

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Edicin® 0.5 g, 1.0 g

стр. 1 от 13

1. Име на лекарствения продукт

Edicin®

/Едицин/

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	08.11.06 11-14745-6
705/17.10.06	<i>M. J.</i>

2. Качествен и количествен състав

1 флакон (прах за инфузионен разтвор) съдържа 500 mg (500 000 IU), респ. 1g (1 000 000 IU) vancomycin под формата на vancomycin hydrochloride.

За помощните вещества вж. 6.1.

3. Лекарствена форма

Прах за инфузионен разтвор (бял до белезникав лиофилизиран прах).

4. Клинични данни

4.1. Показания

Vancomycin е подходящ за лечение на тежки или животозастрашаващи инфекции, причинени от Gram-положителни микроорганизми при пациенти, при които друга антибактериална терапия не е подходяща поради резистентност и/или друго противопоказание (свръхчувствителност):

- Ендокардит
- Сепсис
- Остеомиелит
- Инфекции на ЦНС
- Инфекции на долните дихателни пътища (пневмония)
- Инфекции на кожа и подлежащи тъкани

Перорална употреба

- Стафилококов ентероколит
- Псевдомембранозен колит

Vancomycin е показан за профилактика на:

- ендокардит при пациенти, които проявяват свръхчувствителност към пеницилинови антибиотици,
- инфекции след хирургични операции в устната кухина или горните дихателни пътища и други процедури, носещи висок риск от инфекции с резистентни Gram-положителни бактерии.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Vancomycin се прилага чрез интравенозна инфузия, но не и под формата на интравенозна болус инжекция или интрамускулно (вж. 4.8. Нежелани лекарствени реакции). При определени случаи може да се приложи и перорално (вж. 4.1. Показания).

а) Парентерална употреба

Възрастни

Обичайната интравенозна дневна доза за възрастни е 2 g, която трябва да бъде приложена в 2 или 4 равни дози, напр. 500 mg на всеки 6 часа или 1 g на всеки 12 часа.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Edicin® 0.5 g, 1.0 g

стр. 2 от 13

Vancomycin трябва да бъде прилаган бавно със скорост ненадвишаваща 10 mg/min, в продължение на 60 минути или повече. Концентрацията на vancomycin в реконституирания разтвор не трябва да надвишава 5 mg/ml.

При пациенти в напреднала възраст, дозата трябва да бъде редуцирана (вж.4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба).

Деца

Новородени до 7 дни: началната доза е 15 mg/kg, следвана от 10 mg/kg на всеки 12 часа.

Новородени от 7 дни до 1 месец: началната доза е 15 mg/kg, следвана от 10 mg/kg на всеки 8 часа.

Бебета над 1 месец: 10 mg/kg на всеки 6 часа (или 40 mg/kg/ден).

Концентрацията на vancomycin в реконституирания разтвор за приложение при деца не трябва да надвишава 2.5 до 5 mg/ml. Лекарственият продукт трябва да се въвежда в продължение на 60 минути или повече. Максималната еднократна доза за деца е 15 mg/kg, а максималната дневна доза е 60 mg/kg телесно тегло; не трябва да се надвишава дневната доза за възрастни, която е 2 g.

При новородените се препоръчва мониторинг на серумните концентрации на vancomycin. При недоносените бебета дозата трябва да бъде намалена поради намалената бъбречна функция.

Пациенти с нарушена бъбречна функция

При тези пациенти дозата на лекарствения продукт и/или дозовият интервал трябва да бъдат адаптирани спрямо степента на увреждане. Поради вариране на фармакокинетиката на vancomycin при пациенти с бъбречни увреждания, лечението трябва да се мониторира с определяне на серумните концентрации на лекарствения продукт.

Дозата на vancomycin е в линейна зависимост с креатининовия клирънс. Дневната доза vancomycin може да се определи с помощта на таблицата по-долу, базирана на креатининовия клирънс на пациента:

Креатининов клирънс (ml/s)	Дневна доза vancomycin (mg)
1.67	1545
1.50	1390
1.33	1235
1.17	1080
1.00	925
0.83	770
0.67	620
0.50	465
0.33	310
0.17	155

В допълнение към еднократната дневна дозировка съгласно таблицата по-горе, дози от 250 до 1000 mg могат също да бъдат прилагани. Началната доза е 15 mg/kg телесно тегло, с която терапевтичните серумни концентрации ще бъдат бързо достигнати. Дозовите интервали ще се определят спрямо измерените серумни концентрации на vancomycin. При пациенти с анурия, 1000 mg на всеки 7 до 10 дни се считат за достатъчни.



Приготвяне на инфузионния разтвор (вж. 6.6. Специални условия за употреба).

Мониторинг на серумните концентрации

Желаните максимални серумни концентрации на vancomycin, измерени 2 часа след инфузията, варират между 20 и 30 mg/l. Желаните минимални концентрации, измерени непосредствено преди следващата доза, варират от 5 до 10 mg/l.

Нефротоксичността на vancomycin се проявява при най-ниски серумни концентрации от 10 mg/l или повече. Ототоксичността рядко се проявява при серумни концентрации по-ниски от 30 mg/l.

б) Перорална употреба

Съдържанието на флакона може също да бъде използвано и за приготвяне на перорален разтвор (вж. 6.6. Специални условия за употреба).

Възрастни

Обичайната дневна доза е 500 mg или 1 g, разделена на 3 или 4 равни дози. Лечението продължава от 7 до 10 дни. Максималната дневна доза е 2 g и не трябва да бъде надвишавана.

Деца

Обичайната дневна доза е 40 mg/kg телесно тегло, която трябва да бъде разделена на 3 или 4 равни дози. Лечението продължава от 7 до 10 дни. Максималната дневна доза е 2 g и не трябва да се надвишава.

4.3. Противопоказания

Този лекарствен продукт е противопоказан при пациенти, свръхчувствителни към vancomycin.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Vancomycin трябва да се въвежда бавно. Бързото въвеждане за няколко минути може да причини хипотония, т.нар. red man синдром и, рядко, шок и сърдечен арест. Vancomycin разтвор трябва да се прилага в продължение на поне 60 минути (вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение и 6.6. Специални условия на употреба).

Vancomycin е силно дразнещ за тъканите и не трябва да бъде прилаган интрамускулно (вж. 4.8. Нежелани реакции). Честотата на тромбофлебити при интравенозно приложение може да бъде намалена чрез правилно разреждане на vancomycin с глюкоза или физиологичен разтвор (вж. 6.6. Специални условия за употреба) и чрез смяна на мястото на апликация.

При пациенти със слухови или бъбречни нарушения трябва да се следят серумните концентрации на vancomycin поради повишения риск от допълнителна ототоксичност или нефротоксичност, а дозата трябва да бъде адаптирана (вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение); трябва също да се проверява и слуха. Поради намалената бъбречна функция при недоносени, новородени, малки деца и пациенти на възраст над 60 години, дозата трябва да се редуцира или дозовия интервал да се увеличи. При тези пациенти се препоръчва редовно мониториране на серумните концентрации.



При продължително лечение трябва да бъде проследявана кръвната картина (вж. 4.8. Нежелани реакции).

При пациенти с възпалителни заболявания на чревната лигавица, резорбцията на vancomycin след перорално приложение е значителна, затова и рискът от нежелани реакции е по-голям, особено при съпътстващо бъбречно увреждане. При такива пациенти е необходимо мониториране на серумните концентрации на vancomycin.

Продължителната употреба на vancomycin може да доведе до суперинфекции с резистентни микроорганизми, което изисква редовен преглед на пациентите. При интравенозно лечение с vancomycin, в много редки случаи може да възникне псевдомембранозен колит.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Едновременното приложение с невротоксични и/или нефротоксични лекарствени продукти, особено етакринова киселина, аминогликозидни антибиотици, амфотерицин В, бацитрацин, полимиксин В, колистин, виомицин, невромускулни блокери и цисплатина, изисква внимателно наблюдение на пациента.

Едновременното приложение с анестетици повишава риска от хипотония, еритема, уртикария и пруритус; възможно е също да доведе и до анафилактична реакция. Честотата на тези нарушения е ниска, ако vancomycin се прилага като бавна инфузия преди анестетика.

Разтворът е с ниска рН стойност и в комбинация с други вещества може да придобие физична или химична нестабилност. Разтворите на vancomycin не трябва да се смесват с други разтвори, с изключение на тези, чиято съвместимост е надеждно доказана.

Едновременната употреба и смесването на разтвори на vancomycin с хлорамфеникол, кортикостероиди, метицилин, хепарин, аминофилин, цефалоспоринови антибиотици и фенобарбитал не се препоръчва.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Проучвания на тератогенност при животни и редки проучвания при бременни жени не са показали нежелани реакции върху фетуса. Въпреки това, vancomycin може да бъде прилаган по време на бременност само ако е абсолютно необходимо.

Серумните концентрации на vancomycin трябва да бъдат внимателно мониторирани, за да се намали всякакъв риск от токсични ефекти върху фетуса.

Кърмене

Vancomycin се екскретира в майчиното мляко и трябва да се прецени дали нуждата от лечение на майката с vancomycin е абсолютно необходима. В този случай кърмачето трябва да се наблюдава внимателно или кърменето да се преустанови.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за влиянието на лекарствения продукт върху способността за шофиране и работата с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-важните нежелани реакции на vancosucin включват т.нар. red man синдром, който възниква в 5 до 11% от пациентите. Лечението трябва да се преустанови, ако се появят признаци на свръхчувствителност, анафилактичен шок, остър интерстициален нефрит или ексфолиативни, или булозни кожни промени.

Нежеланите реакции са класифицирани по органи и честота на възникване:

Имунна система

Бързата интравенозна инфузия на vancosucin може да доведе до анафилактоидни реакции с хипотония, диспнея, уртикария и пруритус. Бързата инфузия на vancosucin може също да причини т.нар. red man синдром (или red neck синдром), който се появява в 5 до 11% от пациентите. Този синдром се характеризира с пруритус, еритема на горната част от тялото, ангиоедем, хипотония, тахикардия и болка в мускулите на гърдите и гърба. Симптомите и признаците на този синдром са резултат от директно освобождаване на хистамин и, вероятно, и на други медиатори на възпалението. Те по типичен начин се появяват 30 минути след началото на инфузията. Техният интензитет и честота зависят от големината на дозата и скоростта на въвеждане. С многократното прилагане симптомите постепенно изчезват. Тези реакции обикновено отшумяват след 20 минути, но може да продължат и няколко часа. Ако инфузията се прилага бавно за поне 60 минути, тези реакции са редки. Ако се развие red man синдром, инфузията на vancosucin трябва да се удължи до 2 часа и да се назначат антихистамини.

Истинските анафилактични реакции са много редки, но е възможно да възникне треска в резултат на приложението на лекарствения продукт.

Слухов и вестибуларен апарат

В миналото, когато са били използвани продукти, съдържащи онечиствания, ототоксичността на vancosucin е била по-голяма. Днес нейната честота е вероятно по-ниска от 2%. Нарушенията на слуха могат да бъдат необратими и се развиват главно при пациенти с бъбречни нарушения, тези със съпътстващо слухово увреждане или при едновременно лечение с друг ототоксичен продукт. Рядко се съобщават тинитус, вертиго и замаяност.

Бъбреци и уринарен тракт

Тежкото бъбречно увреждане е рядко. То се съпътства от повишени серумни креатинин и урея. Може да възникне при пациенти, приемащи високи дози vancosucin. Честотата на бъбречните увреждания е от 3 до 7% или дори по-ниска, подобна на тази при беталактамните антибиотици, които не се приемат за нефротоксични. Редки случаи на интерстициален нефрит са съобщавани при пациенти, приемащи по същото време аминогликозиди и при такива със съпътстващо бъбречно увреждане. След прекратяване на терапията с vancosucin, бъбречната функция се нормализира като цяло.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Edicin® 0.5 g, 1.0 g

стр. 6 от 13

Кръв и лимфна система

Обратима неутропения може да възникне при 2% от пациентите. Неутропенията е обикновено резултат от продължително лечение с vancosucin. Тя се развива 1 седмица или повече след началото на лечението или когато общата доза от 25 g vancosucin е достигната. Отшумява няколко дни след края на лечението. Рядко може да възникне еозинофилия и, по изключение, тромбоцитопения и агранулоцитоза.

Общи нарушения и реакции на мястото на апликация

Тромбофлебит може да се развие на мястото на инжекцията (6 до 13%), докато случайна паравенозна или интрамускулна инжекция може да предизвика болка, възпаление и тъканна некроза.

Кожа и подлежаща тъкан

В допълнение на неспецифичния обрив, пруритус и уртикария, могат да възникнат още ексфолиативен дерматит, булозна дерматоза, Steven-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза и васкулит.

Стомашно-чревни нарушения

Vancosucin има неприятен вкус и може да предизвика гадене и повръщане; също и диария. Тежката продължителна диария може да бъде признак на суперинфекция с резистентни микроорганизми или псевдомембранозен колит.

4.9. Предозиране

Лечението трябва да бъде прекратено или дозировката намалена. Серумната концентрация на vancosucin трябва да бъде мониторирана. Лечението е симптоматично. Доброто хидратиране на пациента е важно за поддържане на нивото на гломерулна филтрация, която е главният път за елиминиране на vancosucin. За ускоряване на елиминирането на vancosucin от тялото, хемодифузията и хемоперфузията с полисулфонови смоли са по-ефективни от хемодиализата и перитонеалната диализа.

5. Фармакологични данни

Фармакотерапевтична група

Други антимикробни вещества, глюкопептидни антибиотици, vancosucin
АТС код: J01XA01

5.1. Фармакодинамични свойства

Vancosucin е глюкопептиден антибиотик. Той инхибира синтеза на бактериална клетъчна стена. Свързва се към С-края на D-аланин-D-аланин остатъците на прекурсора на пептидогликан УДФ-N-ацетилмурамилпентапептид на външната повърхност на цитоплазмената мембрана. Vancosucin инхибира и активността на транспептидазите и карбопептидазите, които свързват близкостоящите пептидогликанови вериги с пентаглициновите странични вериги. Лизирането на клетката, което следва е, вероятно, резултат на неконтролирана активност на автолитични ензими. Vancosucin действа на по-ранен етап от бактериалната клетъчна синтеза в сравнение с беталактамните антибиотици. Той вероятно инхибира и синтеза на РНК, но този механизъм на действие не е от такова значение.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Edicin® 0.5 g, 1.0 g

стр. 7 от 13

Vancomycin е бактерициден срещу много Gram-положителни бактерии и бактериостатичен срещу ентерококи. Бактерицидният ефект върху ентерококите може да бъде постигнат чрез комбиниране на vancomycin с аминогликозиди.

Чувствителни на vancomycin бактерии са:

- Staphylococci (вкл. methicillin- резистентни щамове на Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemolyticus и Staphylococcus epidermidis)
- Streptococci (Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae и други, независимо от чувствителността им към пеницилин)
- Enterococci (Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium)
- Listeria monocytogenes
- Corynebacteria (Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium jeikeium)
- Bacillus spp.
- Clostridium spp.
- Propionibacterium acnes
- Actinomyces spp.
- Редки щамове Lactobacillus spp. и Rhodococcus equi.

In vitro, Borrelia burgdorferi е чувствителна на vancomycin. Отделни щамове Neisseria gonorrhoeae могат да бъдат чувствителни към vancomycin *in vitro*. *In vitro* чувствителността на Flavobacterium spp. е ненадеждна. Всички други Gram-отрицателни аеробни и анаеробни бактерии са резистентни към vancomycin.

По време на лечението с vancomycin, стафилококите могат частично да изгубят чувствителността си към него, но това е изключително рядко явление (vancomycin интермедиерни Staphylococcus aureus- VISA), или дори да придобият резистентност. Резистентността на коагулаза-негативните стафилококи може да бъде обратима или стабилна. При VISA щамовете уплътняването на клетъчната стена е вероятно от значение; vancomycin кумулира в нея и така не може да се свържи към прекурсора на пептидогликана. В допълнение към употребата на vancomycin, приложението на други антибиотици, особено на такива, действащи върху чревните анаероби като метронидазол, клиндамицин, имипенем, ципрофлоксацин и трета генерация цефалоспорини, е вероятно също важно за развитието на vancomycin резистентни ентерококи (VRE). Появата на VRE се свързва също с употребата на avoparcin, глюкопептиден антибиотик, използван във ветеринарната практика. Гените, свързани с резистентността кодират различни ензими, променящи прекурсора на пептидогликан, към който се свързва обикновено vancomycin. Те могат да се пренасят чрез плазмиди или да се включват към хромозоми. В Словения досега са изолирани само отделни щамове VRE.

Gram-отрицателните микроорганизми са резистентни срещу vancomycin поради непроницаемостта на външната клетъчна мембрана.

Кръстосана резистентност е възможна между vancomycin и teicoplanin, но не е известна такава и за други антибиотици. МИК за голяма част от чувствителните бактерии е по-ниска от 5 mg/l, а МИК за vancomycin-резистентните Staphylococcus aureus е 10 до 20 mg/l.

In vitro проучвания при експериментални животни показват, че при концентрации на vancomycin по-ниски от 1.5 mg/l, бактерицидният ефект зависи от концентрацията, докато при по-високи концентрации зависи от времето.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Edicin® 0.5 g, 1.0 g

стр. 8 от 13

Ефектът се повлиява по-значително при по-ниските, отколкото при по-високите серумни концентрации. Установено е също, че vancomycin има постантибиотичен ефект (PAE) и постантибиотичен ефект на субинхибиторни концентрации (постантибиотичен суб-МИК ефект, PA-SME). При хора не е известно серумните концентрации да са свързани с ефекта. Основавайки се на опита с обичайните дози, вероятно е най-високите концентрации между 20 и 30 mg/l и най-ниските между 5 и 10 mg/l да са важни за ефекта.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

След перорално приложение vancomycin се резорбира в минимална степен. Резорбцията е по-добра при възпалена чревна лигавица. При пациенти с възпалена чревна лигавица, най-високите серумни концентрации, които се достигат след дози от 500 mg, прилагани на всеки 6 часа, варират между 2.4 и 3 mg/l.

След интраперитонеално приложение се резорбират от 39 до 75% от дозата vancomycin. При концентрация на vancomycin в диализната течност 50 mg/l, максималната серумна концентрация е между 5.1 и 21.5 mg/l. След 8 или 15 часа диализа спада до 4.6 или респ. 3.1 mg/l. Ако перитонеалната мембрана е възпалена, резорбцията на vancomycin е по-висока.

Разпределение

След бързо приложена интравенозна доза от 500 mg vancomycin, неговата серумна концентрация е най-висока непосредствено след дозата (33 mg/l); след 1 час спада до 7.3 mg/l. След доза от 1g, серумната концентрация е двойна; непосредствено след дозата е 20- 50 µg/ml. След 12 часа, концентрацията на vancomycin е 5-10 µg/ml.

Vancomycin се свързва 30-55% с плазмените протеини, главно с албумините и Ig A. Неговата тъканна пенетрация е най-общо добра (бъбреци, черен дроб, бели дробове, сърце, съдова стена, абсцес), както и пенетрацията в тъканните течности (плеврална, синовиална, перикардна, асцитна), и екскрементите (урина, фецес). Има лоша пенетрация в предната очна камера и жлъчката. Цереброспиналната пенетрация е също лоша, но се повишава, когато мозъчните обвивки са възпалени. Преминаването на vancomycin през възпалените менинги е право пропорционално на степента на възпаление. Поради лошата пенетрация понякога е необходимо интравентрикуларно или интратекално приложение. При обичайните дози от 10 до 20 mg, концентрациите на лекарствения продукт в цереброспиналната течност са в голяма степен непредвидими. Концентрациите на vancomycin в различните тъкани, течности и екскременти са показани на таблицата по-долу.

Тъкани/ течности/ екскременти	Доза	Време след дозата	Концентрации в тъкани/течности/ екскременти (mg/l)	Серумни концентрации (mg/l)
Бъбреци	2000 mg/ден	НД	243	5.3
Черен дроб	2000 mg/ден	НД	20	5.3
Бели дробове	2000 mg/ден	НД	13	5.3
Сърце	2000 mg/ден	НД	7	5.3
Аорта	2000 mg/ден	НД	34	5.3
Абсцес	2000 mg/ден	НД	5	5.3



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Edicin® 0.5 g, 1.0 g

стр. 9 от 13

Цереброспинална течност	2000 mg/ден	НД	0-10	50-100
Цереброспинална течност (възрастни пациенти менингит)	2000 mg/ден	2 h	1.2	32
Асцити	500 mg i.v.	1.5 h	3.5 ± 1.4	6.9 ± 0.6
Жлъчка	500 mg i.v.	1 h	3.2 ± 0.6	7.6 ± 1.7
Камерна вода	500 mg i.v.	1.0 ± 0.2	0.8	13.8 ± 2.3
Перикардна течност	500 mg i.v.	2.6 ± 1.3	2.3 ± 1.6	6.2 ± 1.2
	500 mg i.v.	3.0 ± 0.5 h	6.7 ± 1.3	8.6 ± 1.4
Плаврална течност	500 mg i.v.	1.8 ± 1.1 h	2.4 ± 1.9	7.2 ± 1.9
	500 mg i.v.	3.0 ± 0.1 h	4.3 ± 3.5	7.9 ± 2.2
Синовиална течност	500 mg i.v.	1.3 ± 0.2	5.7 ± 0.9	7.0 ± 1.3
Фецес	15-20 mg/kg p.o.	НД	85-540	0.9-1.05
	10-15 mg/kg i.v.	НД	4.1-35.8	НД
урина	500 mg i.v.	0-3	823 ± 411	3.3-40.0

НД- няма данни

Максималният обем на разпределение на vancomycin при възрастни е 0.2-1.25 l/kg.

Метаболизъм

Метаболизмът на vancomycin не е известен и вероятно е незначителен. Има известно значение за елиминирането на vancomycin при пациенти с бъбречно увреждане. При пациенти с чернодробно заболяване се наблюдава леко удължаване на полуживота на vancomycin.

Екскреция

Vancomycin се екскретира почти изцяло през бъбреците, главно чрез гломерулна филтрация. Около 80-90% от дозата се екскретира в непроменена форма за един ден. Много малка част от дозата се екскретира през жлъчката. Тоталният клирънс на vancomycin е 0.7- 3.1 ml/s. Елиминационният полуживот на vancomycin показва интериндивидуални различия и възлиза на 4-6 часа при възрастни, а според някои данни дори до 3-9 часа.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Edicin® 0.5 g, 1.0 g

стр. 10 от 13

Пациенти с бъбречни нарушения

Фармакокинетиката на vancomycin е силно променена и непредвидима при пациенти с бъбречни нарушения. Бъбречните заболявания забавят елиминирането и дозата на vancomycin, както и дозовият интервал трябва да бъдат съобразени със степента на увреждане при такива пациенти. Дозата на vancomycin е в линейна зависимост с креатининовия клирънс, но въпреки това лечението трябва да бъде мониторирано чрез определяне на серумните концентрации на лекарствения продукт. При пациенти с анурия, елиминационният полуживот е удължен до 7.5 дни средно, но са съобщавани и случаи с удължаване до 17 дни. Обемът на разпределение е непроменен. Vancomycin се елиминира лошо чрез хемодиализа и перитонеална диализа, и по-добре чрез хемофилтрация и хемодиализа с високопропускливи мембрани.

Влияние на възрастта на пациента върху фармакокинетиката

Обемът на разпределение на vancomycin при бебета и деца е еднакъв или по-малък от този при възрастни (0.53 до 0.82 l/kg). Концентрациите на vancomycin в серума и цереброспиналната течност са показани в таблицата по-долу.

Телесна течност	Доза	Време след дозата	Концентрация (mg/l)
Серум (при недоносени)	10 mg/kg	1 min	16.8
Серум (бебета и деца)	10-15 mg/kg	0.5-1h	26.1-32.5
	10-15 mg/kg	1.5-2 h	12.4-15.6
Цереброспинална течност (бебета)	15 mg/kg	1-2 h	0.2-1
Цереброспинална течност (бебета и деца с менингит)	10-15 mg/kg	2 h	1-4.2

При недоносените и другите новородени, елиминирането на vancomycin е забавено поради техните незрели бъбреци (полуживот 9.8 и 6.7 h; клирънс 0.25 ml/s и респ. 0.5 ml/s). То се ускорява с възрастта (полуживот на 4 месечни бебета е 4 h, на 3 годишни деца -2.4 h, а на 7 годишни деца- 2.2 h). Клирънсът на vancomycin при деца е по-голям и достига пик на възраст 3.9 годишна възраст (около 3 ml/s). При недоносените и останалите новородени, серумните концентрации на лекарствения продукт трябва да бъдат измервани, тъй като интериндивидуалните различия са значителни и препоръчителните дозировки са определени на основата на резултати от недостатъчно проучвания.

При пациенти в напреднала възраст, фармакокинетичните свойства на vancomycin са променени поради нарушената бъбречна функция. Съобщено е също увеличаване на обема на разпределение, вероятно поради промененото свързване към тъканите. Ето защо е необходимо мониториране на серумните концентрации.

Влияние на съпътстващи заболявания и състояния

При тежко болни пациенти, елиминирането на vancomycin е допълнително потиснато, вероятно поради увреждане на бъбречните тубули. При тежко болни



бебета, обемът на разпределение на vancomycin е увеличен в началото на лечението, вероятно поради инфузията на големи количества течност.

При пациенти с увреждане на гръбначния стълб се удължава полуживотът на vancomycin и затова дозовият интервал трябва да се увеличи.

При деца и възрастни с малигнени заболявания се засилва екскрецията на vancomycin. Механизмът на тази промяна във фармакокинетиката му е неизвестен.

При пациенти с изгаряния са необходими по-високи дози vancomycin, поради засилената гломерулна филтрация и, вероятно, тубулна секреция.

Повишена екскреция на vancomycin е установена и при пристрастяване към интравенозни лекарства, но не е известно дали дозировката трябва да бъде повишена при тези пациенти.

По-високи дози са необходими по време на бременност, вероятно поради увеличаване обем на разпределение.

При пациенти с наднормено тегло е установен по-малък максимален обем на разпределение и по-къс полуживот. Ето защо, при тази група пациенти, дозите трябва да бъдат редуцирани или дозовия интервал увеличен.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Проучвания при животни показват интравенозна LD₅₀ от 319 mg/kg при плъхове и 400 mg/kg при мишки. Лечението при предозиране е предимно поддържащо. Vancomycin не може да бъде отстранен от тялото чрез диализа, а ефикасността на хемоперфузията (с полисулфонови смоли) е ограничена.

Токсичност при многократно приложение

Правени са проучвания при плъхове за установяване на нефротоксичността на vancomycin и gentamycin чрез измерване на уринните концентрации на ензими и нивата на антибиотиците в бъбречната кора. Установено е, че нефротоксичността на vancomycin е най-ниска; следвана от нефротоксичността на gentamycin и най-висока е нефротоксичността при едновременна употреба на двата антибиотика. Проучвания при плъхове показват, че cilastatin намалява захващането на vancomycin към бъбречната тъкан и увеличава екскрецията му с урината, вероятно поради потискане на реабсорбцията на vancomycin от клетките в проксималните бъбречни тубули. Така cilastatin може да редуцира нефротоксичността на vancomycin. Cilastatin няма ефект върху гломерулната филтрация на vancomycin и свързването му с плазмените протеини.

Влияние върху фертилитета и тератогенен потенциал

Няма проучвания на ефекта на vancomycin върху фертилитета при животни. Проучвания при плъхове и зайци не показват тератогенни ефекти или ефекти върху телесното тегло и феталното развитие.

Мутагенен потенциал

Стандартните лабораторни тестове не показват мутагенен потенциал при vancomycin.

Карциногенен потенциал

Няма проучвания при животни.



6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Няма такива.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Разтворът има ниска стойност на рН. В комбинация с други вещества, той може да придобие физична или химична нестабилност. Разтворите на vancomycin не трябва да се смесват с други разтвори, с изключение на тези, чиято съвместимост е надеждно доказана. Едновременната употреба и смесването на разтвор на vancomycin с хлорамфеникол, кортикостероиди, метицилин, хепарин, аминофилин, цефалоспоринови антибиотици и фенобарбитал не се препоръчва.

6.3. Срок на годност

2 години

Този лекарствен продукт не трябва да се използва след изтичане срока на годност.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

Да се съхранява при температура под 25 °С.

6.5. Данни за опаковката

Единични опаковки, съдържащи флакон (безцветно стъкло, хидролитичен клас I, съгласно ISO 4802) с гумена запушалка (бромобутилова гума) и алуминиева капачка.

6.6. Специални условия за употреба

Приготвяне на разтвора за инфузия

Edicin® 0.5 g се разтваря в 10 ml вода за инжекции, а Edicin® 1 g се разтваря в 20 ml вода за инжекции. 1 ml от рекуституирания разтвор съдържа 50 mg vancomycin. Разтворите, приготвени по този начин могат да бъдат съхранявани 24 часа при температура под 25 °С или 96 часа в хладилник при температура 2-8 °С. Препоръчително е да се използват пряко приготвени разтвори. Този разтвор трябва да бъде разреден по-нататък, в зависимост от начина на приложение.

Интермитентна инфузия: разредете в 100 или 200 ml 5% глюкозен разтвор или 0.9% разтвор на натриев хлорид. Концентрацията на vancomycin в реконституирания разтвор не трябва да надвишава 5 mg/ml. Въвежда се бавно, със скорост 10 mg/min (като максимум) за 60 минути или дори по-дълго.

Продължителна инфузия: този начин на приложение се използва само, ако интермитентната инфузия не е възможна. Разредете 1-2 g от разтворения вече vancomycin с достатъчно количество 5% разтвор на глюкоза или 0.9% разтвор на натриев хлорид и го приложете под формата на капкова инфузия, така че пациента да получи предписаната му доза за 24 часа.

Стабилност на приготвените разтвори

Разтворите на vancomycin, разредени с 5% глюкоза или 0.9% натриев хлорид могат да бъдат съхранявани в хладилник за 14 дни без значителна загуба на



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Edicin® 0.5 g, 1.0 g

стр. 13 от 13

ефекта. Препоръчително е разтворите, разредени с изброените по-долу течности за инфузиране, да бъдат съхранявани в хладилник само за 96 часа:

- Ringer`s lactate
- Ringer`s acetate
- Ringer`s lactate и 5% глюкоза

Перорално приложение

Съдържанието на флакона може да бъде използвано и за приготвяне на перорален разтвор. Пероралният разтвор се приготвя чрез реконституиране съдържанието на флакона (500 mg vancomycin) с 30 ml вода. Пациентът може да изпие дозата от разтвора или да го получи чрез назогастрална сонда. Към разтвора могат да бъдат добавени подходящи сиропи за подобряване на вкуса му.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, Ljubljana, Slovenia

8. Регистрационен номер в Регистъра:

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт:

10. Дата на актуализация на текста:

Май 2003

11. Режим на отпускане:

По лекарско предписание.

