

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА КАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ПРОИЗВОДОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ВАНКОПОЛ 500 mg прашок за раствор за интравенска инфузија и перорална употреба
Стерилен

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанца: секоја вијала содржи 525 mg лиофилизиран ванкомицин хидрохлорид (500.000 IU) еквивалентен на 500 mg ванкомицин.

Експииенси: за целата листа на експииенси видете во дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за раствор за инфузија и перорален раствор
Вијалата содржи бел до приближно бел лиофилизиран прашок.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Интравенска администрација

ВАНКОПОЛ се индицира за сите возрасни групи за третирање на следните инфекции:

- Сложени инфекции на кожата и поткожното ткиво
- Инфекции на коските и зглобовите
- Вонболничка пневмонија
- Пневмонија стекната во болница, вклучително и пневмонија поврзана со вентилатор
- Инфективен ендокардит

Ванкомицин исто така се индицира кај сите возрасни групи за периперативна антибактериска профилакса кај пациенти кои се со висок ризик да развијат бактериски ендокардит кога се подложни на големи хируршки процедури.

Перорална употреба

Се индицира кај сите возрасни групи за третирање на инфекции со *Clostridium difficile*.

Треба да се земат предвид официјалните насоки за соодветна употреба на антибактериските лекови.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Дозирање

Кога е тоа соодветно, треба да се администрира во комбинација со други антибактериски агенции.

Интравенска администрација

Иницијалната доза треба да се базира на севкупната телесна тежина. Последователните



прилагодувања на дозите треба да се темелат на серумските концентрации за да се постигнат посакуваните терапевтски концентрации. Реналната функција мора да се земе предвид за последователните дози и интервалот на администрација.

Деца на возраст од 12 години и постари

Препорачаната доза е 15 до 20 mg / kg телесна тежина на секои 8 до 12 часа (да не надмине 2 g по доза).

Кај сериозно болните пациенти, почетна доза од 25–30 mg / kg телесна тежина може да се користи за да се олесни брзото достигнување на ефектот преку серумска концентрација на ванкомицин.

Бебиња и деца на возраст од еден месец до помалку од 12 месеци возраст:

Препорачаната доза е 10 до 15 mg / kg телесна тежина на секои 6 часа.

Новороденчиња родени навреме (од раѓање до 27 дена постнатална возраст) и новороденчиња родени предвреме (од раѓање до очекуваниот датум на пороѓај плус 27 дена)

За воспоставување на режимот на дозирање кај новороденчиња треба да се побара совет од искусен лекар за новороденчиња. Еден од можните начин на дозирање на ванкомицин кај новороденчињата е илустриран на следната табела:

РМА (во недели)	Доза (mg/kg)	Интервал во часови
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

РМА: пост-менструална возраст [(времето поминато меѓу првиот ден од последниот менструален циклус и раѓањето (гестациска возраст) плус времето поминато по раѓање (пост-натална возраст)].

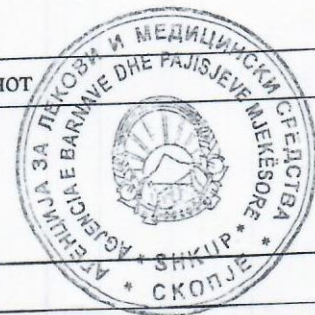
Пери-оперативна профилакса на бактериски ендокардит кај сите возрастни групи

Препорачаната доза е иницијална доза од 15 mg / kg пред анестезијата. Во зависност од времетраењето на операцијата, можно е да треба да се даде втора доза ванкомицин.

Времетраење на третманот

Препорачаното времетраење на третманот е покажано во табелата подолу. Во секој случај, траењето на третманот треба да се прилагоди на типот и сериозноста на инфекцијата и индивидуалниот клинички одговор.

Индикација	Времетраење на третманот
Комплицирани инфекции на кожата и мекото ткиво <u>-Не некротизирачки</u> <u>-Некротизирачки</u>	7 до 14 денови 4 до 6 недели*
Инфекции на коските и зглобовите	4 до 6 недели**



Вонболничка пневмонија	7 до 14 денови
Пневмонија стекната во болница, вклучително и пневмонија поврзана со вентилатор	7 до 14 денови
Инфективен ендокардит	4 до 6 недели***

*Продолжете се додека нема потреба од натамошно дебридимирање, додека пациентот не се подобри клинички и пациентот е афебрилен од 48 до 72 часа

**Треба да се земат предвид подолги циклуси на третмани со орална супресија за инфекции на простетски зглобови

***Времетраењето и потребата од комбинирана терапија се темели на типот на вентилот и организмот

Дополнителни информации за специјални популации

Геријатриска популација

Пониски дози за одржување можеби ќе бидат потребни поради намалената функција на бубрезите поради возраста.

Ренално нарушување

Кај возрасните и педијатриската пациенти со ренално нарушување, треба да се земе предвид иницијалната почетна доза проследена со најниските нивоа на серумски ванкомицин наместо преку шематски режим на дозирање, особено кај пациенти со сериозно ренално нарушување или оние кои подлежат на ренална заменска терапија (RRT) поради големиот број на променливи фактори кои може да влијаат на нивоата на ванкомицин во нив.

Кај пациенти со блага или умерена ренална слабост мора да се намали почетната доза. Кај пациенти со сериозна ренална слабост, се препорачува да се пролонгира интервалот на администрација наместо да се администрираат пониски дневни дози.

Посебно внимание треба да се обрне на паралелната администрација на медицинските производи кои може да го намалат клиренсот на ванкомицин и/или да ги потенцираат несаканите дејства.

Ванкомицинот слабо се дијализира со привремена дијализа. Сепак, употребата на мембрани со голем проток и терапијата на континуирана ренална замена (CRRT) го зголемуваат клиренсот на ванкомицин и генерално има потреба од заменско дозирање (вообичаено по сесија со хемодијализа во случај на повремена хемодијализа).

Возрасни:

Прилагодување на дозата кај возрасните пациенти треба да се темели на процена на стапката на гломеруларна филтрација (eGFR) со следната формула:

Мажи: $[\text{Тежина (kg)} \times 140 - \text{возраст (години)}] / 72 \times \text{серумски креатинин (mg/dl)}$

Жени: $0.85 \times \text{вредноста пресметана согласно горната формула.}$

Вообичаената почетна доза кај возрасните пациенти е 15 до 20 mg / kg што може да се администрира на секои 24 часа кај пациенти со креатинин клиренс меѓу 20 до 49 ml/min. кај пациенти со сериозно ренално нарушување (креатинин клиренс под 20 ml/min) или оние на ренална заменска терапија, соодветниот тајминг и количествата на последователните дози во голема мера зависат од модалитетот на RRT и треба да се базираат на најниските нивоа на серумски ванкомицин и на резидуалната ренална функција. Во зависност од клиничката состојба, треба да се размисли, за да се причека со следната доза

додека се чекаат резултатите за нивоата на ванкомицин.
Кај критично болните пациенти со ренална инсуфициенција, почетната воведна доза (25 до 30 mg / kg) не треба да се намали.

Педијатриска популација:

Прилагодувањата на дозите кај педијатриската популација на возраст од 1 година и постари може да се базира на процена на стапката на гломеруларна филтрација (eGFR) преку ревидираната Шварцова формула:

$$eGFR (mL/min/1.73m^2) = (висина во cm \times 0.413) / \text{серумски креатинин (mg/dl)}$$

$$eGFR (mL/min/1.73m^2) = (висина во cm \times 36.2) / \text{серумски креатинин (\mu mol/L)}$$

За новороденчињата и за бебињата помали од 1 година, треба да се бара совет од стручно лице, бидејќи ревидираната Шварцова формула на е се однесува на нив.

Ориентационите препораки за дозирање за педијатриската популација се прикажани со табелата подолу и ги следат истите принципи како кај возрасните пациенти.

GFR (mL/min/1.73 m2)	интравенска доза	фреквенција
50-30	15 mg/kg	На 12 часа
29-10	15 mg/kg	На 24 часа
< 10	10-15 mg/kg	Повторно дозирање врз основа на нивоата *
Порвемена хемодијализа		
Перитонеална дијализа		
Континуирана заменска ренална терапија	15 mg/kg	Повторно дозирање врз основа на нивоата *

* соодветниот тајминг и количествата на последователните дози во голема мера зависат од модалитетот на RRT и треба да се базираат на најниските нивоа на серумски ванкомицин и на резидуалната ренална функција. Во зависност од клиничката ситуација, треба да се размисли за да се причека со следната доза додека се чекаат резултатите за нивоата на ванкомицин.

Хепатални нарушувања

Нема потреба од прилагодување на дозите кај пациентите со хепатална инсуфициенција.

Бременост

Можно е да се потребни значително зголемени дози за да се постигне терапевтската серумска концентрација кај бремените жени.

Пациенти со прекумерна тежина

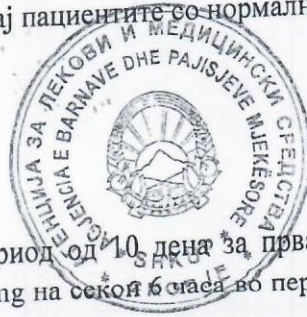
Кај пациентите со прекумерна тежина иницијалната доза треба да биде индивидуално адаптирана согласно со вкупната телесна тежина како кај пациентите со нормална тежина.

Перорална употреба

Пациенти на возраст од 12 години и постари

Третман на инфекција со *Clostridium difficile* (CDI):

Препорачаната доза е 125 mg на секои 6 часа во период од 10 дена за првата епизода на несериозна CDI. Оваа доза може да се зголеми до 500 mg на секои 6 часа во период од 10 дена



во случај на сериозна или комплицирана болест. Максималната дневна доза не треба да надмине 2 g.

Кај пациенти со повеќекратни рецидиви, треба да се размисли да се третираат тековните епизоди на CDI со ванкомицин, 125 mg четирипати на ден во период од 10 дена, по што треба да следи или намалување на дозата т.е. постепено смалување до 125 mg на ден или пулсирачки режим т.е. 125–500 mg/ден секои 2–3 дена и тоа најмалку 3 недели.

Новороденчиња, бебиња и деца помали од 12 години

Препорачаната доза на ванкомицин е 10 mg/kg орално на секои 6 часа во период од 10 дена. Максималната доза не треба да надмине 2 g.

Можно е да треба да се прилагоди траењето на третманот на клиничкиот циклус на секој поединечен пациент. Кога е тоа можно треба да се прекине со антибакериското средство за кое постои сомневање дека ја предизвикало CDI.

Треба да се обезбеди соодветна замена на течностите и електролитите.

Следење на серумски концентрации на ванкомицин

Честотата на следењето на терапевтскиот лек треба да се индивидуализира врз основа на клиничката состојба и одговорот на третманот, почнувајќи од дневно земање на примероци што може да биде потребно кај некои хемодинамички нестабилни пациенти до најмалку еднаш неделно кај стабилни пациенти кои покажуваат одговор на третманот. Кај пациенти со нормална ренална функција, серумската концентрација на ванкомицин треба да се следи на вториот ден од третманот веднаш пред следната доза.

Кај пациентите со повремена хемодијализа, нивоата на ванкомицин би требало да се постигнат пред почетокот на сесијата со хемодијализа.

По орална администрација, треба да се спроведе следење на серумските концентрации на ванкомицин кај пациентите со инфламаторни интестинални нарушувања.

Терапевтските минимални нивоа на ванкомицин во крвта треба нормално да бидат 10-20 mg/l, во зависност од местото на инфекција и подложноста на патогенот.

Вредностите од 15-20 mg/l вообичаено се препорачуваат од клиничките лаборатории за подобро да се покријат осетливите патогени со MIC (минимална инхибиторна концентрација) ≥ 1 mg/L.

Методите базирани на модели можно е да се користат во предвидувањето на барањата за единечните дози за да се постигне соодветниот AUC. Пристапот базиран на модел може да се користи и во пресметката на персонализираната почетна доза и за прилагодување на дозата врз основа на резултатите од TDM.

Метод на администрација

Интравенска администрација



Интравенски, ванкомицин вообичаено се администрира како повремена инфузија и презентирани препораки за дозирање во овој дел за интравенската рута кореспондираат со овој вид на администрација.

Ванкомицин се администрира само како бавна интравенска инфузија во времетраење од најмалку еден час или со максимална стапка од 10 mg / min (во зависност што е подолго) која е доволно растворена (најмалку 100 ml на 500 mg или најмалку 200 ml на 1000 mg)

Пациентите кај кои мора да се ограничи внесот на течности исто така може да примат раствор од 500 mg/50 ml или 1000 mg/100 ml, иако ризикот од несакани дејства поврзани со инфузијата може да се зголеми со овие повисоки концентрации.

Континуираната инфузија со ванкомицин може да се земе предвид на пример за пациенти со нестабилен клиренс на ванкомицин.

Перорална употреба

Може да се користи содржината од вијалата за парентерална администрација.

Секоја доза може да се реконституира во 30 ml вода и да му се даде на пациентот да ја испие, или преку назогастрична цевка.

Може да се додадат обични сирупи за засладување за да се подобри вкусот.

4.3 Контраиндикации

ВАНКОПОЛ е контраиндициран кај пациенти со позната хиперсензитивност на ванкомицин. Ванкомицин не треба да се администрира интрамускулно поради ризикот од некроза на местото на администрација.

4.4 Специјални предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Хиперсензитивни реакции:

Можни се сериозни и повремени фатални реакции на хиперсензитивност (видете делови 4.3 и 4.8). Во случај на реакции на хиперсензитивност, мора веднаш да се прекине со третманот со ванкомицин и да се иницираат соодветни итни мерки.

Кај пациенти кои примаат ванкомицин во долг период или паралелно со други медикаменти кои може да предизвикаат неутропенија или агранулоцитоза, бројот на леукоцити треба да се следи при еднакви интервали. Сите пациенти кои примаат ванкомицин треба да имаат периодични хематолошки испитувања, анализа на урина, на црниот дроб и тестови на реналната функција.

Ванкомицин треба внимателно да се користи кај пациенти со алергиски реакции на теикопланин, бидејќи може да настане вкрстена хиперсензитивност, вклучително и анафилактички шок.

Спектар на антибактериска активност

Ванкомицин има спектар на антибактериска активност ограничен на Грам-позитивни организми. Не е соодветен за употреба како единечен агент за третирање на некои видови на инфекции освен доколку патогенот не е веќе документиран и познат дека е осетлив или постои високо сомневање дека најверојатните патогени ќе бидат погодни за третман со ванкомицин.



Рационалната употреба на ванкомицин треба да го земе во предвид бактерискиот спектар на дејството, безбедносниот профил и соодветноста на антибактериската терапија да се третира индивидуалниот пациент.

Ототоксичност

Ототоксичноста, која може да биде или трајна или минлива е пријавена кај пациенти со претходна глувост, кои примиле прекумерни интравенски дози, или кои примиле паралелен третман со друга ототоксична активна супстанца како што се аминокликозидите. Ванкомицинот треба исто така да се избегнува кај пациенти со претходно губење на слухот. Пред да настане губење на слухот, може да претходи тинитус. Искуството со други антибиотици сугерира дека глувоста може да биде прогресивна и покрај престанување со третманот. За да се намали ризикот од ототоксичност, нивоата во крв треба да се проверуваат периодично и се препорачува периодично тестирање на слухот.

Постарите пациенти се особено подложни на оштетување на слухот. Следењето на вестибуларните и аудиторните функции кај постарите пациенти треба да се спроведува во текот и по завршувањето со третманот. Паралелната или последователната употреба на други ототоксични супстанции треба да се избегнува.

Реакции поврзани со инфузијата

Брзата болус администрација (т.е. администрација во текот на неколку минути) може да се поврзе со прекумерна хипотензија (вклучително и шок и, ретко, срцев застој), одговори кои наликуваат на хистамин и макулопапуларно или еритематозно црвенило („синдром на црвен човек“ или „синдром на црвен врат“).

Ванкомицин треба да се инфузира бавно во разреден раствор (2.5 до 5.0 mg/ml) по стапка која не е поголема од 10 mg/min и во текот на период кој не е пократок од 60 минути за да се избегнат реакции поврзани со рапидна инфузија. Престанокот со инфузијата вообичаено резултира во брзо повлекување на овие реакции.

Честотата на реакциите поврзани со инфузијата (хипотензија, црвенило, еритема, уртикарија, прурит) се зголемува со паралелна администрација на анестетски агенси. Ова може да се намали со администрирање на ванкомицин со инфузија во период од најмалку 60 минути, пред да се даде анестезијата.

Сериозни булозни реакции

При употребата на ванкомицин пријавен е Стивенс-Џонсонов синдром (SJS) (видете дел 4.8). Доколку постојат знаци на SJS (на пр. прогресивно црвенило на кожата, честопати со пликови или мукозни лезии), треба веднаш да се престане со третманот со ванкомицин и да се побара специјалистичка дерматолошка проценка.

Реакции на местото на администрацијата

Кај многу пациенти кои примаат интравенски ванкомицин може да се појават болка и тромбофлебит и честопати се сериозни. Честотата и сериозноста на тромбофлебит може да се минимизира со бавно администрирање на лекот како разреден раствор (видете дел 4.2) и со често менување на местото на инфузија. Ефикасноста и безбедноста на ванкомицин не е утврдена за интратекалните, интралумбарните и интравентрикуларните патеки на администрација.

Нефротоксичност:

Ванкомицин треба да се користи внимателно кај пациенти со ренална инсуфициенција, вклучително анурија, бидејќи можноста за развивање на токсични ефекти е многу поголема во присуство на пролонгирани високи концентрации во крвта. Ризикот од токсичност се зголемува со високи концентрации во крвта или со пролонгирана терапија. Редовното следење на нивоата на ванкомицин во крвта се индицира за терапија со високи дози и подолготрајна употреба, особено кај пациенти со ренална дисфункција или нарушен слух како и при паралелна администрација на нефротоксични или ототоксични супстанции.

Педијатриска популација

Постојните препораки за интравенско дозирање за педијатриската популација, особено за деца под 12 години возраст, може да доведе до суб-терапевтски нивоа на ванкомицин кај значителен број на деца. Сепак, безбедноста на зголеменото дозирање на ванкомицин не е соодветно проценета и генерално не може да се препорачаат повисоки дози од 60 mg/kg/ден.

Ванкомицин треба да се користи особено внимателно кај предвремено родени бебиња и мали бебиња, особено поради нивната ренална незрелост и можното зголемување на серумските концентрации на ванкомицин. Концентрациите на ванкомицин во крвта треба да се следат внимателно кај овие деца. Паралелната администрација на ванкомицин и анестетски агенси кај децата се поврзува со еритем и црвенило налик на хистаминот. Слично, паралелната употреба на нефротоксични агенси како аминогликозидни антибиотици, NSAIDs (на пр. ибупрофен за затворање на патентен ductus arteriosus) или амфотерицин Б се поврзува со зголемен ризик од нефротоксичност (видете дел 4.5) и затоа се индицира почесто следење на серумските нивоа на ванкомицин и на реналната функција.

Употреба кај постари лица

Природното намалување на гломеруларната филтрација кај повозрасните пациенти може да доведе до зголемени серумски концентрации на ванкомицин доколку не се прилагоди дозата (видете дел 4.2).

Интеракции на лекот со анестетски агенси

Со ванкомицин може да се зголеми анестетски индуцирана миокардијална депресија. При анестезијата, дозите мора добро да се растворот и бавно да се администрираат со внимателно следење. Треба да се одложат менувањата на позициите додека не се заврши инфузијата за да се овозможи постуралното прилагодување (видете дел 4.5.).

Псевдомембранозен ентероколитис

Во случај на сериозна перзистентна дијареја, треба да се земе предвид можноста за псевдомембранозен ентероколитис кој може да биде опасен по живот (видете дел 4.8). Не смее да се даваат лекови против дијареја.

Суперинфекција

Продолжената употреба на ванкомицин може да резултира во прекумерен раст на не-осетливи организми. Внимателно следење на пациентот е клучно. Доколку се појави суперинфекција во текот на терапијата, треба да се преземат соодветни мерки.

Перорална администрација

Интравенската администрација на ванкомицин не е ефикасна за третирање на инфекцијата со *Clostridium difficile*. Ванкомицин треба да се администрира орално за оваа индикација. Тестирањето за колонизацијата или токсинот на *Clostridium difficile* не се препорачува кај деца

помали од 1 година поради високата стапка на асимптоматска колонизација освен доколку не е присутна сериозна дијареја кај деца со фактор ризик за стаза како што е Хиршспрунгова болест, оперирана анална атрезија или други сериозни нарушувања на мотилноста. Секогаш треба да се бараат алтернативни етиологии и треба да се докаже присуството на *Clostridium difficile*.

Потенцијал за системска апсорпција

Може да се зголеми апсорпцијата кај пациенти со инфламаторни нарушувања на интестиналната мукоза или со псевдомембранозен колитис индуциран од *Clostridium difficile*. Овие пациенти може да се изложени на ризик од развивање на несакани реакции, особено доколку постои паралелно ренално нарушување. Колку што е поголемо реналното нарушување толку е поголем ризикот од развивање на несакани реакции поврзани со парентералната администрација на ванкомицин. Треба да се следат серумските концентрации на ванкомицин кај пациентите со инфламаторни нарушувања на интестиналната мукоза.

Нефротоксичност:

Сериски мониторинг на реналната функција треба да се спроведе кога се третираат пациентите со основна ренална дисфункција или пациенти кои примаат паралелна терапија со аминогликозид или други нефротоксични лекови.

Интеракции на лекот со анти-мотилни агенси и инхибитори на протонска пумпа

Треба да се избегнуваат анти-мотилни агенси, а треба да се размисли за употребата на инхибиторите на протонската пумпа.

Развој на бактерии резистентни на лекот:

Употребата на перорален ванкомицин ја зголемува можноста за популации на *Enterococci* кои се отпорни на ванкомицин во гастроинтестиналниот тракт. Како последица на ова, се препорачува внимателна употреба на перорален ванкомицин.

4.5 Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракција

Паралелната администрација на анестетски агенси се поврзува со еритем, црвенило налик на хистамин и анафилактични реакции (видете дел 4.4).

Било пријавено дека инциденцата на настаните кои се поврзани со инфузијата се зголемила со паралелната употреба со анестетски агенси. Настаните кои се поврзани со инфузијата може да се минимизираат со инфузија на ванкомицин 60 минути пред давањето на анестезијата. Кога се администрира во текот на анестезијата дозата треба да се разрежи со 5 mg / ml или помалку и да се администрира бавно со зголемена контрола на срцето. Треба да се одложат менувањата на позициите додека не се заврши инфузијата за да се овозможи постуралното прилагодување.

Паралелната или консекутивната употреба на системски или топични други ототоксични или нефротоксични лекови како амфотерицин Б, аминогликозиди, бацитрацин, полимиксин Б, колистин, виомицин, цисплатин, диуретици (фуросемид, етакринска киселина и сл.) и NSAIDs може да ја зголемат токсичноста на ванкомицин и доколку потребно да се администрираат овие лекови, тие треба да се користат со внимание и соодветно.

Холестирамин се покажало дека го врзува ванкомицинот in vitro. Оттаму, доколку се користи орален ванкомицин со холестирамин, двата лека треба да се администрираат со растојание од неколку часови.

Орална администрација: во врска со локалните насоки за инфекции со *Clostridium difficile*, треба да се размисли за прекин на употребата на инхибиторите на протонска пумпа и агенсите за анти-мотилност.

4.6 Бременост и доене

Општи препораки Бременост

категорија: Ц

Жени со потенцијал за раѓање/ Контрацепција

Нема соодветно искуство за употребата на ВАНКОПОЛ кај жените со потенцијал за раѓање.

Бременост

Нема соодветни искуства за употребата на ВАНКОПОЛ кај бремените жени.

Студиите спроведени врз животните не се доволни во смисла на ефектите врз бременоста/и-или /развој на ембрионот/фетусот/и-или раѓањето/и-или/ пост-наталниот развој (видете дел 5.3).

Потенцијалниот ризик за луѓето не е познат.

Тератолошките студии биле спроведени кај стаорци со петкратната доза од онаа дадена на луѓето и трикратно кај зајациите, и не биле откриени докази за штета врз фетусот поради ванкомицинот. Во контролираната клиничка студија, потенцијалната ототоксичност и нефротоксичност на ванкомицин хидрохлорид кај бебињата била евалуирана кога лекот бил администриран кај бремените жени за сериозни стафилококални инфекции кои ја комплицираат интравенската употребата на лекот. Ванкомицин хидрохлорид бил пронајден во крвта од папочната врска. Не е забележана сензонеурална глувост или нефротоксичност кои се поврзуваат со ванкомицин.

Едно бебе, чија мајка примила ванкомицин во третото тримесечје, искусила кондуктивна редукција на слухот која не се должела на ванкомицин. Бидејќи ванкомицин се администрирал само во второто и третото тримесечје, не е познато дали предизвикува штета на фетусот.

Ванкомицин треба да се даде при бременост само доколку навистина е потребно и нивоата на крв треба внимателно да се следат за да се минимизира ризикот од токсичност на фетусот. Сепак, има пријави дека бремените пациентки можно е да имаат потреба од значително повисоки дози на ванкомицин за да се постигнат терапевтските серумски концентрации.

Доење

Ванкомицин хидрохлорид се излачува во мајчиното млеко. Треба да се внимава кога ванкомицинот се администрира на мајките доилки. Мала е веројатноста дека доенчето ќе прими премногу ванкомицин преку гастро-интестиналниот тракт.

Репродукција/ Фертилитет

Нема соодветни податоци за дејството врз репродукцијата.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Нема влијание врз способноста да се вози и управува со машини.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Најчестите несакани реакции се флебитис, псевдо-алергиски реакции и црвенило на горниот дел од телото („синдром на црвен врат“) поврзани со премногу брза интравенска инфузија на винкомицин.

Апсорпцијата на винкомицин од гастроинтестиналниот тракт е незначителна. Сепак, при сериозни воспаленија на интестиналната мукоза, особено во комбинација со ренална инсуфициенција, може да се појават несакани реакции кога ванкомицин се администрира парентерално.

Табеларен список на несакани реакции

Во секоја група на честота, несаканите дејства се претставени по редослед на опаѓачка сериозност.

Несаканите реакции наведени подолу се дефинирани со користење на следнава MedDRA конвенција и базата на податоци на класи на системски органи:

Многу често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); невообичаено ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); ретко ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); многу ретко ($< 1/10,000$), непознато (не може да се процени од достапните податоци).

Класа на системски органи	
Честота	Несакани реакции
Нарушувања на крвниот и лимфниот систем:	
Ретко	Реверзibilна неутропенија, агранулоцитоза, еозинофилија, тромбоцитопенија, панцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем:	
Ретко	Хиперсензитивни реакции, анафилактички реакции
Нарушувања на слухот и внатрешното уво	
Невообичаено	Миниливо или трајно губење на слухот
Ретко	Вертиго, тинитус, вртоглавица
Срцеви нарушувања	
Многу ретко:	Срцев застој
Васкуларни нарушувања	
Често	Намалување на крвниот притисок
Ретко	Васкулитис
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања:	
Вообичаено	Диспнеа, стридор
Гастроинтестинални нарушувања:	
Ретко	Мачнина
Многу ретко	Псевдомембранозен

	ентероколитис
Непознато	Повраќање, дијареја
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво:	
Често	Црвенило на горниот дел од телото („синдром на цревен човек“), егзантема и мукозално воспаление, уртикарија
Многу ретко	Ексфолијативен дерматитис, Стивенс-Джонсонов синдром, Лиелов синдром, Линеарна IgA булозна дерматоза
Непознато	Еозинофилија и системски симптоми (DRESS синдром), AGEP (Акутна генерализирана егзантематозна пустулоза)
Ренални и уринарни нарушувања:	
Често	Ренална инсуфициенција манифестирана примарно преку зголемени серумски креатинин и серумска уреа
Ретко	Интестинален нефритис, акутна ренална слабост
Непознато	Акутна тубуларна некроза
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација:	
Често	Флебитис, црвенило на горниот дел од телото и лицето.
Ретко	Висока температура од лекот, треска, болки и грчеви во мускулите на градите и на грбот



Опис на селектирани несакани реакции

Реверзибилната неутропенија вообичаено се јавува една недела или повеќе по почетокот со интравенската терапија или на крајот од третманот после примање на целата доза од повеќе од 25 g.

Во текот или кратко време после брзата инфузија може да се појават анафилактички/анафилактоидни реакции вклучително и отежнато дишење. Реакциите се намалуваат со прекин на администрацијата, генерално меѓу 20 минути и 2 часа. Ванкомицин треба да се инфузира бавно (видете делови 4.2 и 4.4). Доколку се аплицира интрамускулно може да настане некроза.

Тинитусот, кој е најава за почеток на губење на слухот, треба да се земе како индикација за престанување со третманот.

Ототоксичноста била пријавена пред се кај пациенти на кои им биле аплицирани високи дози, или кај оние кои биле на паралелен третман со други ототоксични лекови како аминогликозиди, или кај оние кои имале претходна редукција на функцијата на бубрезите или на слухот.

Доколку постои сомневање за булозно нарушување, треба да се прекине со лекот и да се спроведе специјалистички преглед.

Педијатриска популација

Безбедносниот профил е конзистентен за возрасната и за педијатриската популација. Нефротоксичноста била опишана кај децата, поврзана со други нефротоксични агенси како аминогликозиди.

4.9 Прекумерна доза

Се советува супортивна нега, со одржување на гломеруларна филтрација. Ванкомицин слабо се отстранува од крвта преку хемодијализа или перитонеална дијализа. Постојат податоци дека хемоперфузијата со амберлитна смола XAD-4 дава ограничени придобивки.

5 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамички особености

Фрамкотерапевтска група: Антибактериски гликопептиди

АТС код: J01 XA01 за интравенска употреба, A07 AA09 за орална употреба

Механизми на дејство

Ванкомицин е трицикличен гликопептиден антибиотик кој ја инхибира синтезата на клеточниот сид кај сензитивните бактерии со тоа што се врзува со висок афинитет со D-аланил-D-аланин терминалот на прекурзорните единиците на клеточниот сид.

Лекот делува бавно бактерицидно.

Дополнително на ова, ја спречува пропустливоста на бактериската клеточна мембрана и RNK синтезата.

Фармакокинетичка/ фармакодинамичка врска

Ванкомицин покажува активност независна од концентрацијата во областа по кривата на концентрацијата (AUC) поделена со минимум инхибирачка концентрација (MIC) на таргетираниот организам како примарен предвидувачки параметар за ефикасноста. Врз база на *in vitro* податоците за животни и во ограничен број за луѓе, воспоставен е соодносот на AUC/MIC од 400 како ФК/ФД таргет за да се постигне клиничка ефикасност со ванкомицин. За

да се постигне овој таргет кога MIC е $\geq 1.0 \text{ mg/l}$, потребно е дозирање во горниот опсег и високи минимални серумски концентрации (15-20 mg/l)

Механизми на отпор

Стекнутиот отпор на гликопептиди е најчест кај ентерококи и се темели на стекнувањето на различни комплекси од van гени што го модифицира Д-аланил-Д-аланин таргетот во Д-аланил-Д-лактат или Д-аланил-Д-серин кои слабо го врзуваат ванкомицин. Во некои земји, зголемените случаи на резистентност се забележани особено кај ентерококите; мулти-резистентните соеви на *Enterococcus faecium* се особено алармантни

Van гените ретко се пронајдени кај *Staphylococcus aureus*, каде промените во структурата на клеточните ѕидови резултира во „времена“ подложност, која вообичаено е хетерогена. Исто така, пријавени се соеви на стафилококи кои се отпорни на метицилин (MRSA) со редуцирана подложност на ванкомицин. Намалената подложност или отпор на ванкомицин кај стафилококата не е целосно јасна. Потребни се неколку генетски елементи и повеќекратни мутации.

Не постои вкрстена резистентност помеѓу ванкомицин и другите класи на антибиотици. Се појавува вкрстена резистентност со други гликопептидни антибиотици, како теикопланин. Ректо се појавува секундарно развивање на резистентност.

Синергија

Комбинацијата на ванкомицин со аминокликозидни антибиотици има синергистички ефект против многу видови на *Staphylococcus aureus*, не-ентерококални групи на Д-стрептококи, ентерококи и стрептококи од групата Viridans. Комбинацијата на ванкомицин со цефалоспорин има синергиско дејство против некои епидермални видови на стафилококи отпорни на оксацилин, а комбинацијата на ванкомицин со рифампицин има синергиско дејство против *Staphylococcus epidermidis* и делумно синергиско дејство против некои видови на *Staphylococcus aureus*. Бидејќи ванкомицин во комбинација со цефалоспорин може да има антагонистичко дејство против некои видови на *Staphylococcus epidermidis* и во комбинација со рифампицин против некои видови на *Staphylococcus aureus*, корисно би било да се направи претходно тестирање за синергиското дејство.

Треба да се земат примероци за бактериската култура со цел да се изолираат и идентификуваат каузативните организми и да се утврди нивната подложност на ванкомицин.

Тестирање на гранични вредности на осетливост

Ванкомицин е ефикасен против грам-позитивните бактерии, како стафилококи, стрептококи, ентерококи, пнеумококи и клостридија. Грам-негативните бактерии се резистентни.

Преваленцата на стекната резистентност може да варира географски и временски за селектирани видови и затоа пожелни се локални информации за резистентноста, особено кога се тестираат сериозни инфекции. Доколку е потребно треба да се побара совет од специјалист, кога локалната преваленца на резистентност е таква што употребата на агенс барем кај некои видови на инфекции е дискутабилно. Овие информации даваат само приближни насоки за шансите микроорганизмите да бидат осетливи на ванкомицин.

Граничните вредности на минимум инхибирачките концентрации (MIC) воспоставени од

Европскиот комитет за тестирање на антимикробна осетливост (EUCAST) се следните:

	Осетлив	Резистентен
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Коагулаза-негативни стафилококи ¹	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
Стрептококи група А, В, С и G	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Грам-позитивни анаероби	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L

¹ *S. aureus* со ванкомицин вредности на MIC од 2 mg/L се на граница со дистрибуција на нестекната резистентност и може да има нарушен клинички одговор.

Вообичаено осетливи видови

Грам позитивни

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus отпорни на метицилин коагулаза-негативни Стафилококи

Streptococcus spp. *Streptococcus*

pneumoniae *Enterococcus* spp.

Staphylococcus spp.

Анаеробни видови

Clostridium spp. except *Clostridium innocuum*

Eubacterium spp.

Peptostreptococcus spp.

Видови за кои стекнатата резистентност може да биде проблем

Enterococcus faecium

Инхерентно резистентни

Сите Грам негативни бактерии

Грам позитивни аеробни видови *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Heterofermentative Lactobacillus*,

Leuconostoc spp *Pediococcus* spp.

Анаеробни видови

Clostridium innocuum

Појавата на резистентност кон ванкомицин се разликува од една до друга болница и затоа треба да се контактира со локалната микробиолошка лабораторија за релевантни податоци

5.2 Фармакокинетички особености

Апсорпција

Ванкомицин се администрира интравенски за третман на системски инфекции.

Во случај на пациенти со нормална ренална функција, интравенската инфузија на повеќекратни дози од 100 mg ванкомицин (15 mg/kg) во период од 60 минути произведува просечни плазма концентрации од 50-60 mg/l 20-25 mg/l и 5-10 mg/l, веднаш, 2 часа и 11 часа по завршување со инфузијата, соодветно. Плазма нивоата добиени по повеќекратните дози се слични на оние постигнати по единичната доза.



Ванкомицин вообичаено не се апсорбира во крвта по оралната администрација. Сепак, апсорпцијата може да настане по оралната администрација кај пациентите со (псевдомембранозен) колитис. Тоа може да доведе до акумулација на ванкомицин кај пациентите со паралелно ренално нарушување.

Дистрибуција

Обемот на дистрибуција е околу $60 \text{ L}/1.73 \text{ m}^2$ телесна површина. При серумски концентрации на ванкомицин од 10 mg/l до 100 mg/l , врзувањето на лекот со плазма протеините е околу 30-55%, измерено со ултра-филтрација.

Ванкомицин лесно се дифузира низ плацентата и се дистрибуира во крвта на папочната врвца. Кај не-воспалени менинги, ванкомицинот ја минува бариерата крв-мозок само до многу низок степен

Биотрансформација

Лекот има многу мал метаболизам. По парентералната администрација тој речиси целосно се излачува како микробиолошки активна супстанца (околу 75-90% во рок од 24 часа) преку гломеруларната филтрација преку бубрезите.

Елиминација:

Елиминацијата на полу-животот на ванкомицин е 4 до 6 часа кај пациенти со нормална ренална функција и 1,2-3 часа кај деца. Плазма клиренсот е околу 0.058 L/kg/h и клиренсот на бубрезите е околу 0.048 L/kg/h . Во првите 24 часа, околу 80% од администрираната доза на ванкомицин се исфрла во урината преку гломеруларната филтрација. При ренална дисфункција се забавува исфрлањето на ванкомицин. Кај анефрични пациенти, просечниот полу-живот е 7,5 дена. Поради ототоксичност на ванкомицинот, се индицира при терапијата да се следат плазма концентрации кај таквите случаи.

Билијарната екскреција е незначителна (помалку од 5% од дозата).

Иако ванкомицин не се елиминира ефикасно со хемодијализа или перитонеална дијализа, има извештаи за голем клиренс на ванкомицин со хемоперфузија и хемифилтрација.

По орална администрација, само дел од администрираната доза е пронајдена во урината. За разлика од тоа високи концентрации на ванкомицин се пронајдени во фекалиите ($>3100 \text{ mg/kg}$ при дози од 2 g/ден).

Линеарност/не-линеарност

Концентрацијата на ванкомицин генерално се зголемува пропорционално со растечката доза. Плазма концентрациите при администрација на повеќекратни дози се слични на овие по администрација на единечна доза.



Специјални популации:

Ренално нарушување

Ванкомицин примарно се елиминира преку гломеруларна филтрација. Кај пациенти со нарушена ренална функција, терминалниот полу-живот на ванкомицин се пролонгира и клиренсот се редуцира. Последователно, оптималната доза треба да се пресмета согласно со препораките за дозирање дадени во дел 4.2.

Хепатални нарушувања

Не се потребни прилагодувања на дозите кај пациенти со хепатални нарушувања.

Бременни жени:

Значителното зголемување на дозите можно е да е потребно за да се постигнат терапевтските серумски концентрации кај бремените жени (видете дел 4.6).

Пациенти со прекумерна тежина

Дистрибуцијата на ванкомицинот може да се измени кај пациентите со прекумерна тежина поради зголемување на обемот на дистрибуцијата, на реналниот клиренс и можни промени во врзувањето на плазма протеинот. Кај овие суб-популации било утврдено дека серумските концентрации на ванкомицин се повисоки од очекуваното кај здрави возрасни мажи (видете дел 4.2).

Недодатриска популација

Фармакокинетиката на ванкомицин покажува широка интер-индивидуална варијабилност кај новороденчињата кои се родени предвреме и навреме родените. Кај новороденчињата, по интравенската администрација обемот на дистрибуција на ванкомицин варира меѓу 0.38 и 0.97 L/kg, слично на вредностите кај возрасните, додека клиренсот варира меѓу 0.63 и 1.4 ml/kg/min. Полу-животот варира меѓу 3.5 и 10 часа и е подолг отколку кај возрасните, што ги рефлектира вообичаените пониски вредности за клиренс кај новороденчиња.

Кај бебињата и постарите деца, обемот на дистрибуција варира меѓу 0.26-1.05 L/kg додека клиренсот варира меѓу 0.33-1.87 ml/kg/min.



5.3 Претклинички безбедносни податоци

Не се спроведени долготрајни студии кај животните за да се процени канцерогениот потенцијал. Ванкомицин не е мутаген во лабораториските тестови. Не е спроведена дескриптивна студија за фертилитет.

6 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Нема. Вијалата содржи само ванкомицин хидрохлорид.

6.2 Некомаптибилност

Растворот на ванкомицин има ниска pH вредност. Во комбинација со други супстанции, може да стане физички или хемиски нестабилен. Треба да се избегнува мешањето со алкални раствори. Се покажало дека мешавините на ванкомицин и бета-лактамските антибиотици се физички нестабилни. Како што се зголемуваат концентрациите, веројатноста за колапс се зголемува. Се препорачува да се чистат интравенозните прибори помеѓу употребите на овие антибиотици. Исто така се препорачува да се растворот растворот на ванкомицин до 5 mg / l или помалку.

По симултана интравитерална инјекција на ванкомицин и цефтазидим, пријавена е преципитација. Преципитатите постепено се разложувале со целосно чистење на очната празнина во период од ва месеци и подобрување на острината на видот.

6.3 Рок на траење

24 месеци

Мешајте/тресете го производот за целосно да го растворите при реконституција.

Дополнително, производот кој е реконституиран со вода за инјекција е физички и хемиски стабилен на 25 ° C во период од 24 часа и на 2-8 ° C за период од 96 часа кога се раствора со 0.9% натриум хлорид и 5% декстрозен раствор.

6.4 Посебни мерки за складирање

Неотворената вијала треба да се чува на собна температура под 25 ° C.

6.5 Природа и содржина на контејнерот



ВАНКОПОЛ е достапен во безбојна стаклена вијала . Вијалите се покриени со гумен затвора
од бромобутил и гумен капак.

**6.6 Посебни мерки на претпазливост за фрлање на отпадни материјали кои потекнуваат од медицински
производ и друг вид на ракување**

Секој неупотребен медицински производ или отпаден материјал треба да се фрли согласно со
„Регулативата за медицински отпад“ и „Регулативата за контрола на пакување и пакување на
отпад“.

7 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ ВО Р.СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА

Галинос Фарм ДОО Илинден
Ул 34 бр. 5А Илинден, Илинден

8 БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9 ПРОИЗВОДИТЕЛ

POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş- Турција

МЕСТО НА ПРОИЗВОДСТВО

AROMA İLAÇ SAN. LTD. ŞTİ. - Турција

10 ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај 2020

