да бъдат измерени, за да се коригира дозата.

За информация относно приготвянето на разтвора, моля консултирайте се с точка 6.6.

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

Как да отворите флакона

Фиг. 1



Задръжте палеца си върху алуминиевата капачка, както е показано със стрелката.

Фиг. 2



Натиснете алуминиевата капачка нагоре с палеца си.

Фиг. 3



Внимателно натиснете назад алуминиевата капачка.

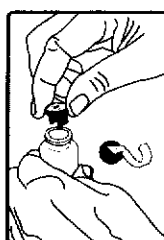
Стъпки 4 и 5 са необходими само за перорално приложение.

Фиг. 4



Откъснете напълно алуминиевата капачка.

Фиг. 5



Издърпайте гумената запушалка вертикално от флакона.



Перорално приложение

Съдържанието на един флакон от 1000 mg ванкомицин се разтвоя в 60 ml вода. Част от дозата, (например 7,5 ml = 125 mg ванкомицин) може да бъде отделена, допълнително разредена и дадена на пациента за пиене или приложена посредством стомашна сонда. Към разтвора може да се добави коректор на вкуса. (вж. точка 6.6)

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество 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 тейкопланин, тъй като може да се появи кръстосана свръхчувствителност, включително анафилактичен шок с летален изход.

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.

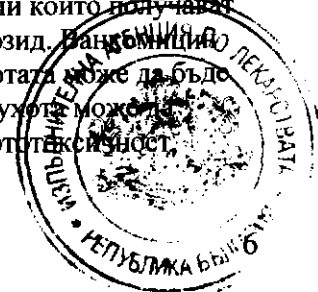
Спектър на антибактериална активност

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

Реакции, свързани с инфузията

Прилагането чрез бърза болусна инжекция (напр. с времетраене няколко минути) може да доведе до прекомерна хипотония, включително шок, и в редки случаи спиране на сърдечната дейност, хистаминоподобна реакция и макулопапулозен или еритематозен обрив (синдром на „червения човек“ или синдром на „червения 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 (виж точка 4.2. Дозировка и начин на приложение и точка 4.8 Нежелани 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.

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 тромбозата 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.

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.

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 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. точки 4.2 и 4.5).

Педиатрична популация

Настоящите препоръки за 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 определя внимателно при тези деца.



Едновременното прилагане на ванкомицин и анестетици се свързва с възникване на еритема и хистаминоподобно зачервяване при децата. 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 при пациенти в старческа възраст

Естественото намаляване на гломерулната филтрация с напредването на възрастта може да доведе до повишени серумни нива на ванкомицин, ако схемата на дозиране не се регулира (виж точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

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

Интравенозното 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 парентералното 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 ототоксично вещество като аминогликозид.



Лекарствени взаимодействия с антимотилителните средства и инхибиторите на протонната помпа

Трябва да се избягва употребата на антимотилитетни средства и да се преосмисли обсъди 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

Внимание:

Клинично значими серумни концентрации могат да бъдат открити при пациенти, страдащи от възпалителна чревна инфекция, също след прием на ванкомицин, особено при наличие на бъбречно увреждане. Тогава са възможни взаимодействия, както при интравенозната инфузия.

Ванкомицин / други потенциално нефротоксични или ототоксични лекарствени продукти

Ототоксичността и / или нефротоксичността могат да се влошат от едновременното или последователно приложение на ванкомицин и други потенциално ототоксични, невротоксични или нефротоксични лекарства, като амфотерицин Б, аминогликозиди, бацитрацин, полимиксин Б, колистин, виомицин, пиперацилин/тазобактам или цисплатин, когато те са показани, изисква внимателно проследяване (вж. точка 4.4).

Необходимо е внимателно наблюдение, особено при едновременно приложение на аминогликозиди. В такива случаи максималната доза ванкомицин трябва да бъде ограничена до 500 mg на всеки 8 часа.

Ванкомицин / анестетици

Има съобщения, че честотата на възможните нежелани ефекти, свързани с инфузията (т.е. хипотония, зачервяване на кожата, еритема, уртикария и сърбеж и анафилактични реакции) се увеличава с едновременното приложение на анестетици; вижте също раздел 4.8.

Ванкомицин / мускулни релаксанти

Прилагането на ванкомицин по време или непосредствено след операцията може да усилва и удължи ефекта (нервно-мускулен блок) на едновременно прилагани мускулни релаксанти (напр. Сукцинилхолин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно опит за безопасността на ванкомицин по време на бременност при хора. Репродуктивни токсикологични изследвания върху животни не предполагат някакъв ефект върху развитието на ембриона, фетуса или гестационния период (вж. точка 5.3).

Въпреки това, ванкомицин прониква в плацентата и не може да бъде изключен потенциален риск от ембрионална и неонатална ототоксичност и нефротоксичност. Ето защо, ванкомицин трябва да се прилага по време на бременност, само при крайна необходимост и след внимателна оценка на риска и ползата.

Кърмене

Ванкомицин се отделя в майчиното мляко при хора и поради това трябва да се използва по време на кърмене, само ако други антибиотици не са успели. Ванкомицин трябва внимателно да се дава на кърмачки, поради потенциални нежелани реакции при кърмачетата (нарушения в чревната флора с диария, колонизация с дрождоподобни гъбички и евентуално сенсibilизация).



Предвид важността на това лекарство за кърмещата майка, трябва да се обмисли решението за прекратяване на кърменето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ванкомицин има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

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.

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).

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 честота им, свързани с парентералното 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.

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 системо-органенни 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-органен 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
Неизвестно	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 Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза (TEN), линейна IgA булозна дерматоза
Неизвестно	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
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 и 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 слуха, трябва да се счита за показание 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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Предумишлени интоксикации не са известни. При съчетание на няколко рискови фактора (например в случай на тежко бъбречно нарушение) може да се достигне до високи серумни нива и ото- и нефротоксични ефекти.

Мероприятие в случай на предозиране

- Специфичен антидот не е известен.
- Високи серумни нива могат да бъдат ефикасно намалени чрез хемодиализа, използваща полисулфонов мембрани или чрез хемофилтрация или хемоперфузия, използващи полисулфонова смола.
- В случай на предозиране се налага симптоматично лечение, освен поддържане на бъбречната функция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални вещества за системна употреба, гликопептидни антибиотици. АТС код: J01XA01

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 ефективност 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

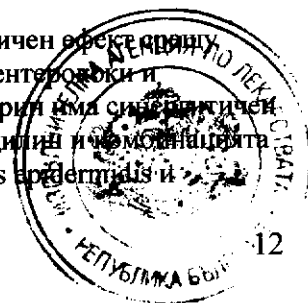
Придобитата резистентност към гликопептиди е най-честа при ентерококи и се основава на придобиването на различни van гени комплекси, което променя прицелните D-аланил-D-аланин до D-аланил-D лактат или D-аланил-D серин, които слабо свързват ванкомицин. В някои страни се наблюдава повишена резистентност,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

Van гените рядко се откриват в *Staphylococcus aureus*, при 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. Все пак, е възможна 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, ентерококи и стрептококи от групата Viridans. Комбинацията от ванкомицин и цефалоспориин 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 придобита резистентност може да варира географски и във времето за избрани щамове, и локалната информация за резистентност е желана, особено при лечение 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</i> spp.	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C и 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 <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Метицилин-резистентни <i>Staphylococcus aureus</i> Коагулаза-негативни <i>Staphylococci</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp. Анаеробни видове <i>Clostridium</i> spp. except <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Видове, за които придобита резистентност може да е проблем
<i>Enterococcus faecium</i>
Вътрешно резистентни
Всички Грам-негативни бактерии Грам-позитивни бактерии <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , <i>Heterofermentative Lactobacillus</i> , <i>Leuconostoc</i> spp <i>Pediococcus</i> spp. Анаеробни бактерии <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 и 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 той 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. 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. Бъбречната дисфункция забавя екскрецията на ванкомицин. При пациентите 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).

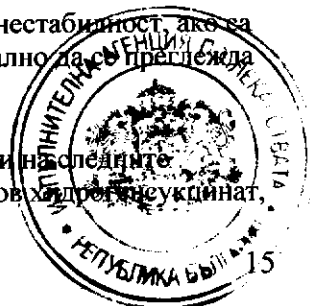
Линейност/нелинейност

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





натриев хлоротиазид, дексаметазонов-21-динатриев дихидрогенфосфат, хепарин натрий, хидрокортизонов-21-хидрогенсукцинат, метицилин натрий, натриев хидрогенкарбонат, натриев нитрофурантоин, натриев новобиоцин, фенитоин натрий, сулфадиазин натрий, сулфафуразол диетаноламин.

Съвместимост с други разтвори за интравенозно приложение

0,4% разтвор на ванкомицин е съвместим физически и химически със следните разтвори:

- 5% разтвор на глюкоза
- 5% разтвор на глюкоза с 0,9% натриев хлорид
- лактатен разтвор на Рингер
- 5% разтвор на глюкоза в лактатен разтвор на Рингер
- физиологичен разтвор
- ацетатен разтвор на Рингер

Ванкомицин разтвори трябва да се прилагат по отделно освен ако няма доказателства за химична и физична съвместимост с други инфузионни разтвори.

Комбинирана терапия

В случай на комбинирана терапия с ванкомицин и други антибиотици/химиотерапевтици, лекарствата трябва да се прилагат отделно.

6.3 Срок на годност

Прах за концентрат за инфузионен разтвор в оригинална опаковка: 3 години

Период на използване на приготвения разтвор

Приготвеният разтвор (разтвореният концентрат, разреден в 0,9% разтвор от натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза) е с доказана химична и физична стабилност в продължение на 48 часа съхранение при температура 2° – 8 °С (в хладилник). От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно.

Ако приготвеният инфузионен разтвор не се използва веднага, ползвателят поема отговорност за продължителността и условията на съхранение. Ако инфузионният разтвор не е приготвен при контролирани и валидирани асептични условия, той трябва да се съхранява при 2 – 8 °С не повече от 24 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Прах в оригинална опаковка: да се съхранява под 25°C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Безцветен стъклен флакон (тип I) с бромобутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка с PP диск (flip-cap).

Ванкомицин Бендалис 1000 mg прах за приготвяне на разтвор за интравенозна инфузия след разтваряне и разреждане: флакон със съдържание 1000 mg ванкомицинов хидрохлорид съответстващо на 1.000.000 IU ванкомицин.

Опаковка с 1 флакон

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ванкомицинов хидрохлорид прах трябва да се разтвори и полученият концентрат трябва да се разрежи допълнително преди употреба.



Приготвяне на разтвор:	За инфузионна употреба		За перорална употреба
Количество ванкомицинов хидрохлорид прах във флакон	Количество разредител за разтворен концентрат	Количество разредител са инфузионен разтвор	Количество разредител за първо разреждане
500 mg	10 ml	100 ml -200 ml	30 ml
Получен разтворен концентрат	50 mg/ml		16.66 mg/ml
1000 mg	20 ml	200 ml - 400 ml	60 ml
Получен разтворен концентрат	50 mg/ml		16.66 mg/ml

Приготвяне на концентрат за инфузия

Разтваряне на 1 000 mg прах за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор:

Разтворете съдържанието на флакона в 20 ml стерилна вода за инжекции. Всеки ml от този разтворен концентрат съдържа 50 mg ванкомицин.

Приготвяне на инфузионен разтвор

Разредете получения разтворен концентрат с поне 200 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), глюкоза 50 mg/ml (5%), инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) и глюкоза 50 mg/ml (5%) или инжекционен разтвор на Рингер ацетат. (вж. точка 6.2)

За да се получи готов за употреба инфузионен разтвор от 5 mg / ml, 10 ml от приготвения концентрат се разреждат с 90 ml от разтворителя.

Концентрацията на ванкомицин в готовия за употреба инфузионен разтвор не трябва да надвишава 0,5% тегло/обем (2,5 - 5 mg/ml).

Външен вид на инфузионния разтвор

Разтворът трябва да се провери визуално за наличие на частици и обезцветяване преди приложение. Трябва да се използват само бистри, безцветни разтвори без частици. За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

Интравенозно приложение

Таргетната доза трябва да се въвежда чрез бавна интравенозна инфузия в продължение поне на 60 минути, при максимална скорост от 10 mg/min, което отговаря на 2 ml/min при инфузия с концентрация от 5 mg/ml. (вж. Точка 4.2 Дозиране и начин на приложение).

Перорално приложение

Съдържанието на един флакон от 1000 mg ванкомицин трябва да се разтвори в 60 ml вода. Към разтвора може да се добави коректор на вкуса. (вж. Точка 4.2).

Предпазни мерки при работа

В инфузията не бива да се добавят други лекарства.

По принцип разтворите на ванкомицин трябва да се прилагат отделно, ако не е доказана химическа и физическа съвместимост с други разтвори за инфузия (вж. Точка 6.2).

За да се избегнат утаявания поради ниското pH на разтвори, съдържащи ванкомицин, всички епруветки и катетри, използвани за интравенозно приложение, трябва да се изплакнат обилно с изотоничен физиологичен разтвор.

Изхвърляне

Флаконите са предназначени само за еднократна употреба. Неизползваният продукт трябва да се изхвърли. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bendalis BG
ул. Княз Борис I № 97
1000 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20130237

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

Дата на първо разрешаване: 25.07.2013
Дата на последно подновяване: 18.11.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

01/2021

