

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО
на продуктите - Приложение 1
Мат. Ред. № 20130138
Сертификация № В6/ММ/МР-59528/30
13-07-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ванкомицин Каби 1 000 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Vancomycin Kabi 1 000 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1 000 mg ванкомицинов хидрохлорид (*vancomycin hydrochloride*), съответстващ на 1 000 000 IU ванкомицин (*vancomycin*). Когато се разтвори с 20 ml вода за инжекции, полученият концентрат съдържа 50 mg/ml ванкомицинов хидрохлорид.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
'Бяла до светло кафеникава порьозна маса'

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Интравенозно приложение

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 (CAP)
- пневмония, придобита в болница (HAP) и пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация (VAP)
- инфекциозен ендокардит

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

Перорално приложение:

Ванкомицин е показан при всички възрастови групи за лечение на *Clostridioides difficile* инфекции (CDI) (вижте точка 4.2, 4.4 и 5.1)

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

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

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

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

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

Периоперативна профилактика на бактериален ендокардит във всички възрастови групи

Препоръчва се начална доза от 15 mg/kg преди индукция 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 клинически отговор.

Показание	Продължителност на лечение
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани - не-некротизиращи - некротизиращи	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 зависят от вида на клапата и състоянието на организма

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

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

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

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

Ванкомицин се диализира слабо чрез интермитентна хемодиализа. Въпреки това, употребата на мембрани с висока пропускливост и непрекъсната бъбречно заместителна терапия (continuous renal replacement therapy, 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 последователните дози до голяма степен зависят от начина на бъбречно заместителна терапия 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 на и над 1 година, може да се основава на изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) чрез преработената формула на Schwartz:

$eGFR (ml/min/1,73 m^2) = (височина в cm \times 0,413) / \text{серумен креатинин (mg/dl)}$

$eGFR (ml/min/1,73 m^2) = (височина в cm \times 36,2) / \text{серумен креатинин (mg/dl)}$



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	на 12 часа
29-10	15 mg/kg	на 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 прилагане 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 *Clostridioides difficile* инфекции (CDI):

Препоръчаната 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, тоест постепенно намаляване до 125 mg на ден, или в пулсова схема, тоест 125-500 mg/ден, на всеки 2-3 дни в продължение на най-малко 3 седмици.

Новородени, кърмачета и деца на възраст под 12 години

Препоръчаната 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 ход 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 \geq 1 mg/l (вж. точки 4.4 и 5.1). Методите, основаващи се на модели, могат да бъдат полезни при прогнозиране на индивидуалните изисквания за дозиране, за да се достигне подходяща AUC. Подходът, основаващ се на модели, може да се прилага както при изчисляване на персонализираната начална доза, така и при корекция на дозата въз основа на резултатите от терапевтичния лекарствен мониторинг (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 1 000 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 1 000 mg/100 ml, въпреки че рискът от нежелани реакции, свързани с инфузията, може да се повиши при тези по-високи концентрации.

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

Перорално приложение

Съдържанието на флаконите за парентерално приложение може да се използва след реконституиране и да бъде дадено на пациента за пиене, или приложено чрез назогастрална сонда.

Към разтвора могат да се добавят обичайни ароматизиращи сиропи по време на приложението, за да се подобри вкуса.

За указания относно разтварянето/разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

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

Спектър на антибактериална активност

Ванкомицин има спектър на антибактериална активност, ограничен до 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 с предходна загуба на слуха. 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 на тези, медиранни от хистамин и макулопапулозен или еритематозен обрив („синдром на червения човек“ или синдром „червен врат“). Ванкомицин трябва да се влива бавно в разреден разтвор (2,5 до 5,0 mg/ml) със скорост не по-висока от 10 mg/min и за период не по-кратък от 60 минути, за да се избегнат бързи реакции, свързани с инфузията. Спирането на инфузията обикновено води до бързо прекратяване на тези реакции.

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

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 тромбоза 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. точки 4.2 и 4.5).

Педиатрична популация

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

Ванкомицин трябва да се използва с особено внимание при недоносени новородени и кърмачета поради незрялост на бъбреците и възможно повишаване на серумната концентрация на ванкомицин. Поради това концентрацията на ванкомицин в кръвта трябва да се проследява внимателно при тези деца. Съпътстващото приложение на ванкомицин и анестетици е свързано с еритем и подобно на хистамин-медирано 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

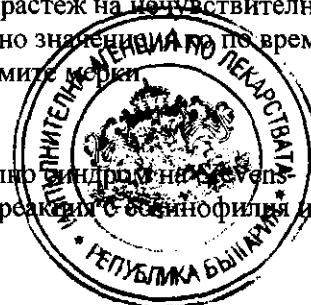
В случай на тежка персистираща диария, трябва да се има предвид вероятността за наличие на псевдомембранозен ентероколит, който може да бъде животозастрашаващ (вж. точка 4.8). Не трябва да се използват антидиарични лекарствени продукти.

Суперинфекция

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

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs)

Съобщава се за тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Стивънс-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и



системни симптоми (DRESS) и остра генерализирана екзантематозна пустолоза (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.

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.

Перорално приложение:

Интравенозното приложение на ванкомицин не е ефективно при лечение на инфекция с *Clostridioides difficile*. Ванкомицин трябва да се прилага перорално при това показание. Провеждането на тестове за откриване на колонизация или токсини на *Clostridioides 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 *Clostridioides 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 *Clostridioides 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 други нефротоксични лекарства, трябва да се наблюдава бъбречната функция.

Ототоксичност

Поредни изследвания на слуха могат да са 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 антимиотилитетни средства и инхибитори на протонната помпа

Трябва да се избягва употребата на антимиотилитетни средства и да се преразгледа употребата на инхибитори на протонната помпа.

Развитие на резистентни бактерии

Пероралната употреба на 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

Едновременното приложение на ванкомицин и анестетици е свързано с възникване на еритема, хистамино-подобно зачервяване и анафилактоидни реакции (вижте точка 4.4).

Съобщава се, че честотата на събитията, свързани с инфузията, се увеличава с едновременното приложение на анестетици. Събитията, свързани с инфузията, може да се сведат до минимум като ванкомицин се прилага под формата на 60-минутна инфузия преди въвеждането в анестезия. По време на анестезия, дозите трябва да се разреждат до 5 mg/ml или по-малко 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.

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

Перорално приложение: трябва да се обмисли прекратяване на прилагането на инхибитори на протонната помпа и антимиотилитетни средства в съответствие с ръководствата за лечение на *Clostridioides difficile* инфекции.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

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

Кърмене:

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

Фертилитет

Няма налични данни за влиянието на ванкомицинов хидрохлорид върху фертилитета на животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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).

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.

Парантерални форми за перорална употреба: Абсорбцията на ванкомицин през стомашно-чревния тракт е пренебрежимо. Въпреки това, при тежко възпаление на чревната лигавица, особено в комбинация с бъбречна недостатъчност, е възможна поява на нежелани реакции, проявяващи се при парантерално приложение на ванкомицин.

Табличен списък на нежеланите реакции

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

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

Системо-органичен клас	
Честота	Нежелана реакция
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	Псевдомембранен ентероколит
С неизвестна честота	Повръщане, диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:	
Чести	Зачервяване на горната част на тялото („синдром на червения човек“), екзантем и възпаление на лигавицата



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

Описание на избрани нежелани реакции

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

По време или непосредствено след бърза инфузия могат да настъпят анафилактични/анафилактоидни реакции, включващи и хрипове. Тези реакции отшумяват след прекратяване на инфузията, обикновено между 20 минути и 2 часа. Ванкомицин трябва да се влива бавно (вж. точки 4.2 и 4.4.). Може да настъпи некроза след интрамускулно инжектиране. 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 са приложени високи дози, или при тези на съпътстваща терапия с други ототоксични лекарствени продукти, напр. аминогликозид 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. Описана е нефротоксичност при деца, обикновено 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.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Антибактериални средства за системна употреба, гликопептидни антибактериални средства; АТС код: J01XA01 за интравенозно приложение

Антидиарични, чревни противовъзпалителни /антиинфекциозни средства, антибиотици; АТС код: A07AA09 за перорално приложение

Механизъм на действие

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

Фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие

Ванкомицин показва независима от концентрацията активност, като площта под кривата концентрация/време (AUC), разделена на минималната инхибираща концентрация (MIC) на таргетния микроорганизъм се явява първичен прогностичен параметър за ефикасност. Въз основа на *in vitro* данни, данни при животни и ограничени данни при хора, съотношението AUC/MIC, равно на 400, е определено като ФК/ФД 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* генни комплекси, което променя прицелните D-аланил-D-аланин до D-аланил-D-лактат или D-аланил-D-серин, които слабо свързват ванкомицин. В някои страни се наблюдава повишена резистентност, главно при ентерококи, мултирезистентни щамове на *Enterococcus faecium* са особено обезпокоителни.

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

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

Синергизъм

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

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



Гранични стойности за тестване на чувствителността:

Ванкомицин е активен срещу грам-положителните бактерии, напр. стафилококи, стрептококи, ентерококи, пневмококи и клостридия. Грам-отрицателните бактерии са резистентни. Честотата на придобита резистентност при отделни видове може да варира в зависимост от географското разположение и от времето и е желателно да има местна информация относно резистентността, особено когато се лекуват тежки инфекции. При нужда, трябва да се търси консултация със специалист, когато местната честота на резистентност е такава, че се поставя под въпрос ползата от това средство поне при някои видове инфекции. Тази информация предоставя само приблизителни насоки за възможността микроорганизмите да са чувствителни към ванкомицин.

Граничните стойности на минималната инхибираща концентрация (MIC), установени от Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (EUCAST), са както следва (версия 10.0, валидна от 01.01.2020 г.):

	Чувствителни	Резистентни
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Коагулаза-отрицателни <i>staphylococci</i> ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> от групи А, В, С и G ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Грам-положителни анаероби	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Стрептококи група <i>Viridans</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Clostridioides difficile</i> ²	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Corynebacterium spp.</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹Нечувствителни изолати са редки или все още не са докладвани. Резултатът от идентифицирането и теста за антимикробната чувствителност на всеки такъв изолат трябва да бъде потвърден и изпратен в референтна лаборатория.

²Стойностите се основават на епидемиологични стойности (ECOFFs) и са приложими за перорално лечение на *C. difficile* инфекции с ванкомицин. Няма убедителни клинични данни относно връзката между MIC и резултатите.

Обикновено чувствителни видове
Грам-положителни <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Метицилин-резистентни <i>Staphylococcus aureus</i> Коагулаза-отрицателни <i>Staphylococci</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i>
Анаеробни видове <i>Clostridium spp.</i> с изключение на <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
Видове, при които придобитата резистентност може да бъде проблем <i>Enterococcus faecium</i>
Вродено резистентни Всички грам-отрицателни бактерии
Грам-положителни аеробни видове



Erysipelothrix rhusiopathiae
Хетероферментиращи *Lactobacillus*
Leuconostoc spp.
Pediococcus spp.

Анаеробни видове
Clostridium innocuum

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ванкомицин се прилага интравенозно за лечение на системни инфекции.

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

Ванкомицин обикновено не се абсорбира в кръвта след перорално приложение. Въпреки това, абсорбция обаче може да настъпи при перорално приложение при пациенти с (псевдомембранен) 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 през кръвно-мозъчната бариера само в ниска степен.

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

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

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

След перорално приложение, само част от приложената доза се открива в урината. Спонтанно високи концентрации на ванкомицин се намират във фекалиите (> 3 10⁶ mg/kg/dози от 2 g/ден).



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

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма

6.2 Несъвместимости

Ванкомицин разтвор има ниско рН, което може да доведе до химическа нестабилност, когато се смесва с други съединения. Смесването с алкални разтвори трябва да се избягва. Преди употреба, всеки парентерален разтвор трябва да се проверява визуално за преципитация и промяна на цвета.



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

6.3 Срок на годност

Прах в опаковка за продажба:

2 години

Приготвен концентрат:

За интравенозно приложение концентратът трябва да бъде допълнително разреден незабавно след разтваряне.

За перорално приложение са доказани химичната и физичната стабилност на готовия за употреба концентрат за 96 часа при 2°C до 8°C.

Разреден разтвор:

От микробиологична и физикохимична гледна точка, разределеният разтвор трябва да бъде използван незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

Прах в опаковка за продажба:

Да се съхранява под 25°C.

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

Приготвен концентрат и разреден разтвор:

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от безцветно стъкло тип 1, 20 ml, със запушалка от хлоробутил тип 1 със силиконово уплътнение и зелена алуминиева/полипропиленова отчупваща се капачка.

Размери на опаковката: 1 флакон, 10 x 1 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Продуктът трябва да се разтвори и полученият концентрат трябва след това да се разреди преди употреба.

Приготвяне на разтворения концентрат

Разтворете съдържанието на всеки флакон от 1 000 mg в 20 ml стерилна вода за инжекции.

Външен вид на разтворения концентрат

Бистър и безцветен разтвор без частици.

Един ml от разтворения концентрат съдържа 50 mg ванкомицинов хидрохлорид.

За условията на съхранение на приготвения концентрат вижте точка 6.3.

Интравенозно приложение

Приготвяне на крайния разреден инфузионен разтвор:

Приготвеният концентрат, който съдържа 50 mg/ml ванкомицин, трябва допълнително веднага след разтваряне.



Подходящи разредители са:

Инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %), инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) и инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %) или инжекционен разтвор на Рингер ацетат.

Преди приложение, разтвореният и разреденият разтвори трябва да се проверят визуално за наличие на частици и промяна на цвета. Трябва да се използва само бистър и безцветен разтвор без частици.

Интермитентна инфузия

Приготвеният концентрат, който съдържа 1 000 mg ванкомицин (50 mg/ml), трябва да се разрежда допълнително с най-малко 200 ml разредител веднага след разтваряне.

Концентрацията на ванкомицин в инфузионния разтвор не трябва да надвишава 5 mg/ml.

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

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

Перорално приложение

Съдържанието на флаконите за парентерално приложение от 1 000 mg може да се използва.

2,5 ml от разтворения концентрат съдържа 125 mg ванкомицин и трябва да се разрежда с 5 ml вода, тоест 1 част от приготвения концентрат трябва да се разрежда с 2 части вода. Разреденият разтвор трябва да бъде даден на пациента за пиене или приложен чрез назогастрална сонда.

Към развора могат да се добавят обичайни ароматизиращи сиропи по време на приложението, за да се подобри вкуса.

Изхвърляне

Флаконите са само за еднократна употреба. Неизползваният продукт трябва да бъде изхвърлен.

Остатъчният разтвор на антибиотика, както и всички материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Фрезениус Каби България ЕООД
ул. Ал. Жендов 1, ет. 6, ап. 37
1113 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20130138

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

Дата на първо разрешаване: 18 април 2013 г.
Дата на последно подновяване: 25 май 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

