

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

VANCOMYCINE MYLAN (ВАНКОМИЦИН МАЈЛАН) 1 g, прашок за раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вијала содржи 1.000 mg ванкомицин хидрохлорид, што е еквивалентно на 1.000.000 IU ванкомицин.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за раствор за инфузија
Бел или матно-бел прашок.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Интравенска апликација

Ванкомицин е индициран во сите возрастни групи за третирање на подолу наведените инфекции (види точка 4.2, 4.4 и 5.1):

- комплицирани инфекции на кожата и меките ткива;
- инфекции на коските и зглобовите;
- пневмонија добиена од колективни извори;
- пневмонија добиена од болнички извори, вклучително и пневмонија поврзана со вентилатори;
- инфективен ендокардитис;
- акутен бактериски менингитис;
- бактеријемија која настанува во поврзаност со, или се смета дека е поврзана со било која од погоре наведените состојби.

Исто така, ванкомицин е индициран во сите возрастни групи за периперативна антибактериска профилакса кај пациенти со висок ризик од појава на бактериски ендокардитис, кога се подложуваат на поголеми хируршки зафати.

Интраперитонеална апликација

Ванкомицин е индициран во сите возрастни групи за третирање на перитонитис поврзан со перитонеална дијализа (види точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Потребно е да се следат официјалните насоки за соодветна употреба на антибактериските средства.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање



Доколку е соодветно, ванкомицин треба да се аплицира во комбинација со други антибактериски средства.

Интравенска апликација

Почетната доза се одредува врз основа на вкупната телесна тежина. Понатамошните подесувања на дозата треба да се вршат врз основа на концентрациите на серум, за да се постигнат таргетните терапевтски концентрации. За последователните дози и интервалите на апликација треба да се земе предвид функцијата на бубрезите.

Пациенти на возраст од 12 години и повеќе

Препорачана доза е 15 до 20mg/kg телесна тежина, на 8 до 12h (не повеќе од 2g на доза).

Кај сериозно заболените пациенти, може да се примени воведна доза од 25-30mg/kg телесна тежина, за да се овозможи полесно постигнување на целта преку концентрацијата на ванкомицин во серумот.

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

Препорачана доза е 10 до 15mg/kg телесна тежина, на 6 часа (види точка 4.4).

Термински новороденчиња (од раѓањето до 27 дена постнатална возраст) и предвремени новороденчиња (од раѓањето до очекуваната дата на раѓање плус 27 дена)

За утврдување на режимот на дозирање за новороденчиња, треба да се побара мислење од лекар којшто е искусен во управување со новороденчиња. Еден можен начин на дозирање на ванкомицин кај новороденчиња е прикажан во табелата дадена во продолжение (види точка 4.4):

РМА (седмици)	Доза (mg/kg)	Интервал на апликација (h)
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

РМА: постменструална возраст [времето поминато помеѓу првиот ден од последниот менструален период и раѓањето (гестациска возраст) плус времето поминато по раѓањето (постнатална возраст)].

Периоперативна профилакса на бактериски ендокардитис кај сите возрасни групи

Препорачана доза е почетна доза од 15mg/kg пред индукција на анестезија. Во зависност од времетраењето на операцијата, можно е да биде потребна и втора доза на ванкомицин.

Времетраење на третманот

Предложено времетраење на третманот е прикажано во табелата дадена во продолжение. Во секој случај, времетраењето на третманот треба да се прилагоди според видот и сериозноста на инфекцијата, како и според индивидуалната клиничка реакција.

Индикација	Времетраење на третманот
Комплицирани инфекции на кожата и на меките ткива - не се некротизирачки - некротизирачки	7 до 14 дена 4 до 6 седмици*



Инфекции на коските и зглобовите	4 до 6 седмици**
Пнеумонија стекната од колективни извори	7 до 14 дена
Пнеумонија стекната во болнички услови, вклучително и пнеумонија поврзана со вентилатор	7 до 14 дена
Инфективен ендокардитис	4 до 6 седмици***
Акутен бактериски менингитис	10 до 21 ден

* Да се продолжи сè додека додатен повеќе не е потребно отстранување на оштетеното ткиво, додека клиничката состојба на пациентот не се подобри и додека пациентот не биде афебрилен во траење од 48 до 72 часа.

** За инфекции на протетските зглобови, треба да се предвидат подолги етапи на третирање со орална суспензија со соодветни антибиотици.

*** Времетраењето и потребата од комбинирана терапија се заснова на видот на вентилот и на организмот.

Посебни популации

Повозрасни лица

Можеби ќе бидат потребни пониски дози за одржување, поради намалената бубрежна функција поврзана со возраста.

Нарушување на бубрежната функција

Кај возрасни и педијатриски пациенти со нарушена бубрежна функција, треба првенствено да се земе предвид почетната доза, а потоа и преодот кон другите нивоа на вансомусин во серумот, наспроти шематски режим на дозирање, особено кај пациенти со сериозно нарушување на бубрежната функција или лица кои сеподложени на терапија за замена на бубрезите (RRT) поради голем број променливи фактори кои може да влијаат врз нивото на ванкомицин кај нив.

Кај пациенти со благо или умерено нарушена бубрежна функција, почетната доза не смее да се намали. Кај пациенти со сериозно нарушена бубрежна функција, подобро е да се продолжи интервалот на апликација, отколку да се аплицираат пониски дневни дози.

Соодветно внимание треба да се посвети и на паралелната апликација на лекови, којашто може да го намали клиренсот на ванкомицин и/или да ги зајакне неговите несакани дејства (види точка 4.4).

Ванкомицин слабо се дијализира преку наизменичка хемодијализа. Меѓутоа, со употреба на мембрани со висок флуks и со континуирана терапија за замена на бубрезите, се зголемува клиренсот на ванкомицин и, начелно, потребно е заменско дозирање (обично по сесијата на хемодијализа во случај на наизменична хемодијализа).

Возрасни

Подесувањето на дозата кај возрасни пациенти може да се базира на пресметаната стапка на гломеруларна филтрација (eGFR) според следната формула:

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

Жени: $0,85 \times \text{вредноста пресметана според горенаведената формула.}$

Вообичаена почетна доза за возрасни пациенти е 15 до 20mg/kg, која може да се аплицира на 24 часа кај пациенти со клиренс на креатинин од 20 до 49ml/min.



Кај пациенти со сериозно бубрежно нарушување (клиренс на креатинин под 20ml/min) или лица ставени на терапија за замена на бубрезите, соодветните временски интервали и бројот на последователните дози во голема мерка зависат од модалитетот на RRT и треба да се базираат на преодните нивоа на ванкомицин во серумот, како и на резидуалната функција на бубрезите (види точка 4.4). Во зависност од клиничката состојба, треба да се земе предвид евентуално задржување на наредната доза, додека се чекаат резултатите од нивото на ванкомицин.

Кај критично болен пациент со бубрежна инсуфициенција, почетната воведна доза (25 до 30mg/kg) не треба да се намалува.

Педијатриска популација

Подесувањето на дозата кај педијатриските пациенти на возраст од 1 година и повеќе може да се базира на пресметаната стапка на гломеруларна филтрација (eGFR) со помош на ревидираната „Schwartz“-ова формула:

$eGFR (mL/min/1.73m^2) = (висина\ cm \times 0,413) / \text{креатинин во серумот (mg/dl)}$

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

За новороденчиња и бебиња на возраст помала од 1 година, треба да се побара стручно мислење, бидејќи „Schwartz“-овата формула за нив е неприменлива.

Ориентациските препораки за дозирање за педијатриската популација се прикажани во табелата дадена во продолжение, којашто ги следи истите принципи како и за возрасните пациенти:

GFR (mL/min/1.73m ²)	IV доза	Зачестеност
50-30	15mg/kg	12-часовна
29-10	15mg/kg	24-часовна
<10	10-15mg/kg	Редозирање зависно од нивоата*
Наизменична хемодијализа		
Перитонеална дијализа		
Континуирана терапија за замена на бубрезите	15mg/kg	Редозирање зависно од нивоата*

* Соодветните временски интервали и бројот на последователните дози во голема мерка зависат од модалитетот на RRT и треба да се базираат на нивоата на ванкомицин во серумот кои биле постигнати пред дозирањето, како и на резидуалната функција на бубрезите. Во зависност од клиничката состојба, треба да се земе предвид евентуално задржување на наредната доза, додека се чекаат резултатите од нивото на ванкомицин.

Хепатално нарушување

Кај пациенти со хепатална инсуфициенција не е потребно подесување на дозата.

Бременост

Кај бремените жени можеби ќе бидат потребни значително зголемени дози за да се постигнат терапевтските концентрации на серумот (види точка 4.6).

Дебели пациенти



Кај дебелиите пациенти, почетната доза треба да се одреди на индивидуална основа, согласно вкупната телесна тежина, како и кај недебелите пациенти.

Интраперитонеална апликација

Перитонитис поврзан со перитонеална дијализа.

Возрасни

Наизменична терапија: препорачана доза е 15-30mg/kg со катетри за продолжен престој - 5-7 дена.

Континуирана инфузија: воведна доза од 30mg/kg, по што следи доза за одржување од 1,5mg/kg/ќеса во сите разменувања.

Педијатриска популација

Наизменична терапија: почетна доза од 30mg/kg со катетри за продолжен престој, по што следи 15mg/kg на 3-5 дена за време на продолжениот престој на катетерот (втората доза треба да биде временски заснована на нивото на крвта постигнато 2-4 дена по примањето на почетната доза, види точка 4.4).

Континуирана инфузија: воведна доза од 1.000mg/L на литар дијализат, по што следи 25mg/L (по 3-6 h воведна доза) во сите размени.

За пациентите кои се на автоматизирана перитонеална дијализа (APD) можеби ќе бидат потребни дополнителни дози, бидејќи брзите размени во APD може да доведат до неадекватно време за да се постигнат терапевтските нивоа, доколку ванкомицин се дава интраперитонеално наизменично.

Контрола на концентрациите на ванкомицин во серумот

Зачестеноста на контролата на терапевтскиот лек (TDM) треба да се индивидуализира врз основа на клиничката состојба и реакцијата на третманот, и тоа од земање примероци на дневна основа, што може да се бара кај некои хемодинамички нестабилни пациенти, до најмалку еднаш неделно, за пациенти кои покажуваат реакција на третманот. Кај пациенти со нормална бубрежна функција, концентрацијата на ванкомицин во серумот треба да се контролира вториот ден од третманот, непосредно пред наредната доза.

Кај пациенти на наизменична хемодијализа, нивоата на ванкомицин обично се земаат пред почетокот на сесијата на хемодијализа.

По извршената орална апликација, треба да се изврши контрола на концентрациите на ванкомицин во серумот, кај пациенти со инфламаторни интестинални нарушувања (види точка 4.4).

Нивоата на крвта на протокот (минимум) на терапевтскиот ванкомицин нормално треба да изнесуваат 10-20mg/l, во зависност од местото на инфекција и подложноста на патогенот. Вредностите на проток од 15-20mg/l обично се препорачуваат од страна на клиничките лаборатории, за подобро да ги опфатат патогените кои се класифицирани како подложни, и тоа со MIC $\geq$ 1mg/L (види точки 4.4 и 5.1).

Методите засновани на модел може да бидат корисни за предвидување на барањата за поединечна доза за да се постигне адекватен AUC. Методата заснована на модел може да се користи и за пресметување на персонализираната почетна доза и за подесување на дозата врз основа на резултатите од TDM (види точка 5.1).

Начин на апликација

Интравенска апликација



Интравенски, ванкомицин обично се аплицира како наизменична инфузија, а препорачаните дози коишто се прикажани во оваа точка за интравенски начин на апликација, одговараат на овој вид на апликација.

Ванкомицин се аплицира единствено како бавна интравенска инфузија со времетраење од најмалку еден час, или со максимална стапка од 10mg/min (односно поголемо од нив), при што тој треба да биде доволно растворен (најмалку 100ml на 500mg или најмалку 200ml на 1000mg) (види точка 4.4). Пациентите каде што приемот на флуиди мора да се ограничи може, исто така, да примат раствор од 500mg/50ml или 1.000mg/100ml, иако при овие повисоки концентрации може да се зголеми ризикот од несакани дејства кои се поврзани со инфузијата.

За информации во врска со подготвувањето на растворот, види точка 6.6. Континуирана инфузија со ванкомицин може да дојде предвид, на пр., кај пациенти со нестабилен клиренс на ванкомицин.

Интраперитонеална апликација

Во дијализатот треба да се додадат интраперитонеални антибиотици, со употреба на стерилна техника.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиентите кои се наведени во точка 6.1 (види точка 4.4).

Ванкомицин не се аплицира интрамускуларно поради ризикот од некроза на местото на апликација.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредувања

Реакции на хиперсензитивност

Можно е да настанат сериозни, а понекогаш и фатални реакции на хиперсензитивност (види точка 4.3 и 4.8). При појава на реакции на хиперсензитивност, третирањето со ванкомицин мора веднаш да се прекине и да се преземат адекватни мерки за постапување во случај на итност.

Кај пациенти кои примаат ванкомицин подолг временски период или паралелно со други лекови кои може да предизвикаат неутропенија или агранулоцитоза, бројот на леукоцити треба да се контролира на редовни интервали. Кај пациентите кои примаат ванкомицин треба да се вршат периодични хематолошки испитувања, анализа на урината и да се прават тестови на црниот дроб и на бубрежната функција.

Кај пациенти кои имаат алергиска реакција на теикопланин, ванкомицин треба да се користи претпазливо, бидејќи постои можност од појава на вкрстена хиперсензитивност, вклучително и анафилактичен шок со фатален исход.

Спектар на антибактериски дејства

Ванкомицин има цел спектар на антибактериски дејства, коишто се ограничени на грам-позитивни организми. Тој не е соодветен за употреба како единечно средство за третирање на некои видови на инфекции, освен ако за патогенот не било веќе документирано и познато дека е подложен или пак доколку постои висок степен на суспектност дека конкретните патогени би можеле најдобро да се третираат со ванкомицин.



За рационална употреба на ванкомицин треба да се земе предвид бактерискиот спектар на дејствување, безбедносниот профил и соодветноста на стандардната антибактериска терапија за третирање на индивидуалниот пациент.

Ототоксичност

Ототоксичноста, која може да биде транзиторна или трајна (види точка 4.8) е забележана кај пациенти со претходна глувост, кои примиле прекумерни интравенски дози, или кои примаат паралелно третман со друга ототоксична активна супстанција како, на пример, аминогликозид. Ванкомицин треба да се избегнува и кај пациенти со претходно намален капацитет на слухот. На глувоста може да ѝ претходи тинитус (зуење во ушите). Искуствата со други антибиотици сугерираат дека глувоста може да прогресира, и покрај тоа што третманот бил прекинат. За да се намали ризикот од ототоксичност, треба периодично да се врши контрола на нивото на вредностите во крвта, а се препорачува и периодично тестирање на слушната функција.

Повозрасните лица се особено подложни на оштетување на слухот. Кај повозрасната популација, за време и по тертирањето треба да се врши контрола на вестибуларната и слушната функција. Треба да се избегнува истовремена или последователна употреба на ототоксични супстанции.

Реакции кои се поврзани со инфузијата

Брза апликација на „болус“ масата (т.е. за време од неколку минути) може да биде поврзана со претерана хипотензија (вклучително и шок, а во ретки случаи и срцев удар), реакции налик на хистамински и макулопапуларен или еритематозен осип („синдром на црвен човек“ или „синдром на црвен врат“). Ванкомицин треба да се испорачува по пат на инфузија бавно, во разреден раствор (2,5 до 5,0mg/ml), со стапка не поголема од 10mg/min и за време не помало од 60 минути, за да се избегнат реакции иницирани од брза инфузија. Со запирање на инфузијата обично се постигнува брзо прекинување на овие реакции.

Зачестеноста на реакциите кои се поврзани со инфузијата (хипотензија, црвенило, еритема, уртикарија и пруритус) се зголемува со паралелната апликација на анестетски средства (види точка 4.5). Тоа може да се намали со апликација на ванкомицин по пат на инфузија за време од најмалку 60 минути, пред анестетичката индукција.

Сериозни булозни реакции

При употребата на ванкомицин забележана е појава на „Stevens-Johnson“ синдром („SJS“) (види точка 4.8). Доколку се појават симптоми или знаци на SJS (на пр. прогресивен осип на кожата со пликови или мукозни лезии), третирањето со ванкомицин треба веднаш да се прекине и да се побара дерматолошка проценка.

Реакции кои се поврзани со местото на апликација

Кај многу пациенти кои примаат ванкомицин интравенски може да се појави болка и тромбофлебитис, кои понекогаш може да бидат и сериозни.

Зачестеноста и сериозноста на тромбофлебитис може да се сведе на минимум доколку лекот се аплицира бавно и во вид на разреден раствор (види точка 4.2), како и со редовна промена на местото на инвазивност на инфузијата.



Ефикасноста и безбедноста на ванкомицин не е утврдена за интратекален, интралумбален и интравентрикуларен начин на апликација.

Апликацијата на ванкомицин по пат на интраперитонеално инјектирање за време на континуирана амбулаторна перитонеална дијализа е поврзана со синдром на хемиски перитонитис.

Нефротоксичност

Ванкомицин треба да се користи внимателно кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, вклучително и анурија, бидејќи веројатноста од појава на токсични ефекти е многу поголема во присуство на пролонгирани, високи крвни концентрации. Ризикот од токсичност се зголемува со високи крвни концентрации или продолжена терапија. Во случаите на терапија со високи дози и подолготрајна употреба, се препорачува редовна контрола на нивото на vancomycin во крвта, и тоа особено кај пациенти со бубрежна дисфункција или намалена способност на слухот, како и при истовремена апликација на нефротоксични или ототоксични супстанции, засебно (види точка 4.2).

Педијатриска популација

Сегашните препораки за интравенско дозирање за педијатриската популација, особено за деца на возраст под 12 години, може да доведат до субтерапевтски нивоа на ванкомицин кај значителен број на деца. Меѓутоа, безбедноста на зголеменото дозирање на vancomycin не е соодветно проценета и повисоки дози од 60mg/kg/ден начелно не се препорачуваат.

Ванкомицин треба да се користи со особено внимание кај прематурни новороденчиња и млади бебиња, поради нивната бубрежна незрелост и можноста за зголемување на концентрацијата на ванкомицин во серумот. Според тоа, кај овие деца потребно е внимателно да се следат концентрациите на ванкомицин во серумот. Истовремената апликација на ванкомицин и анестетски средства кај децата е поврзана со еритема и црвенило налик на хистаминско. На сличен начин, истовремената употреба на нефротоксични средства како, на пример, аминокликозидни антибиотици, NSAID-и (на пр. ибупрофен заради затворање на ductus arteriosus кај пациентот) или амфотерицин Б е поврзана со зголемен ризик од нефротоксичност (види точка 4.5) и, според тоа, се препорачува позачестено контролирање на нивото на ванкомицин во серумот и на бубрежната функција.

За интраперитонеално третирање на перитонитис поврзан со перитонеална дијализа (PDP) кај деца со резидуална бубрежна функција, наизменична терапија треба да се индицира само под услов нивото на ванкомицин во серумот да се контролира благовремено.

Употреба кај повозрасни лица

Природното намалување на гломеруларната филтрација со зголемување на возраста може да доведе до зголемени концентрации на ванкомицин во серумот, доколку дозата не е подесена (види точка 4.2).

Интеракции на лекот со анестетски средства

Анестетски индуцираната миокардиска депресија може да се зголеми со ванкомицин. За време на анестезијата, дозите мора да бидат добро растворени и да се аплицираат бавно, со сериозна контрола на работата на срцето.



Промената на положбата да се одложи додека не заврши инфузијата, за да се овозможи постурално прилагодување (види точка 4.5).

Псевдомембрански ентероколитис

Во случај на сериозна перзистентна дијареа, треба да се земе предвид веројатноста од појава на псевдомембрански ентероколитис, кој може да биде живото-загрозувачки (види точка 4.8). Антидијаретски лекови не смее да се даваат.

Суперинфекција

Продолжената употреба на ванкомицин може да резултира во прекумерен развој на неподложни организми. Од суштинско значење е да се врши внимателна опсервација на пациентот. Доколку за време на терапијата настане суперинфекција, треба да се преземат соодветни мерки.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Други потенцијално нефротоксични или ототоксични лекови

Со истовремена или последователна апликација на vancomycin и други потенцијално ототоксични или нефротоксични лекови може да се зголеми ототоксичноста или нефротоксичноста. Како нефротоксични лекови може да се наведат контрастни средини кои содржат јод, аминогликозидни антибиотици, хемотерапевтски средства на база на платина, метотрексат со високи дози, како и некои антивирусни средства како, на пример, пентамидин, фоскарнет, ацикловир, ганцикловир, фамцикловир, валацикловир, валганцикловир, циклоспорин или такролимус. Аминогликозидните антибиотици, хемотерапевтските средства на база на платина, како и некои диуретици може да бидат ототоксични лекови. Пациентот треба добро да се следи, особено во случај на истовремена апликација на аминогликозидни антибиотици. Максималната доза на vancomycin треба да се намалува до 500mg на секои 8 часа.

Анестетици

Забележано е дека инциденцата на можните несакани дејства на лекот (на пр. хипотензија, црвенило на кожата, еритема, уртикарија, миокардиска депресија или пруритус) се зголемува, доколку vancomycin се аплицира истовремено со анестетици. За да се спречат овие несакани дејства на лекот, vancomycin треба да се аплицира најмалку 60 минути пред анестетската индукција (види точка 4.4).

Средства за релаксација на мускулатурата

Доколку vancomycin hydrochloride се аплицира за време или непосредно по операцијата, дејството на средствата за релаксација на мускулатурата коишто се аплицираат истовремено (особено суксинилхолин) како, на пример, невромускулна блокада, може да се зголеми или да се пролонгира.

Орални антикоагуланти

Со истовремена апликација на vancomycin и warfarin може да се зголеми дејството на антикоагулантите. Регистрирани се бројни случаи на зголемено дејство на оралните антикоагуланти кај пациенти кои примаат антибиотици. Регистрирана инфекциска или инфламаторна подложност, возраста и општата



состојба на пациентот се сметаат за фактори на ризик. Во овие околности, тешко е да се прави разлика помеѓу инфекциско заболување и неговиот третман, на почетокот на нестабилноста на INR. Се препорачува INR да се контролира зачестено за време и забрзано по извршена истовремена апликација на vancomycin со орални антикоагуланти.

Педијатриска популација

Проучувања на интеракцијата се извршени само кај возрасни.

Посебни проблеми во врска со нестабилноста на INR

Регистрирани се голем број случаи на зголемено дејство на оралните антикоагуланти, кај пациенти кои се третирани со антибиотици. Регистрирана инфекциска или инфламаторна подложност, возраста и општата состојба на пациентот се сметаат за фактори на ризик. Во овие околности, се чини дека е тешко да се направи разлика помеѓу инфекциската патологија и нејзиниот третман, во случај на појава на нестабилност на INR. Меѓутоа, некои класи на антибиотици се вклучени многу подлабоко: конкретно флуорохинолоните, макролидите, циклините, котримоксазол и некои цефалоспорици.

4.6 Бременост и лактација

Бременост:

Високото ниво на полза на овој молекул покажува дека може да се предвиди негова употреба, по потреба, за време на бременост, и тоа независно од условите. Податоците добиени од испитувања врз животни не покажаа никакво тератогено дејство, меѓутоа, клиничките податоци и понатаму се недоволни. Во поглед на ототоксичноста на ванкомицин, може да се изврши евалуација на слушната функција (ото емисии) на новороденчето, во случај на употреба за време на бременоста.

Доење:

Со оглед на мошне ниското ниво на излучување на ванкомицин во млекото и неговото ниско ниво на дигестивна апсорпција, може да се предвиди употреба на ванкомицин за време на доењето, доколку е тоа неопходно, при што се аплицира со инјекција или орално.

4.7 Ефекти на лекот врз управувањето со моторни возила или машини

Ванкомицинот нема или има незначајно влијание врз управувањето со моторни возила и машини.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Најчести несакани дејства се флебитис, псевдоалергиски реакции и црвенило во горниот дел на телото („синдром на црвен човек“), поврзани со премногу брза интравенска инфузија на ванкомицин.

Табеларен преглед на несаканите дејства

Во рамките на секоја класа на зачестеност, несаканите дејства се прикажани по редот на опаѓачка сериозност.



Несаканите дејства коишто се наведени во продолжение се дефинирани со примена на конвенцијата MedDRA и датотеката на класи на системски органи, како следи:

Многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$); многу ретки ($< 1/10.000$), непознато (не може да се одреди според расположивите податоци).

Класификација на системски органи	
Зачестеност	Несакани дејства
Нарушувања на крвниот и лимфниот систем	
Ретки	Реверзибилна неутропенија ¹ , агранулоцитоза, еозинофилија, тромбоцитопенија, панцитопенија.
Нарушувања на имунолошкиот систем:	
Ретки	Реакции на хиперсензитивност, анафилактички реакции ²
Нарушувања на слухот и ушните патишта:	
Нечести	Транзиентно или трајно губење на слухот ⁴
Ретки	Вртоглавица, зуење во ушите
Кардиски нарушувања:	
Многу ретки	Срцев удар
Васкуларни нарушувања:	
Чести	Намалување на крвниот притисок
Ретки	Васкулитис
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања:	
Чести	Диспнеа, стридор (рапаво дишење)
Гастроинтестинални нарушувања:	
Ретки	Гадење
Многу ретки	Псевдомембрански ентероколитис
Непознато	Повраќање, дијареа
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво:	
Чести	Црвенило во горниот дел на телото („синдром на црвен човек“), егзантема и мукозна инфламација, пруритус, уртикарија
Многу ретки	Ексфолијативен дерматитис, „Steven-Johnson“ синдром, „Lyell's“-ов синдром, булозна дерматоза на линеарен IgA ⁵
Непознато	Еозинофилија и системски симптоми (DRESS синдром) (синдром на хиперсензитивност индуцирана од лекови) AGEP (Акутна генерализирана егзантемна пустулоза)
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем:	
Чести	Бубрежна инсуфициенција која се манифестира првенствено со зголемен креатинин и уреа во серумот
Ретки	Интерстицијален нефритис, акутно откажување на функцијата на бубрезите
Непознато	Акутна тубуларна некроза
Општи нарушувања и состојби на местото на апликација:	
Чести	Флебитис, црвенило во горниот дел на телото и на лицето
Ретки	Треска предизвикана од лековите, треперење, болка и спазма на мускулите на градите и на грбот

Опис на избраните несакани дејства на лекот



Реверзибилната неутропенија обично започнува една седмица или повеќе по започнувањето на интравенската терапија, или по испорачана вкупна доза поголема од 25g.

За време или кратко по испорачувањето на брза инфузија, можна е појава на анафилактички/анафилктоидни реакции, вклучително и отежнато дишење. Реакциите стивнуваат откако ќе се прекине со апликацијата, и тоа обично за околу 20 минути до 2 часа. Инфузијата со ванкомицин треба да се аплицира бавно (види точки 4.2 и 4.4). Доколку се инјектира интрамускуларно, може да настане некроза.

Зуењето во ушите, коешто може да биде и почеток на губење на слухот, треба да се смета како индикација за прекинување на третманот.

Ототоксичноста првенствено е забележана кај пациенти кои примале високи дози, или кои биле подложени на истовремено третирање со друг ототоксичен лек како, на пример, аминогликозид, или кај пациенти со претходно намалена функција на бубрезите или на слухот.

Доколку постои сомневање за присутност на булозно нарушување, лекот треба да се прекине и да се изврши дерматолошки преглед од страна на специјалист.

Педијатриска популација

Безбедносниот профил обично е конзистентен кај децата и возрасните пациенти. Нефротоксичноста е опишана кај децата, обично во поврзаност со други нефротоксични средства како, на пример, аминогликозиди.

Пријавување на суспектни несакани реакции

Пријавувањето на суспектни несакани реакции после авторизацијата на медицинскиот препарат е важно. Овозможува континуирано следење на балансот бенефит/ризик на производот. Здравствените работници се охрабруваат да ја пријавуваат секоја суспектна несакана реакција преку националниот систем за пријавување на несакани реакции.

4.9 Предозирање

Во случај на предозирањето, како симптоми може да се наведат ототоксичност, „синдром на црвен човек“ и откажување на функцијата на бубрезите со зголемен креатинин во серумот и зголемени концентрации на уреа.

Мерки што треба да се преземат во случај на предозирањето:

- не постои конкретен антидот;
- да се започне со симптоматско третирање, со истовремено одржување на функцијата на бубрезите.

Ванкомицин мошне слабо се отстранува од крвта со хемодијализа или перитонеална дијализа. Користена е хемопилтрација или хемоперфузија со полисулфонски смоли за намалување на концентрациите на ванкомицин во серумот.

Симптоматско третирање со истовремено одржување на гломеруларната филтрација. Ванкомицин тешко се отстранува со дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА



5.1 Фармакодинамски својства

АНТИБАКТЕРИСКИ ГЛИКОПЕПТИДЕН АНТИБИОТИК

(J: Анти-инфективен агент) АТЦ код: J01XA01

Механизам на дејство

Ванкомицин е трицикличен гликопептиден антибиотик којшто ја инхибира синтезата на клеточниот сид кај сензитивните бактерии, преку врзување со висок афинитет за завршетокот D-аланил-D-аланин на прекурсорските единици на клеточниот сид. Лекот е бавно бактерициден во однос на поделбата на микроорганизмите. Освен тоа, тој ја намалува пропустливоста на клеточната мембрана на бактериите, како и синтезата на RNA.

Фармакокинетички/фармакодинамски однос

Ванкомицин покажува дејство коешто е независно од концентрацијата, каде што областа под кривата на концентрацијата (AUC) е поделена со минималната инхибиторна концентрација (MIC) на таргетниот организам, како примарен предикативен параметар за ефикасноста. Врз основа на податоците добиени од *ин витро* анализи, проучувања врз животни, како и ограничените податоци од проучувања врз човекот, утврден е однос на AUC/MIC од 400, како PK/PD цел за постигнување на клиничка ефективност со ванкомицин.

За постигнување на таа цел кога вредностите на MIC $\geq 1.0\text{mg/l}$, потребно е дозирање на ниво на горните граници, како и високи концентрации на серум (15-20mg/l) (види точка 4.2).

Механизам на отпорност

Стектната резистентност спрема гликопептиди најчесто настанува кај *enterococci* и се заснова на стекнување на разни „van“-генски комплекси, со што се модифицира таргетот D-аланил-D-аланин према D-аланил-D-лактат или D-аланил-D-серин кои слабо се врзуваат за ванкомицин. Во некои земји, зголемен број на случаи е регистриран токму кај *enterococci*; мулти-резистентните соеви на *Enterococcus faecium* се особено алармантни.

„Van“ гени ретко се среќаваат кај *Staphylococcus aureus*, каде што промените во структурата на клеточниот сид резултираат во „наизменична“ подложност, којашто најчесто е хетерогена. Исто така, регистрирани се соеви на *staphylococcus* кои се резистентни на methicillin (MRSA) со намалена подложност на ванкомицин. Намалената подложност или резистентност на *Staphylococcus* према ванкомицин не е добро испитана. Потребни се неколку генетски елементи и голем број на мутации.

Не постои вкрстена резистентност помеѓу ванкомицин и други класи на антибиотици. Вкрстена резистентност со други гликопептидни антибиотици како, на пример, теикопланин, не настанува. Секундарна појава на резистентност за време на терапијата е ретка појава.

Синергизам

Комбинацијата на ванкомицин со аминогликозиден антибиотик има синергистичко дејство према голем број на соеви на *Staphylococcus aureus*,



неентерококни streptococci од група D, enterococci и streptococci од групата Viridans. Комбинацијата на ванкомицин со цефалоспорин има синергистичко дејство према некои соеви на Staphylococcus epidermidis кои се резистентни на оксацилин, а комбинацијата на ванкомицин со рифампицин има синергистичко дејство према Staphylococcus epidermidis и делумно синергистичко дејство према некои соеви на Staphylococcus aureus. Со оглед дека ванкомицин во комбинација со цефалоспорин, исто така, има антагонистичко дејство према некои соеви на Staphylococcus epidermidis, а во комбинација со рифампицин – према некои соеви на Staphylococcus aureus, корисно е да се направи претходно испитување на синергистичкото дејство.

За да се изолираат и да се идентификуваат организмите причинители и за да се одреди нивната подложност на ванкомицин, треба да се обезбедат примероци за да се засадат бактериски култури.

Точки на промена на испитувањето на подложноста

Ванкомицин е активен према грам-позитивните бактерии како, на пример, staphylococci, streptococci, enterococci, pneumococci и clostridia. Грам-негативните бактерии се резистентни.

Преваленцата на стекнатата резистентност може да варира географски, така што е потребно по одреден временски период да се приберат локални информации за резистентноста на одбраните соеви, особено доколку се третираат сериозни инфекции. По потреба да се побара и стручно мислење, доколку локалната преваленца на резистентноста е таква што ефективност на средството спрема најмалку неколку видови на инфекции е доведена во прашање. Овие информации обезбедуваат само приближна насока за сознанието дали микроорганизмите се подложни на ванкомицин.

Точките на промена на минималната инхибиторна концентрација (MIC), коишто се утврдени од страна на Европската комисија за тестирање на антимикробиолошката подложност (EUCAST) се како следи:

	Подложни	Резистентни
Staphylococcus aureus ¹	≤ 2mg/l	> 2mg/l
Коагулантско-негативни staphylococci ¹	≤ 4mg/l	> 4mg/l
Enterococcus spp.	≤ 4mg/l	> 4mg/L
Streptococcus група A, B, C и G	≤ 2mg/l	> 2mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤ 2mg/l	> 2mg/l
Грам-позитивни анаероби	≤ 2mg/l	> 2mg/l

¹ MIC вредности на S.aureus со ванкомицин од 2mg/L се на границата на природната распределба и можно е да има влошена клиничка реакција.

Општо подложни соеви

Грам-позитивни

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus резистентни на methicillin

Коагулантско-негативни *Staphylococci*

Streptococcus spp.

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus spp.

Staphylococcus spp.



Анаеробни соеви

Clostridium spp. освен *Clostridium innocuum*,
Eubacterium spp.
Peptostreptococcus spp.

Неконстантно подложни соеви (стекната резистентност $\geq 10\%$)

Enterococcus faecium

Вродено резистентни

Сите грам-негативни бактерии

Грам-позитивни аеробни соеви

Erysipelothrix rhusiopathiae

Heterofermentative Lactobacillus

Leuconostoc spp.

Pediococcus spp.

Анаеробни соеви

Clostridium innocuum

Појавата на резистентност према ванкомицин се разликува од една болница до друга; според тоа, за релевантни локални информации, потребно е да се контактира некоја локална микробиолошка лабораторија.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Ванкомицин се аплицира интравенски, заради третирање на системски инфекции. Кај пациенти со нормална бубрежна функција, со интравенска инфузија на повеќекратни дози од 1g ванкомицин (15mg/kg) за време од 60 минути се постигнуваат приближни средни концентрации на плазма од 50-60mg/L, 20-25mg/L и 5-10mg/L, и тоа непосредно, 2 часа и 11 часа по завршување на инфузијата, засебно. Нивоата на плазма што се добиваат по апликацијата на повеќекратните дози се слични кај субјектите кои примиле единечна доза.

Доколку ванкомицин се аплицира интраперитонеално за време на перитонеална дијализа, отприлика 30-65% ќе стигнат во крвотокот за време на првите 6 часа. По апликација на 30mg/kg, се достигнува ниво на серум од приближно 10mg/l.

Распределба:

Волуменот на распределба изнесува околу 60L/1.73m² телесна површина. Во услови на концентрации на ванкомицин во серумот од 10mg/l до 100mg/l врзувањето на лекот за протеините на плазмата изнесува околу 30-55%, измерено по пат на ултрафилтрација.

Ванкомицин лесно се распределува низ плацентата и се дострибуира во крвта од папочната врвца. Кај невоспалени менинги, ванкомицин ја поминува крвно-мозочната бариера само во мал обем.



Биотрансформација

Метаболизмот на лекот е мал. По извршена парентерална апликација, тој се излачува речиси целосно како микробиолошки активна супстанција (отприлика 75-90% за време од 24 часа) преку гломеруларна филтрација во бубрезите.

Елиминација

Елиминацијата на полуживотот на ванкомицин е 4 до 6 часа кај пациенти со нормална бубрежна функција и 2,2-3 часа кај деца. Клиренсот на плазмата е околу 0,058L/kg/h, а клиренсот на бубрезите е околу 0,048 L/kg/h. Во првите 24 часа, отприлика 80% од аплицираната доза на ванкомицин се излачува во урината преку гломеруларна филтрација. Откажувањето на функцијата на бубрезите го одложува излачувањето на ванкомицин. Кај анефрични пациенти, просечниот полуживот е 7,5 дена. Поради ототоксичноста на ванкомицин, во такви случаи е индицирана контрола на концентрациите на плазма со адјуванс на терапијата.

Излачувањето во жолчката е незначително (помалку од 5% на доза).

Иако ванкомицин не се елиминира ефикасно со хемодијализа или перитонеална дијализа, регистрирани се случаи на зголемување на клиренсот на ванкомицин со хемоперфузија и хемофилтрација.

Линеарност/нелинеарност

Концентрацијата на ванкомицин начелно се зголемува пропорционално со зголемувањето на дозата. Концентрациите на плазма за време на апликацијата на повеќекратни дози се слични на оние по апликација на единечна доза.

Карактеристики кај специфични групи

Нарушување на бубрежната функција

Ванкомицин првенствено се елиминира по пат на гломеруларна филтрација. Кај пациенти со намалена бубрежна функција, крајната елиминација – полуживотот на ванкомицин се пролонгира и се намалува вкупниот клиренс во телото. Потоа треба да се пресмета оптималната доза, во поврзаност со препораките за дозирање кои се наведени во точка 4.2 „Дозирање и начин на апликација“.

Хепатално нарушување

Фармакокинетиката на ванкомицин не се менува кај пациенти со хепатално нарушување.

Бремени жени

Можно е да бидат потребни значително повисоки дози за да се постигнат терапевтските концентрации на серумот кај бремени жени (види точка 4.6).

Пациенти со прекумерна тежина

Распределбата на ванкомицин може да се промени кај пациенти со прекумерна тежина, поради зголемување на волуменот на дистрибуција, зголемување на бубрежниот клиренс, како и можните промени во врзувањето на протеините на плазма. Кај овие субпопулации, утврдено е дека концентрацијата на ванкомицин во серумот е повисока од очекуваната кај здрави машки возрасни субјекти (види точка 4.2).

Педијатриска популација



Ванкомицин РК покажа широка интер-индивидуална варијабилност кај предтермински и термински новороденчиња. Кај новороденчињата, по извршена интравенска апликација, волуменот на дистрибуција на ванкомицин варира помеѓу 0,30 и 0,97L/kg - слично на вредностите кај возрасни, додека клиренсот варира помеѓу 0,63 и 1,5ml/kg/min. Полуживотот варира помеѓу 3,5 и 10h и тој е подолг отколку кај возрасните, при што ги одразува вообичаените пониски вредности на клиренсот кај новороденчињата. Кај бебиња и кај повозрасни деца, волуменот на дистрибуција се протега во опсег од 0,26-1,05L/kg, додека клиренсот варира помеѓу 0,33-1,87ml/kg/min.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста на лекот

Стандардните тестови не покажаа никакви генотоксични ефекти. Не се изведени долгорочни студии за проценка на карциногениот потенцијал на ванкомицин.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Не е апликативно.

6.2 Инкомпатибилности

Растворот на ванкомицин има ниска рН вредност. Тоа може да доведе до хемиска или физичка нестабилност, доколку се помеша со други супстанции. Според тоа, секој парентерален раствор пред употреба треба визуелно да се провери од аспект на таложение и губење на бојата.

Комбинирано третирање

Во случај на третирање каде што ванкомицин се комбинира со други антибиотици/хемотерапевтски средства, препаратите се аплицираат одделно. Утврдено е дека мешавината на ванкомицин и бета-лактамските антибиотици е физички некомпатибилна. Веројатноста од таложение се зголемува при повисоки концентрации на ванкомицин. Се препорачува инфузионите водови темелно да се исперат помеѓу аплицирањето на овие антибиотици. Исто така, се препорачува растворите на ванкомицин да се разредат до 5mg/ml или помалку.

Апликацијата на ванкомицин со интравитреална инјекција не е дозволена. Забележано е таложение по апликација на интравитреалната инјекција на ванкомицин и цефтазидим со употреба на посебни шприцеви и игли, заради третирање на енд офталмитис. Талогот во стакленото тело се раствори целосно, но бавно – за време од 2 месеци, за којшто период се зголеми и визуелната острина.

6.3 Рок на употреба

Пред отворање: 2 години

По отворање: Реконституираниот раствор со вода за инјекции може да се чува 96 часа на температура помеѓу 2 °C и 8 °C.

Разредениот раствор со NaCl 0,9% или гликоза 5% може да се чува 96 часа на температура помеѓу 2 °C и 8 °C.



6.4 Начин на чување

Пред отворање: Да се чува на температура под 25°C.

По отворање, реконституција и разредување: види точка 6.3.

За начинот на чување по извршената реконституција, види точка 6.3.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

1g во вијала (стакло тип II) од 20/25 ml со затварач од бромобутил запечатена со алуминиумска капсула со пластична покривка која може да се скине (превртувачки тип). Картонска кутија со 1 вијала.

6.6 Специјални мерки за отстранување и манипулација

Нема специјални барања.

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

МАКЕДОНИЈАЛЕК ДОО,
ул. Боца Иванова бр.1,
1000 Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

11-611/5 од 25.10.2017

9. ДАТА НА ПРВА АВТОРИЗАЦИЈА/ДАТА НА ОБНОВУВАЊЕТО

Дата на прва авторизација: 24.04.2007.

Дата на обновувањето: 25.10.2017

10. ДАТА НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август 2019

11. ПРЕСМЕТКА ЗА ПОТРЕБНАТА ДОЗА (ДОЗИМЕТРИЈА)

Не е апликативно.

12. УПАТСТВА ЗА ПРИГОТВУВАЊЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ

Не е апликативно.

ОПШТА КЛАСИФИКАЦИЈА ЗА ИЗДАВАЊЕ

Листа I - Медицински производ кој се применува само во здравствени установи

