

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20060707
Разрешение №	BG/HA/MP-4274
Датум №	2.3.02.2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ванкомицин-MIP 1000 mg прах за инфузионен разтвор
Vancomycin-MIP 1000 mg powder for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: Vancomycin hydrochloride.

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен 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
- инфекции на костите и ставите
- пневмония, придобита в общността
- пневмония, придобита в болница 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 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

Дозирание

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

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 ***

* 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 инфекцията 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 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: [Телесно тегло (kg) x 140 минус възрастта (години)]/ 72 x серумен креатинин (mg/dl)

Жени: 0.85 x стойността, изчислена по горната формула.

Обичайната начална доза за възрастни пациенти е 15 до 20 mg/kg, която може да се прилага на всеки 24 часа при пациенти с креатининов клирънс между 20 и 49 ml/min. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 20 ml/min) или на бъбречно 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:

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

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

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



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

GFR (ml/min/1.73 m ²)	i.v. доза	Честота
50-30	15 mg/kg	12 часа
29-10	15 mg/kg	24 часа
< 10	10-15 mg/kg	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, 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-често се препоръчват най-ниските стойности от 15-20 mg/l, от клиничните лаборатории за по-добро покриване на, класифицирани като чувствителни, патогени с MIC ≥ 1 mg/l (вж. точки 4.4 и 5.1).

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

Начин на приложение

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

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

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

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

Перорално приложение:

Съдържанието на един флакон Ванкомицин-MIP 1000 mg се разтваря в 20 ml вода. Част от дозата (например 2,5 ml = 125 mg ванкомицин) може да бъде отделена, допълнително разрежена 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 или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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 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

Приложението чрез бърз болус (т.е. в продължение на няколко минути) може да бъде свързано с рязка хипотония (включително шок, и рядко сърдечен арест), реакции подобни тези, 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 индукцията на анестезия.



Тежки булозни реакции

При употреба на ванкомицин има съобщение за проява на синдром на Stevens-Johnson (SJS) (вж. точка 4.8). Ако се наблюдават симптоми или признаци на SJS (напр. прогресиращ кожен обрив често с мехури или мукозни лезии), лечението с ванкомицин трябва незабавно да се прекрати и да се търси специализирана дерматологична оценка.

Реакции, свързани с мястото на приложение

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

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

Нефротоксичност

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

Редовното мониториране на нивата на ванкомицин в кръвта е показано при 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).

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 проследява внимателно при тези деца. Съпътстващото приложение на ванкомицин и анестетици е свързано с еритем и подобно на медирано от хистамин зачервяване при деца. По подобен начин, съпътстващата употреба с нефротоксични средства, като аминогликозидни антибиотици, НСПВС (напр. ибупрофен за затваряне на отворен ductus arteriosus) или амфотерицин В е свързана с повишен риск от нефротоксичност (вж. точка 4.5) и затова е показано по-често наблюдение на серумните нива на ванкомицин и бъбречната функция.

Употреба в старческа възраст

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

Лекарствени взаимодействия с анестетици

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

Псевдомембранозен ентероколит

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



Суперинфекция

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

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 с 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

Ванкомицин/други потенциално нефро- или ототоксични лекарства

Едновременното или последователно приложение на ванкомицин и други потенциално ото- или нефротоксични лекарства може да повиши ото- или нефротоксичността. Особено в случаите на съвместно прилагане на аминогликозидни антибиотици, е необходим внимателен контрол. В тези случаи максималната доза на ванкомицин трябва да бъде ограничена до 500 mg на всеки 8 часа.

Ванкомицин/анестетици

Докладвано е, че честотата на нежелани лекарствени реакции [(като хипотензия, обрива, еритема, уртикария или сърбеж) вижте също точка 4.8], вероятно свързани с инфузията на ванкомицин, се повишава, когато ванкомицин се прилага едновременно с наркотици (вж. точка 4.4).



Ванкомицин/мускулни релаксанти

Ако ванкомицин се прилага по време или незабавно след хирургична операция, ефектът (нервно-мускулен блок) от едновременно приложението мускулни релаксанти (например сукцинилхолин) може да бъде по-интензивен или удължен.

Внимание:

При пациенти с чревни инфекции клинично значимо серумно ниво може да бъде достигнато също след перорално приложение на ванкомицин, особено ако бъбречната им функция е нарушена в този момент. Тогава нежелани реакции, подобни на тези, наблюдавани след парентерално приложение, са възможни.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Няма достатъчно опит при лечение с ванкомицин по време на бременност и кърмене. Поради това, Ванкомицин-MIP 1000 mg трябва да се прилага по време на бременност и кърмене само след внимателна преценка на съотношението риск/полза.

Изследванията при животни не са показали данни за възникване на малформации.

Ванкомицин преминава в майчиното мляко, поради което трябва да се използва в периода на кърмене, само ако другите антибиотици са били без успех. При кърмачето може да настъпи нарушение на чревната флора с диария, колонизация с гъбички и сенсibiliзация.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ванкомицин-MIP 1000 mg не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране или 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.

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 Stevens-Johnson, синдром на Lyell, линеарна IgA булозна дерматоза
Неизвестно	Еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром), AGEP (острата генерализирана екзантематозна пустулоза)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Бъбречна недостатъчност, проявяваща се предимно с повишен серумен креатинин и урея
Редки	Интерстициален нефрит, остра бъбречна недостатъчност
Неизвестно	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/анафилктоидни 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.

Ако се подозира наличие на булозно заболяване, лекарството трябва да бъде преустановено и да се извърши специализирана дерматологична оценка.

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 национална система за съобщаване, Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София . Тел.: +359 2 8903417, 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 редуцирани чрез хемодиализа, използваща полисулфонов мембрани или чрез хемофилтрации или хемоперфузия, използващи полисулфонов смола.
- В случай на предозиране се налага симптоматично лечение, освен поддържане на бъбречната функция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибиотици, АТС код: J01XA01 (парентерално приложение) и A07AA09 (перорално приложение)

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-аланил 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 действащи се микроорганизми.

Фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие

Ванкомицин показва независима от концентрацията активност с площта под кривата на 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 гени и 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 синергитичен ефект срещу много щамове *Staphylococcus aureus*, неентерококова група D-стрептококи, ентерококи и стрептококи от групата Viridans. Комбинацията от ванкомицин и цефалоспорин има синергитичен ефект срещу някои щамове *Staphylococcus epidermidis*, резистентни на оксацилин и комбинацията от ванкомицин и рифампицин има синергитичен ефект срещу *Staphylococcus epidermidis* и частичен синергичен ефект срещу някои щамове *Staphylococcus aureus*. Тъй като ванкомицин в комбинация с цефалоспорин може също да има антагонистичен ефект срещу някои щамове *Staphylococcus epidermidis*, и в комбинация с рифампицин срещу някои щамове *Staphylococcus aureus*, предварителното тестване за синергизъм е от полза.

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

Гранични точки за тестване на чувствителността

Ванкомицин е активен срещу Грам-положителни бактерии. Грам-отрицателните бактерии са резистентни.

Преобладаването на придобитата резистентност може да варира географски и 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 точни:

	Чувствителни	Резистентни
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Coagulase-negative staphylococci	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 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

¹ *S. 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 Staphylococci
<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.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на ванкомицин е 4 до 6 часа при пациенти с нормална бъбречна функция и 2,2-3 часа при деца. Плазменният клирънс е около 0.058 l/kg/h и бъбречният клирънс е около 0,048 l/kg/h. През първите 24 часа приблизително 80% от приложената доза ванкомицин се екскретира в урината чрез гломерулна филтрация. 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

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

Чернодробно увреждане

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

Бременни жени

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

Пациенти с наднормено тегло

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

Педиатрична популация

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

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

а) Остра токсичност

LD50 (в mg/ kg телесно тегло):

	интравенозно	интраперитонеално	перорално
мишка	489		>5000
плъх	319	2218	
куче	292		
морско свинче		737	

Плъховете и мишките умират след летална доза незабавно след приложението от токсични ефекти от страна на централната нервна система, а кучетата няколко дни по-късно от бъбречна недостатъчност.

б) Хронична токсичност

При плъхове получавали перорална дневна доза от 375-3000 mg/kg телесно тегло 35 дни е установена ретикулоцитоза и лимфоцитопения при доза над 1500 mg/kg телесно тегло и намалено тегло на далака и тимуса при доза над 750 mg/kg телесно тегло, в сравнение с контролната група. При всички дозови групи е настъпила редукция на общия протеин, нивата на глюкоза и холестерол в серума и хистологични нарушения на епитела на лигавицата на цекума.

Интравенозна доза от 25 mg/kg телесно ниво при кучета, 50 mg/kg телесно тегло при маймуни, както и на интрамускурно приложение на 50 mg/kg телесно тегло при котки е довела само до локални реакции на мястото на инфузиране



По-високи дози, интравенозно от 50 mg/kg телесно тегло при кучета и интраперитонеално от 350 mg/kg телесно тегло при плъхове са предизвикали нефротоксичност.

в) Мутагенен и туморогенен потенциал

Ванкомицин е проучен само частично за мутагенни ефекти. Наличните изследвания са дали негативен резултат.

Дългосрочни туморогенни проучвания при животни не са провеждани.

г) Репродуктивна токсичност

При тератогенни проучвания плъхове са получили повече от 200 mg ванкомицин на kg телесно тегло и зайци повече от 120 mg/kg телесно тегло. Не са били наблюдавани тератогенни ефекти.

Не са провеждани пери- и постнатални и проучвания на фертилитета при животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Няма

6.2. Несъвместимости

Разтворите на ванкомицин имат ниско рН ниво, което може да доведе до химична или физична нестабилност след смесване с други субстанции. Поради това всеки парентерален разтвор трябва да се проверява визуално за преципитати или променен цвят преди употреба.

Помътняване на разтвора е било наблюдавано при смесване с разтвори на следните субстанции:

Аминофиллин, барбитурати, бензил пеницилин, хлорамфеникол хидрогенсукцинат, хлортиазид натрий, дексаметазон-21-дихидрогенфосфат динатрий, хепарин натрий, хидрокортизон 21-хидрогенсукцинат, метицилин натрий, натриев хидроген карбонат, нитрофурантион натрий, новобиоцин натрий, фенитоин натрий, сулфадиазин натрий или сулфафуразол диетаноламин.

Съвместимост с интравенозни разтвори

Следните разтвори са подходящи за приготвяне на инфузионен разтвор:

- Вода за инжекции
- 5 % разтвор на глюкоза
- Физиологичен разтвор на натриев хлорид

Разтворите на ванкомицин трябва да се прилагат отделно, ако химичната и физичната съвместимост с другите разтвори не е доказана.

Комбинирано лечение

В случай на комбинирано лечение на ванкомицин с други антибиотици/химиотерапевтици лекарствата трябва да се прилагат отделно.

6.3. Срок на годност

2 години

При парентерална употреба трябва да се прилагат пряко приготвени разтвори, незабавно след разтваряне, поради риска от микробна инконтаминация при разтварянето. При перорална употреба приготвените разтвори могат да се съхраняват до 96 часа в хладилник.

Стабилност на приготвените разтвори:

Химичната и физичната стабилност на приготвените с вода за инжекции разтвори, са доказани при съхранение на температура $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ до 96 часа.



Стабилност на приготвените разтвори за инфузия:

Химичната и физичната стабилност на приготвените разтвори за инфузия са доказани при съхранение на температура 2-8 °C до 96 часа. 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, съхранение 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 за съхранение

Да се съхранява под 25°C в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Флакони (безцветно стъкло, хидролитично устойчив клас I) със запушалка (бром-бутилова гума), алуминиева обкатка и защитна капачка.

Опаковки с 1 или 5 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Интравенозно приложение

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

Приготвяне на концентрат за инфузия

Съдържанието на флакона се разтваря в 10 ml стерилна вода за инжекции.

Един ml от приготвения разтвор съдържа 50 mg ванкомицин.

Приготвяне на разтвора за инфузия

Концентратът за инфузия може да се разрежда със стерилна вода за инжекции, 9 mg/ml натриев хлорид или 50 mg/ml глюкоза.

Флакон, съдържащ 1000 mg ванкомицин: За получаване на 5 mg/ml разтвор за инфузия разредете 20 ml концентрат за инфузионен разтвор с 180 ml от разтворителя.

Концентрацията на ванкомицин в разтвора за инфузия не трябва да надвишава 2,5-5 mg/ml.

Външен вид на разтвор за инфузия

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.

Перорално приложение

За информация относно приготвянето на разтвора, моля, вижте точка 4.2.

Няма специални изисквания при изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Strasse 41
D-66440 Blieskastel-Niederwurzbach
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

II-17357/30.03.2012



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

07.12.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2017

