

ПРИЛОЖЕНИЕ III

Изменения в съответните раздели на кратката характеристика на продукта и листовката за пациента

Забележка:

Тези изменения в съответните раздели на информацията за продукта са резултат от арбитражната процедура.

Впоследствие продуктова информация може да бъде актуализирана от компетентните органи на държавите членки, в съгласие с Референтната държава членка и както е подходящо в съответствие с процедурите, предвидени в Глава 4 от Дял III на Директива 2001/83/ЕО.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Капсули

A – КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА (SmPC)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВОТО

[За всички ванкомицин 125 mg капсули]

<{(Свободно избрано) ванкомицин 125mg капсули}>

[За всички ванкомицин 125 mg капсули]

<{(Свободно избрано) ванкомицин 250mg капсули}>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

[За всички ванкомицин 125 mg капсули]

Всяка капсула съдържа 125 mg ванкомицинов хидрохлорид съответстващ на 125,000 IU ванкомицин.

[За всички ванкомицин 125 mg капсули]

Всяка капсула съдържа 125 mg ванкомицинов хидрохлорид съответстващ на 125,000 IU ванкомицин .

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Капсулите ванкомицин са показани при пациенти на 12 и повече години за лечение на инфекция с *Clostridium difficile* (CDI) (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

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

4.2 Дозирание и начин на приложение

Дозирание

Възрастни и деца на възраст от 12 до по-малко от 18 години

Препоръчителната доза на ванкомицин е 125 mg на всеки 6 часа в продължение на 10 дни за първия епизод на не-тежка CDI. Тази доза може да бъде увеличена 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 лечението на настоящия епизод на CDI с ванкомицин, 125 mg четири пъти дневно в продължение на 10 дни, последвано или от намаляване на дозата, т.е. постепенно намаляване до 125 mg на ден или в пулсова схема, т.е. 125-500 mg / ден, за всеки 2-3 дни в продължение на най-малко 3 седмици.

Продължителността на лечението с ванкомицин може да се наложи да бъде съобразена с клиничния процес на отделните пациенти. Когато е възможно, антибактериалното средство, за което се подозира, че причинява CDI, трябва да бъде преустановено. Трябва да се осигури адекватна подмяна на течности и електролити.

След перорално приложение, трябва да се проследяват серумните концентрации на ванкомицин при пациенти с възпалителни чревни нарушения (вж. точка 4.4).

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Поради много ниската системна абсорбция, малко вероятно е да се наложи коригиране на дозата, освен при възможна значителна перорална абсорбция в случай на възпалителни чревни заболявания или псевдомембранозен колит, индуциран от *Clostridium difficile* (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Ванкомицин капсули не са подходящи за употреба при децата по-малки от 12 години или юноши които не могат да ги поглъщат. За децата под 12-годишна възраст трябва да се използва подходяща за възрастта лекарствена форма.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Капсулите не трябва да се отварят. Капсулите трябва да се поглъщат с много вода.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното същество или към някое от помощните вещества (вж. 4.4.)

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Само за перорално приложение

Това лекарство е само за перорално приложение и няма системна абсорбция. Ванкомицин капсули, които се прилагат перорално, не са ефикасни за лечение на други видове инфекции.

Потенциал за системна абсорбция

Абсорбцията може да се повиши при пациенти с възпалителни заболявания на чревната лигавица или псевдомембранозен колит, индуциран от *Clostridium difficile*. Тези пациенти могат да бъдат изложени на риск от развитие на нежелани реакции, особено ако има съпътстващо бъбречно увреждане. Колкото по-голяма е степента на 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 на съпътстваща терапия с аминогликозидно средство или други нефротоксични лекарства, трябва да се наблюдава бъбречната функция.

Ототоксичност

Тестовите за изследване на слуха могат да бъдат полезни за минимизирането на риска от ототоксичност при пациентите с потенциал за загуба на слуха, или лекувани едновременно с ототоксично вещество като аминогликозид.

Взаимодействие с антимоделителни средства и инхибитори на протонната помпа

Трябва да се избягва употребата на антимоделителни средства и да се обсъди преразгледа употребата на инхибиторите на протонната помпа.

Развитие на резистентни бактерии

Възможно е развитие на резистентни микроорганизми при продължителна терапия. Необходимо е да се прилага под специално наблюдение. Ако възникне суперинфекция, трябва да се предприемат необходимите мерки.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Абсорбцията на ванкомицин през стомашно-чревния тракт е незначителна. Но, при тежко възпаление на чревната лигавица, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност, могат да се появят такива нежелани реакции, каквито се появяват при парентерално приложение. Поради това са включени споменатите по-долу нежелани реакции и честота им, свързани с парентералното приложение на ванкомицин.

Когато ванкомицин се прилага парентерално, най-често срещаните нежелани реакции са флебит, псевдоалергични реакции и зачервяване на горната част на тялото („червен врат“) поради прекалено бърза интравенозна инфузия на ванкомицин.

Табличен списък на нежеланите реакции

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

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са определени като е използвана следната конвенция за категории по честота и база данни на 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-органен клас	
Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Обратима неутропения, агранулоцитоза, еозинофилия, тромбоцитопения, панцитопения
Нарушения на имунната система	
Редки	Реакции на свръхчувствителност, анафилактични реакции
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Преходна или трайна загуба на слуха
Редки	Вертиго, шум в ушите, замайване
Сърдечни нарушения	
Много редки	Сърдечен арест
Съдови нарушения	
Чести	Понижение на артериалното налягане
Редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Диспнея, стридор
Стомашно-чревни нарушения	
Редки	Гадене
Много редки	Псевдомембранозен ентероколит
Неизвестно	Повръщане, диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Зачервяване на горната част на тялото („синдром на червения човек“), екзантем и възпаление на лигавицата, сърбеж, уртикария
Много редки	Ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, синдром на Lyell, линейна IgA булозна дерматоза
Неизвестно	Еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром), AGEP (острата генерализирана екзантематозна пустулоза)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Бъбречна недостатъчност, проявяваща се предимно с повишен серумен

	креатинин и урея
Редки	Интерстициален нефрит, остра бъбречна недостатъчност.
Неизвестни	Остра тубулна некроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Флебит, зачервяване на горната част на тялото и лицето
Редки	Треска, провокирана от лекарство, треперене. Болка в гърдите и мускулите на гърба.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

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

Интравенозният ванкомицин трябва да се влива бавно. По време или непосредствено след бърза инфузия може да настъпят анафилактични/анафилактоидни реакции, включващи и хрипове. Тези реакции отшумяват след прекратяване на инфузията, обикновено между 20 минути и 2 часа. Може да настъпи некроза след интрамускулно инжектиране.

Шум в ушите, вероятно предшестваш загуба на слуха, трябва да се счита за показание знак за прекратяване на лечението.

Ототоксичност се съобщава главно при пациенти, на които е приложена висока доза, или при тези на съпътстваща терапия с други ототоксични лекарствени продукти, напр. аминогликозиди или които са с анамнеза за намален слух или бъбречна дисфункция.

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт.

От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

5. Фармаколични свойства

5.1 Фармакодинамични свойства

Механизъм на действие

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

Механизъм на резистентност

Придобитата резистентност към гликопептиди е най-честа при ентерококи и се основава на придобиването на различни *van* гени комплекси, което променя прицелните D-аланил-D-аланин до D-аланил-D лактат или D-аланил-D серин, които слабо свързват ванкомицин. В някои страни се наблюдава повишена резистентност, главно на *Enterococcus faecium*.

Van гените рядко се откриват в *Staphylococcus aureus*, при които промените в структурата на клетъчната стена водят до „средна“ чувствителност, която най-често е хетерогенна.

Също така има съобщения за метицилин-резистентни стафилококови щамове (MRSA) с намалена чувствителност към ванкомицин. Намалената чувствителност или резистентност към ванкомицин при *Staphylococcus* не е добре изяснена. Необходими са няколко генетични елемента и множество мутации.

Няма кръстосана резистентност между ванкомицин и други антибиотици. Все пак, е възможна частична кръстосана резистентност с гликопротеидния антибиотик teicoplanin. Развитието на вторична резистентност по време на терапия е рядко.

Гранични стойности за тестване на чувствителността

Преобладаването на придобита резистентност може да варира географски и във времето за избрани видове, и е желателно наличието на локална информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. Когато на локално ниво преобладаването на резистентност е такова, че ползата от лекарството поне при някои видове инфекции е съмнителна, при необходимост трябва да се търси съвет от специалист. Тази информация предоставя само приблизителни указания за вероятността микроорганизмите да са чувствителни към ванкомицин

Граничните стойности на минималната инхибираща концентрация, определени от EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing) са следните :

	Чувствителни	Резистентни
<i>Clostridium difficile</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹ Граничните стойности се основават на епидемиологичните гранични стойности (ECOFF), които отличават изолатите от див тип от тези с намалена чувствителност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ванкомицин обикновено не се абсорбира в кръвта след перорално приложение. Въпреки това, абсорбцията може да се повиши при пациенти с възпалителни заболявания на чревната лигавица или с псевдомембранозен колит, индуциран от *Clostridium difficile*. Това може да доведе до кумулиране на ванкомицин при пациенти със съпътстващо бъбречно увреждане.

Елиминиране

Пероралната доза се екскретира почти изключително във фекалиите. При многократно прилагане на 7 дози по 250 mg на всеки 8 часа, концентрациите на ванкомицин във фекалиите при доброволци надхвърлят 100 mg/kg в повечето проби. Не са открити концентрации в кръвта и възстановяването в урината не надвишава 0.76%.

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

A – Кратка характеристика на продукта (SmPC)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВОТО

[За всички ванкомицин 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор]

<{(Свободно избрано) ванкомицин 500mg прах за концентрат за инфузионен разтвор}>

[За всички ванкомицин 500 mg прах концентрат за инфузионен разтвор]

<{(Свободно избрано) ванкомицин 1000mg прах за концентрат за инфузионен разтвор}>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 500 mg ванкомицинов хидрохлорид, съответстващ на 500,000 IU ванкомицин.

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Интравенозно приложение

Интравенозният ванкомицин е показан при всички възрастови групи за лечение на следните инфекции (вж. точки 4.2, 4.4. и 5.1.)

- усложнени инфекции на кожата и меките тъкани
- инфекции на костите и ставите
- пневмония, придобита в общността
- пневмония, придобита в болница и пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация
- инфекциозен ендокардит

За парентерални форми, разрешени за следните показания:

- остър бактериален менингит
- бактериемия, която възниква във връзка с някоя от инфекциите, изброени по-горе, или се подозира, че е свързана с някоя от тях.

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

[За парентерални форми, разрешени за интраперитонеална употреба, показанието трябва да бъде както следва:]

Интраперитонеално приложение

Ванкомицин е показан при всички възрастови групи за лечение на перитонит, свързан с перитонеална диализа (вж. точки 4.2, 4.4. и 5.1.)

[За парентерални форми, разрешени за перорално приложение, показанието трябва да бъде, както следва]:

Перорално приложение

Ванкомицин е показан при всички възрастови групи за лечение на *Clostridium difficile* (CDI) (вж. точки 4.2, 4.4. и 5.1.)

[Следващият текст трябва да бъде включен в тази точка за всички продукти, съдържащи ванкомицин]

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

4.2 Дозиране и начин на приложение

Дозиране

Където В случаи, 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 целевите терапевтични концентрации. При последващите дози и интервал на приложение трябва да се има предвид бъбречната функция.

Пациенти на възраст 12 и повече години:

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

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

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

Препоръчителната доза е 10 до 15 mg/kg телесно тегло на всеки 6 часа (вж. точка 4.4.).

Новородени на термин (от раждането до 27 дни след раждането) и преждевременно родени (от раждането до очакваната дата на раждане плюс 27 дни)

При определяне на схема на дозиране при новородени, трябва да се потърси съвет от лекар с опит в лечението на новородени. Един от възможните начини на дозиране на ванкомицин при новородени е илюстриран в следната таблица: (вж. точка 4.4)

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

РМА: постменструална възраст (времето между първия ден на последния менструален цикъл и раждането (гестационната възраст) плюс времето, изминало след раждането (постнатална възраст).

[За парентерални форми, разрешени за периперативна антибактериална профилактика, включете текста, както следва:]

Периперативна профилактика на бактериален ендокардит във всички възрастови групи

Препоръчва се начална доза 15 mg/kg преди индукцията на анестезия. В зависимост от продължителността на операцията може да се наложи втора доза ванкомицин.

Продължителност на лечение

Предложената продължителност на лечението е показана в таблицата по-долу.

При всички случаи продължителността на лечение трябва да бъде съобразена с вида и тежестта на инфекцията, както и индивидуалния клиничен отговор.

Показание	Продължителност на лечение
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани - не некротизиращ - некротизиращ	7-14 дни 4-6 седмици *
Инфекции на костите и ставите	4 - 6 седмици**
Пневмония, придобита в общността	7 - 14 дни
Пневмония, придобита в болница и пневмония, свързана с изкуствена белодробна	7 - 14 дни

вентилация	
Инфекциозен ендокардит	4 - 6 седмици***
Остър бактериален менингит (<i>За парентерални форми, разрешени за остър бактериален менингит</i>)	10 - 21 ден

* Продължете, докато не се наложи допълнителен дебридман, пациентът клинично се е подобрил и пациентът е афебрилен в продължение на 48 до 72 часа

** За ставни възпаления, причинени от протези, е необходимо да се обмислят по-дълготрайни перорални супресивни терапии с подходящи антибиотици.

*** Продължителността и необходимостта от комбинирана терапия зависи от вида на 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 бъбречна недостатъчност, началната доза не трябва да се намалява. При пациенти с тежка степен бъбречна недостатъчност е за предпочитане да се удължи интервалът на приложение, вместо да се прилагат по-ниски дневни дози.

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

Ванкомицин се диализира слабо чрез интермитентна хемодиализа. Въпреки това, употребата на мембрани с висока пропускливост и непрекъсната бъбречно заместителна терапия (CRRT) увеличава клирънса на ванкомицин и обикновено изисква заместване на дозата (обикновено след хемодиализна сесия при интермитентна хемодиализа).

Възрастни

Адаптирането на дозата при възрастни пациенти може да се основава на изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) с помощта на следната формула:

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

Жени: 0.85 x стойността, изчислена по горната формула.

Обичайната начална доза за възрастни пациенти е 15 до 20 mg/kg, която може да се прилага на всеки 24 часа при пациенти с креатининов клирънс между 20 и 49 ml/min. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 20 ml/min) или на бъбречно заместителна терапия, подходящото разпределение по време и количество на последвателните дози до голяма степен зависят от начина на RRT и трябва да се основават на най-ниската серумна концентрация на ванкомицин и на остатъчната бъбречна функция (вж. точка 4.4). В зависимост от клиничната ситуация може да се обмисли отлагане на следващата доза, докато се очакват резултатите за нивата на ванкомицин.

При критично болен пациент с бъбречна недостатъчност първоначалната натоварваща доза (25 до 30 mg/kg) не трябва да се намалява.

Педиатрична популация

Адаптирането на дозата при педиатрични пациенти на възраст над 1 година, може да се основава на изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) чрез преработената формула на Schwartz:

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

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

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

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

GFR (ml/min/1.73 m ²)	i.v. доза	Честота
50-30	15 mg/kg	12 часа
29-10	15 mg/kg	24 часа
< 10	10-15 mg/kg	Повторното прилагане въз основа на концентрацията*
Интермитентна хемодиализа		
Перитонеална диализа		
Продължителна бъбречно заместителна терапия	15 mg/kg	Повторното прилагане въз основа на концентрацията*

* Подходящото разпределение по време и количество на следващите дози до голяма степен зависи от вида RRT и трябва да се основава на серумните нива на ванкомицин, получени преди прилагането и на остатъчната бъбречна функция. В

зависимост от клиничната ситуация може да се обмисли отлагане на следващата доза, докато се очакват резултатите за нивата на ванкомицин.

Чернодробно увреждане:

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Бременност

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

Пациенти със затлъстяване

При пациенти със затлъстяване началната доза трябва да се адаптира индивидуално, според общото телесно тегло, както при пациентите без затлъстяване.

[За парентерални форми, разрешени за интраперитонеално приложение, включете текста, както следва:]

Интраперитонеално приложение

Перитонит, свързан с перитонеална диализа

Възрастни

Интермитентна терапия: препоръчителната доза е 15-30 mg/kg през катетър, на всеки 5-7 дни.

Непрекъснатата инфузия: натоварваща доза 30 mg/kg, последвана от поддържаща доза 1,5 mg/kg/сак при всеки обмен.

Педиатрична популация

Интермитентна терапия: начална доза 30 mg/kg през катетър, последвана от 15 mg/kg на всеки 3-5 дни през катетър (втората доза трябва да е на база нивото в кръвта, получена 2-4 дни след началната доза, вижте точка 4.4).

Непрекъснатата инфузия: натоварваща доза 1000 mg/l, на литър диализен разтвор, последвана от 25 mg/l (3-6 часа след натоварващата доза) при всеки обмен.

Допълнителни дози може да са необходими при пациенти на автоматизирана перитонеална диализа (АРД), тъй като поради бързия обмен при АРД, може да не е достатъчно времето за достигане на терапевтични нива, когато ванкомицин се прилага интермитентно интраперитонеално.

[За парентерални форми, разрешени за перорална употреба, в настоящия раздел трябва да се отрази следното]

Перорално приложение

Пациенти на възраст 12 и повече години

Лечение на инфекцията с *Clostridium difficile* (CDI):

Препоръчителната доза ванкомицин е 125 mg на всеки 6 часа в продължение на 10 дни за първия епизод на не-тежка CDI. Тази доза може да се увеличи до 500 mg на всеки 6 часа в продължение на 10 дни, в случай на тежко или усложнено заболяване. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 2 g.

При пациенти с множество рецидиви може да се обмисли лечение на настоящия епизод на CDI с ванкомицин, 125 mg четири пъти дневно в продължение на 10 дни, последвано или от намаляване на дозата, т.е. постепенно намаляване до 125 mg на ден или в пулсова схема, т.е. 125-500 mg/ден, за всеки 2-3 дни в продължение на най-малко 3 седмици.

Новородени, кърмачета и деца на възраст под 12 години

Препоръчителната доза ванкомицин е 10 mg/kg перорално на всеки 6 часа в продължение на 10 дни. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 2 g.

Продължителността на лечението с ванкомицин може да се наложи да бъде съобразена с клиничния процес на отделните пациенти. Когато е възможно, антибактериалното средство, за което се подозира, че причинява CDI, трябва да бъде преустановено. Трябва да се осигури адекватно възстановяване на течности и електролити.

[Следното трябва да се въведе в раздел 4.2 за всички продукти, съдържащи ванкомицин прах за концентрат]

Проследяване на серумните концентрации на ванкомицин

Честотата на терапевтичния лекарствен мониторинг (TDM) трябва да бъде индивидуализирана въз основа на клиничната ситуация и отговор към лечението, вариращи от ежедневно вземане на проби, което може да се наложи при някои хемодинамично нестабилни пациенти до поне веднъж седмично при стабилни пациенти, проявяващи отговор към лечението. При пациенти с нормална бъбречна функция серумната концентрация на ванкомицин трябва да се проследява на втория ден от лечението, непосредствено преди следващата доза.

При пациенти на интермитентна хемодиализа нивата на ванкомицин обикновено трябва да се получават преди началото на хемодиализната сесия.

След перорално приложение, трябва да се проследяват серумните концентрации на ванкомицин при пациенти с възпалителни чревни нарушения (вж. точка 4.4).

Терапевтичните най-ниски (минимални) нива ванкомицин в кръвта обикновено трябва да бъдат 10-20 mg/l, в зависимост от мястото на инфекцията и чувствителността на патогена. Най-често се препоръчват най-ниските стойности от 15-20 mg/l, от клиничните лаборатории за по-добро покриване на, класифицирани като чувствителни, патогени с MIC ≥ 1 mg/l (вж. точки 4.4 и 5.1).

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

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Интравенозният ванкомицин обикновено се прилага като интермитентна инфузия и препоръките за прилагане, представени в този раздел за интравенозния път, съответстват на този тип приложение.

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

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

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

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

[За парентерални форми, разрешени за интраперитонеално приложение, трябва да се включи следният текст:]

Интраперитонеално приложение

Интраперитонеалните антибиотици трябва да се добавят към диализния разтвор, като се използва стерилна техника.

[За парентерални форми, разрешени за перорално приложение, в настоящата точка трябва да се отрази следното]

Перорално приложение

[Тази точка трябва да включва инструкции за приготвяне и приложение на пероралния разтвор. Освен това подходящата информация трябва да бъде дадена в Начин на приложение и в точка 6.6.]

4.3 Противопоказания

[Този раздел трябва да се чете по следния начин:]

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (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

[Този раздел трябва да се чете по следния начин:]

Реакции на свръхчувствителност

Възможни са сериозни, и понякога летални, реакции на свръхчувствителност (вж. точки 4.3. и 4.8.). В случай на появила се реакция на свръхчувствителност, лечението с ванкомицин трябва да се прекрати незабавно и спешно да се предприемат необходимите мерки.

При пациенти, приемащи ванкомицин в продължение на дълъг период от време или съпътстващо с други лекарства, които могат да причинят неутропения или агранулоцитоза, броят на левкоцитите трябва да се проследява на редовни интервали от време. Всички пациенти, получаващи ванкомицин, трябва да имат периодични хематологични изследвания, изследвания на урината, чернодробни и бъбречни функционални тестове.

Ванкомицин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с алергични реакции към теикопланин, тъй като може да се появи кръстосана свръхчувствителност, включително анафилактичен шок с летален изход.

Спектър на антибактериална активност

Ванкомицин има спектър на антибактериална активност, ограничен до грам-положителни организми. Не е подходящ да се използва като самостоятелно средство за лечението на някои видове инфекции, освен ако патогенът вече е документиран и е известно, че е чувствителен или има достатъчно основания да се счита, че най-вероятният(те) патоген (и) ще са чувствителни на лечение с ванкомицин.

За да е рационално използването на ванкомицин, трябва да се вземе предвид спектърът на бактериална активност, профилът на безопасност и пригодността на стандартната антибактериална терапия за лечение на отделния пациент.

Ототоксичност

Ототоксичност, която може да е преходна или постоянна (вж. точка 4.8), е съобщена при пациенти с предшестваща глухота, които са получили прекомерни интравенозни дози или които получават съпътстващо лечение с друго ототоксично активно вещество, като аминогликозид. Ванкомицин също трябва да се избягва при пациенти със загуба на слуха в миналото. Глухотата може да бъде предшествана от шум в ушите. Опитът с други антибиотици предполага, че глухота може да прогресира, въпреки прекратяването на лечението. За да се намали рискът от ототоксичност, кръвните нива трябва да се проверяват периодично и се препоръчва периодично изследване на слуха.

Хората в старческа възраст са особено податливи на слухови увреждания. Мониторирането на вестибуларната функция и слуха при пациенти в старческа възраст трябва да се извършва по време и след лечението. Трябва да се избягва едновременното или последователно използване на други ототоксични вещества.

Реакции, свързани с инфузията

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

Тежки булозни реакции

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

Реакции, свързани с мястото на приложение

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

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

[За парентерални форми,, разрешени за интраперитонеално приложение, да се включи следният текст:]

Приложението на ванкомицин чрез интраперитонеално инжектиране по време на продължителна амбулаторна перитонеална диализа е свързано със синдром на химичен перитонит.

Нефротоксичност

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

Редовното мониториране на нивата на ванкомицин в кръвта е показано при терапия с високи дози и по-дългосрочна употреба, особено при пациенти с бъбречна дисфункция или увреден слух, както и при едновременно приложение съответно на нефротоксични или ототоксични вещества (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

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

Ванкомицин трябва да се използва с особено внимание при недоносени новородени и кърмачета поради незрялост на бъбреците и възможно повишаване на серумната концентрация на ванкомицин. Поради това концентрацията на ванкомицин в кръвта трябва да се проследява внимателно при тези деца. Съпътстващото приложение на ванкомицин и анестетици е свързано с еритем и подобно на медирано от хистамин зачервяване при деца. По подобен начин, съпътстващата употреба с нефротоксични средства, като аминогликозидни антибиотици, НСПВС

(напр. ибупрофен за затваряне на отворен *ductus arteriosus*) или амфотерицин В е свързана с повишен риск от нефротоксичност (вж. точка 4.5) и затова е показано по-често наблюдение на серумните нива на ванкомицин и бъбречната функция.

[За парентерални форми, разрешени за интраперитонеално приложение, да се включи следният текст:]

За интраперитонеално лечение на перитонит, свързан с перитонеална диализа (ПДП) при деца с остатъчна бъбречна функция, интермитентна терапия трябва е показана само при условие, че серумните нива на ванкомицин могат да бъдат проследявани своевременно.

Употреба в старческа възраст

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

Лекарствени взаимодействия с анестетици

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

Псевдомембранозен ентероколит

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

Суперинфекция

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

[За парентерални форми, разрешени за перорална употреба, да се включи текстът, както следва]:

Перорално приложение

Интравенозното приложение на ванкомицин не е ефективно при лечението на инфекция с *Clostridium difficile*. Ванкомицин трябва да се прилага перорално за това показание.

Провеждане на тестовете за откриване на колонизация или токсини на *Clostridium difficile* не се препоръчва при деца под 1 година, поради високата честота на асимптоматична колонизация, освен ако не е налице тежка диария при кърмачета с рискови фактори за стаза, като например болест на Hirschsprung, оперирана анална атрезия или други тежки нарушения на моториката на червата. Трябва винаги да се търси възможна алтернативна етиология и наличието на ентероколит, причинен от *Clostridium difficile* да бъде доказан.

Потенциал за системна абсорбция

Абсорбцията може да се повиши при пациенти с възпалителни заболявания на чревната лигавица или псевдомембранозен колит, индуциран от *Clostridium difficile*. Тези пациенти могат да бъдат

изложени на риск от развитие на нежелани реакции, особено ако има съпътстващо бъбречно увреждане. Колкото по-голямо е бъбречното увреждане, толкова по-голям е рискът от развитие на нежеланите реакции, свързани с парентералното приложение на ванкомицин. Трябва да се извършва мониториране на серумните концентрации на ванкомицин при пациенти с възпалителни заболявания на чревната лигавица.

Нефротоксичност

При пациенти с подлежаща бъбречна дисфункция или лекувани съпътстващо с аминогликозид или друго нефротоксично лекарство, трябва да се наблюдава бъбречната функция.

Ототоксичност

Изследването на слуха може да е от полза за свеждането на риска до минимум от ототоксичност при пациенти с потенциална загуба на слуха, или които се лекуват съпътстващо с ототоксично вещество като аминогликозид.

Лекарствени взаимодействия с антимотилителните средства и инхибиторите на протонната помпа

Трябва да се избягва употребата на антимотилитетни средства и да се преосмисли обсъди употребата на инхибитори на протонната помпа.

Развитие на резистентни бактерии

Употребата на перорален ванкомицин повишава възможността от развитие на резистентни на ванкомицин популации *Enterococci* в стомашно-чревния тракт. Поради тази причина се препоръчва перорален ванкомицин да се използва предпазливо.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често срещаните нежелани реакции са флебит, псевдоалергични реакции и зачервяване на горната част на тялото (синдром „червен врат“), свързано с прекалено бърза интравенозна инфузия на ванкомицин.

[За парентерални форми, разрешени за перорална употреба, да се включи текстът, както следва]:

Абсорбцията на ванкомицин през стомашно-чревния тракт е незначителна. Но, при тежко възпаление на чревната лигавица, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност, могат да се появят такива нежелани реакции, каквито се появяват при парентерално приложение. Поради това са включени споменатите по-долу нежелани реакции и честота им, свързани с парентералното приложение на ванкомицин.

Когато ванкомицин се прилага парентерално, най-често срещаните нежелани реакции са флебит, псевдоалергични реакции и зачервяване на горната част на тялото („червен врат“) поради прекалено бърза интравенозна инфузия на ванкомицин.

Табличен списък на нежеланите реакции

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

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са определени като е използвана следната конвенция за категории по честота и база данни на 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	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Обратима неутропения, агранулоцитоза, еозинофилия, тромбоцитопения, панцитопения
Нарушения на имунната система	
Редки	Реакции на свръхчувствителност, анафилактични реакции
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Преходна или трайна загуба на слуха
Редки	Вертиго, шум в ушите, замайване
Сърдечни нарушения	
Много редки	Сърдечен арест
Съдови нарушения	
Чести	Понижение на артериалното налягане
Редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Диспнея, стридор
Стомашно-чревни нарушения	
Редки	Гадене
Много редки	Псевдомембранозен ентероколит
Неизвестно	Повръщане, диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Зачервяване на горната част на тялото („синдром на червения човек“), екзантем и възпаление на лигавицата, сърбеж, уртикария
Много редки	Ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, синдром на Lyell, линейна IgA булозна дерматоза

Неизвестно	Еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром), AGEP (острата генерализирана екзантематозна пустулоза)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Бъбречна недостатъчност, проявяваща се предимно с повишен серумен креатинин и урея
Редки	Интерстициален нефрит, остра бъбречна недостатъчност.
Неизвестни	Остра тубулна некроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Флебит, зачервяване на горната част на тялото и лицето
Редки	Треска, провокирана от лекарство, треперене. Болка в гърдите и мускулите на гърба.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

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

Интравенозният ванкомицин трябва да се влива бавно. По време или непосредствено след бърза инфузия може да настъпят анафилактични/анафилactoидни реакции, включващи и хрипове. Тези реакции отшумяват след прекратяване на инфузията, обикновено между 20 минути и 2 часа. Може да настъпи некроза след интрамускулно инжектиране.

Шум в ушите, вероятно предшестваш загуба на слуха, трябва да се счита за показание знак за прекратяване на лечението.

Ототоксичност се съобщава главно при пациенти, на които е приложена висока доза, или при тези на съпътстваща терапия с други ототоксични лекарствени продукти, напр. аминогликозиди или които са с анамнеза за намален слух или бъбречна дисфункция.

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

Педиатрична популация

Профилът на безопасност при деца и възрастни пациенти е като цяло подобен. Нефротоксичността, описана при деца, обикновено е свързана с други нефротоксични средства, като аминогликозиди.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт.

От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

5.1 Фармакодинамични свойства

[Този раздел трябва да се чете по следния начин:]

Механизъм на действие

Ванкомицин е трицикличен гликопептиден антибиотик, който инхибира синтезата на клетъчната стена при чувствителни бактерии чрез свързване с висок афинитет към D-аланил-D-аланин терминала на прекурсорните единици на клетъчната стена. В допълнение той нарушава пропускливостта на бактериалната клетъчна мембрана и синтеза на РНК. Лекарството има бактерицидно действие при дялящи се микроорганизми.

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 PK/PD 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* гени комплекси, което променя прицелните D-аланил-D-аланин до D-аланил-D лактат или D-аланил-D серин, които слабо свързват ванкомицин. В някои страни се наблюдава повишена резистентност, главно на *Enterococcus faecium*.

Van гените рядко се откриват в *Staphylococcus aureus*, при които промените в структурата на клетъчната стена водят до „средна“ чувствителност, която най-често е разнородна.

Също така бяха докладвани метицилин-резистентни стафилококови щамове (MRSA) с намалена чувствителност към ванкомицин. Намалената чувствителност или резистентност към ванкомицин при *Staphylococcus* не е добре разбрана. Необходими са няколко генетични елемента и множество мутации.

Няма кръстосана резистентност между ванкомицин и други антибиотици. Все пак, е възможна частична кръстосана резистентност с гликопротеидния антибиотик teicoplanin. Развитието на вторична резистентност по време на терапия е рядко.

Синергизъм

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

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

Гранични точки за тестване на чувствителността

Преобладаването на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за избрани видове и е желателна локална информация за резистентността, особено при лекуване на тежки инфекции. Когато локалното преобладаване на резистентността е такова, че ползата от лекарството поне при някои видове инфекции е съмнителна, при необходимост трябва да се търси съвет от специалист.

Според EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing) са определени следните гранични точни:

	Чувствителни	Резистентни
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Coagulase-negative staphylococci ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C and G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Gram positive anaerobes	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹S. aureus при MIC стойности на ванкомицин 2 mg/l са на границата на разпределение на дивия тип и може да има нарушен клиничен отговор.

Обикновено чувствителни видове
Грам-позитивни <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Метицилин-резистентни <i>Staphylococcus aureus</i> Коагулаза-негативни <i>Staphylococci</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i>
Анаеробни видове <i>Clostridium spp. except Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
Видове, за които придобита резистентност може да е проблем
<i>Enterococcus faecium</i>
Вътрешно резистентни
Всички Грам-негативни бактерии
Грам-позитивни бактерии <i>Erysipelothrix rhusiopathiae,</i> <i>Heterofermentative Lactobacillus,</i> <i>Leuconostoc spp</i> <i>Pediococcus spp.</i>
Анаеробни бактерии <i>Clostridium innocuum</i>
Появата на резистентност към ванкомицин е различна в различните болници и поради това трябва да се установи контакт с местна микробиологична лаборатория, за да се получи съответната местна информация.

5.2 Фармакокинетични свойства

[Този раздел трябва да се чете по следния начин:]

Абсорбция

Ванкомицин се прилага интравенозно за лечение на системни инфекции.

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

[За парентерални форми, разрешени за интраперитонеално приложение, да се включи следният текст:]

Ако ванкомицин се прилага по време на перитонеална диализа интраперитонеално, приблизително 30-65% достигат системния цикъл през първите 6 часа. След интраперитонеално приложение на 30 mg/kg се достигат серумни нива от приблизително 10 mg/l.

[За парентерални форми, разрешени за перорална употреба, да се включи текстът, както следва]:

Ванкомицин обикновено не се абсорбира в кръвта след перорално приложение. Абсорбция обаче може да се получи при перорално приложение при пациенти с (псевдомембранозен) колит. Това може да доведе до кумулиране на ванкомицин при пациенти със съпътстващо бъбречно увреждане.

Разпределение

Обемът на разпределение е около 60 l/1,73 m² телесна повърхност. При серумни концентрации на ванкомицин от 10 mg/l до 100 mg/l, свързването на лекарството с плазмените протеини е приблизително 30-55%, измерено чрез ултрафилтрация.

Ванкомицин дифундира лесно през плацентата и се разпределя в кръвта на пъпната връв. При невъзпалени менинги, ванкомицин преминава кръвно-мозъчната бариера само в ниска степен.

Биотрансформация

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

Елиминация

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. Бъбречната дисфункция забавя екскрецията на ванкомицин. При пациентите с практически липсваща бъбречна функция, средният полуживот е 7,5 дни. Поради ототоксичността на терапията с ванкомицин, в тези случаи е показано допълнително проследяване на плазмените концентрации.

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

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

[За парентерални формулировки, разрешени за орална употреба, да се включи формулировката, както следва]:

След перорално приложение, само част от приложената доза се възстановява в урината. Обратно, високи концентрации на ванкомицин се намират във фекалиите (> 3100 mg/kg при дози от 2 g дневно).

Линейност/нелинейност

Концентрацията на ванкомицин обикновено нараства пропорционално с увеличаване на дозата. Плазмените концентрации при многократно приложение на дозата са подобни на тези след приложение на единична доза.

Характеристики в определени групи

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Бременни жени

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

Пациенти с наднормено тегло

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

Педиатрична популация

PK 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.

ЛИСТОВКА

Забележка: Съществуващата листовка с упътвания се изменя (вмъкване, замяна или заличаване на текста, както е подходящо), за да се отрази формулировката по-долу:

[За всички ванкомицин 125 mg капсули]

<{(Свободно избрано) ванкомицин 125 mg капсули}>

[За всички ванкомицин 125 mg капсули]

<{(Свободно избрано) ванкомицин 125 mg капсули}>

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

1. **Какво е ванкомицин и за какво се използва**

Ванкомицин е антибиотик, който принадлежи към група антибиотици, наречени „гликопептиди“. Ванкомицин е ефикасен срещу бактериите, които причиняват инфекции.

Ванкомицин се използва при възрастни и юноши над 12-годишна възраст за лечение на инфекции на лигавицата на тънките и дебелия черва, характеризираща се с увреждане на лигавиците (псевдомембранозен колит), причинено от бактерията *Clostridium difficile*.

2. **Какво трябва да знаете, преди да приемете [наименование на продукта]**

Не приемайте ванкомицин

Ако имате алергия към ванкомицин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Ако имате възпалително заболяване на храносмилателния тракт (може да сте изложени на риск от нежелани реакции, особено ако имате нарушена бъбречна функция).

Капсулите ванкомицин не са подходящи за приемане от деца под 12 години или юноши, които не могат да ги глътнат. Други лекарствени форми на това лекарство могат да бъдат по-подходящи за деца - попитайте Вашия лекар или фармацевт.

3. **Как да приемате [наименование на продукта]**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Възрастни и юноши (на 12 и повече години)

Препоръчителната доза е 125 mg на всеки 6 часа. В някои случаи Вашият лекар може да реши да повиши дневна доза до 500 mg на всеки 6 часа. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 2 g.

Ако сте имали други инфекции (инфекция на лигавицата), може да Ви е необходима друга доза и различна продължителност на лечението.

Начин на приложение

Да се приема през устата.

Гълтайте капсулите цели, с вода.

Обичайната продължителност на лечението е 10 дни, но може да бъде различна в зависимост от индивидуалния отговор към лечението при всеки пациент.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ванкомицин може да предизвика алергични реакции, въпреки че сериозните алергични реакции (анафилактичен шок) са редки. Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите внезапни хрипове, затруднение в дишането, зачервяване на горната част на тялото, обрив или сърбеж.

Поради незначителното всмукване на ванкомицин в стомашно-чревния тракт, нежеланите реакции след прием на капсули са малко вероятни.

Ако обаче имате възпалително заболяване на храносмилателния тракт, особено ако имате и бъбречно нарушение, могат да се появят нежелани реакции, които се появяват, когато ванкомицин се прилага чрез инфузия.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Спадане на артериалното налягане;
- Задух, шумно дишане (писклив звук, предизвикан от затрудненото движение на въздушния поток в горните дихателни пътища)
- Обрив и възпаление на устната лигавица, сърбеж, сърбящ обрив, уртикария;
- Проблеми с бъбреците, които може да се установят първоначално чрез изследвания на кръвта;
- Зачервяване на горната част на тялото и лицето, възпаление на вена.

Нечести нежелани реакции (засягат 1 на 100 души):

- Временна или трайна загуба на слуха.
-

Редки нежелани реакции (засягат 1 на 1000 души):

- Намаление на броя на белите кръвни клетки, на червените кръвни клетки и на тромбоцитите (кървни клетки, отговорни за кръвосъсирването);
Увеличение на броя на някои бели кръвни клетки.
- Загуба на равновесие, шум в ушите, замаяност;
- Възпаление на кръвоносен съд;
- Гадене;
- Възпаление на бъбреците и бъбречна недостатъчност;
- Болка в гръдния кош и в мускулите на гърба;
- Треска, студени тръпки.

Много редки нежелани реакции (засягат по-малко от 1 на 10 000 потребители):

- Внезапно начало на тежка алергична кожна реакция с лющене на кожата, образуване на мехури или белене на кожата. Това може да е свързано с висока температура и болки в ставите;
- внезапно спиране на сърцето
- Възпаление на червата, причиняващо коремна болка и диария, която може да съдържа кръв.

Неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Повръщане, диария
- Обърканост, сънливост, липса на енергия, подуване, задържане на течности, намалено отделяне на урина
- Обрив с оток или болка зад ушите, в областта на врата, слабините, под брадата и подмишниците (подути лимфни възли), необичайни кръвни и чернодробни функционални тестове
- Обрив с мехури и треска.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт.

От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Други източници на информация

Съвет / кратка информация относно лечението с антибиотици

Антибиотиците се използват за лечение на бактериални инфекции. Те са неефективни срещу вирусни инфекции.

Ако Вашият лекар Ви е предписал антибиотици, то Вие се нуждаете от тях конкретно за настоящето Ви заболяване.

Въпреки антибиотиците, някои бактерии може да продължат да живеят или да се размножават. Това явление се нарича резистентност: някои антибиотични лечения стават неефективни.

Злоупотребата с антибиотици увеличава резистентността. Вие може дори да помогнете на бактериите да станат резистентни и поради това да забавите своето излекуване или да намалите ефикасността на антибиотика, ако не спазвате правилно:

- дозировката;
- схемата;
- продължителността на лечението.

Следователно, за да запазите ефикасността на това лекарство:

1 - Използвайте антибиотици само когато са Ви предписани.

2 - Стриктно спазвайте предписанието.

3 - Не използвайте повторно антибиотик без лекарско предписание, дори ако искате да лекувате подобно заболяване.

4 - Никога не давайте Вашия антибиотик на друг човек; може би той да не е подходящ за нейното / неговото заболяване.

5 - След завършване на лечението, върнете всички неизползвани лекарства в аптеката, за да сте сигурни, че те ще се изхвърлят правилно.

[За всички ванкомицин 500 mg прахове за инфузионен разтвор]

<{(Свободно избрано) ванкомицин 500mg прах за концентрат за инфузионен разтвор}>

[За всички ванкомицин 500 mg прахове за инфузионен разтвор]

<{(Свободно избрано) ванкомицин 1000mg прах за концентрат за инфузионен разтвор}>

1. Какво е ванкомицин и за какво се използва?

Ванкомицин е гликопептиден антибиотик. Ванкомицин е ефикасен срещу бактериите, които причиняват инфекции.

[за ванкомицин прах за концентрат за инфузионен разтвор, разрешен за интравенозна употреба]

Ванкомицин се използва при всички възрастови групи чрез инфузия за лечение на следните тежки инфекции:

- инфекции на кожата и меките тъкани
- инфекции на костите и ставите
- инфекция на белите дробове, наречена пневмония
- инфекция на вътрешната обвивка на сърцето (ендокардит) и за предотвратяване на ендокардит при пациенти с риск, когато са подложени на големи хирургични процедури
- инфекция, засягаща централната нервна система.
- инфекция на кръвта, свързана с посочените по-горе инфекции.

[За парентерални форми, разрешени за интраперитонеална употреба:]

- при пациенти на перитонеална диализа, ванкомицин се използва при възрастни и деца за лечение на инфекции, свързани с перитонеалната диализа.

[За ванкомицин на прах за концентрат за инфузия, разрешен за перорална употреба]

Ванкомицин може да се прилага перорално при възрастни и деца за лечение на инфекции на лигавицата на тънките и дебелите черва, с увреждане на лигавиците (псевдомембранозен колит), причинено от бактерията *Clostridium difficile*.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете

Не приемайте ванкомицин

Ако имате алергия към ванкомицин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Ванкомицин, ако:

- в миналото сте проявили алергична реакция към тейкопланин, защото това може да означава, че сте алергични към ванкомицин.
- имате нарушение на слуха, особено ако сте в напреднала възраст (може да е необходимо да Ви се направят изследвания на слуха по време на лечението).
- имате бъбречно нарушение (по време на лечението ще трябва да се правят изследвания на кръвта и бъбреците).
- приемате ванкомицин чрез инфузия за лечение на диария, свързана с инфекция с *Clostridium difficile*, вместо през устата.

Говорете с Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра по време на лечението с Ванкомицин, ако:

- приемате ванкомицин продължително време (може да се наложат изследвания на кръвта, черния дроб и бъбреците по време на лечението).
- по време на лечението развивате кожна реакция.
- развивате тежка или продължителна диария по време на или след употребата на ванкомицин, незабавно се консултирайте с Вашия лекар. Това може да е признак на възпаление на червата (псевдомембранозен колит), което може да възникне след лечение с антибиотици.

Деца

Ванкомицин ще се използва с особено внимание при недоносени и кърмачета, тъй като бъбреците им не са напълно развити и те могат да натрупват ванкомицин в кръвта. При тази възрастова група може да има нужда от кръвни изследвания за контролиране на нивата на ванкомицин в кръвта.

Едновременното приложение на ванкомицин и анестетици е свързано с зачервяване на кожата (еритем) и алергични реакции при деца. По същия начин едновременната употреба с други лекарства като аминогликозидни антибиотици, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, напр. Ибупрофен) или амфотерицин В (лекарство за гъбична инфекция) може да увеличи риска от увреждане на бъбреците, и затова ще са необходими по-чести кръвни и бъбречни изследвания .

3. Как да приемате [ванкомицин]

Ще получите ванкомицин от медицинския персонал, докато сте в болница. Вашият лекар ще реши колко от това лекарство трябва да приемате всеки ден и колко дълго ще продължи лечението.

Дозирание

Определената за Вас доза зависи от:

- възрастта Ви,
- теглото Ви,
- инфекцията, която имате,
- колко добре функционират бъбреците Ви,
- Вашия слух,
- други лекарства, които може да приемате.

Интравенозно приложение

Възрастни и юноши (на 12 и повече години)

Дозата ще бъде изчислена според телесното Ви тегло. Обичайната доза за инфузия е 15 до 20 mg на всеки килограм телесно тегло. Обикновено се дава на всеки 8 до 12 часа. В някои случаи Вашият лекар може да реши да даде начална доза до 30 mg на всеки килограм телесно тегло. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 2 g.

Употреба при деца

Деца на възраст от един месец до по-малко от 12 години

Дозата ще бъде изчислена според телесното Ви тегло. Обичайната доза за инфузия е 10 до 15 mg на всеки килограм телесно тегло. Обикновено се дава на всеки 6 часа.

Преждевременно родени и родени на термин кърмачета (от 0 до 27 дни)

Дозата ще се изчислява в зависимост от постменструалната възраст (времето, изминало между първия ден от последния менструален цикъл и раждането (гестационната възраст), плюс времето, изминало след раждането (постнатална възраст).

Пациентите в старческа възраст, бременните жени и пациентите с бъбречно заболяване, включително тези на диализа, може да се нуждаят от различна доза.

[За парентерални формулировки, разрешени за интраперитонеална употреба:]

Интраперитонеално приложение

Възрастни и деца

Когато се използва за лечение на инфекции, свързани с перитонеална диализа, Вашият лекар ще реши каква доза ванкомицин Ви е необходима.

[За парентерални форми, разрешени за перорално приложение:]

Перорално приложение

Възрастни и юноши (от 12 до 18 години)

Препоръчителната доза е 125 mg на всеки 6 часа. В някои случаи Вашият лекар може да реши да даде по-висока дневна доза до 500 mg на всеки 6 часа. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 2 g.

Ако сте имали други инфекции (инфекция на лигавицата), може да Ви е необходима друга доза и различна продължителност на лечението.

Употреба при деца

Новородени, кърмачета и деца на възраст под 12 години

Препоръчителната доза е 10 mg за всеки килограм телесно тегло. Обикновено се дава на всеки 6 часа. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 2 g.

Начин на приложение

Интравенозната инфузия означава, че лекарственият продукт преминава от инфузионна бутилка или сак, с помоща на система от тръбички, в един от кръвоносните съдове и от там в целия организъм. Вашият лекар или медицинска сестра винаги ще поставят ванкомицин интравенозно, а не мускулно.

Ванкомицин ще се въвежда във вената Ви в продължение на поне 60 минути.

[За парентерални форми, разрешени за интраперитонеална употреба:]

Ако се прилага за лечение на инфекции, свързани с перитонеална диализа, ванкомицинът ще бъде добавен към разтвора за диализа при продължителен обмен.

[За парентерални форми, разрешени за перорално приложение:]

Ако се прилага за лечение на стомашни заболявания (т.нар. псевдомембранозен колит), лекарственият продукт трябва да се приложи като разтвор за перорална употреба (ще приемете лекарството през устата).

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението зависи от инфекцията, която имате и може да продължи няколко седмици.

Продължителността на лечението може да бъде различна в зависимост от индивидуалния отговор към лечението за всеки пациент.

По време на лечението може да Ви се правят кръвни изследвания, да е необходимо да давате проби от урината и евентуално да Ви се правят изследвания на слуха, за да могат да се установят признаци на възможни нежелани реакции.

4. Възможни нежелани реакции

[Този раздел трябва да се чете по следния начин:]

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ванкомицин може да предизвика алергични реакции, въпреки че сериозните алергични реакции (анафилактичен шок) са редки. Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите внезапни хрипове, затруднение в дишането, зачервяване на горната част на тялото, обрив или сърбеж.

[За парентерални формулировки, разрешени за перорално приложение:]

Поради незначителното всмукване на ванкомицин в стомашно-чревния тракт, нежеланите реакции след прием на капсули са малко вероятни.

Ако обаче имате възпалително заболяване на храносмилателния тракт, особено ако имате и бъбречно нарушение, могат да се появят нежелани реакции, които се появяват, когато ванкомицин се прилага чрез инфузия.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Спадане на артериалното налягане;
- Задых, шумно дишане (писклив звук, предизвикан от затрудненото движение на въздушния поток в горните дихателни пътища)
- Обрив и възпаление на устната лигавица, сърбеж, сърбящ обрив, уртикария;
- Проблеми с бъбреците, които може да се установят първоначално чрез изследвания на кръвта;
- Зачервяване на горната част на тялото и лицето, възпаление на вена.
-

Нечести нежелани реакции (засягат 1 на 100 души):

- Временна или трайна загуба на слуха.
-

Редки нежелани реакции (засягат 1 на 1000 души):

- Намаление на броя на белите кръвни клетки, на червените кръвни клетки и на тромбоцитите (кървни клетки, отговорни за кръвосъсирването);
Увеличение на броя на някои бели кръвни клетки.
- Загуба на равновесие, шум в ушите, замаяност;
- Възпаление на кръвоносен съд;
- Гадене;
- Възпаление на бъбреците и бъбречна недостатъчност;
- Болка в гръдния кош и в мускулите на гърба;
- Треска, студени тръпки.

Много редки нежелани реакции (засягат по-малко от 1 на 10 000 души):

- Внезапно начало на тежка алергична кожна реакция с лющене на кожата, образуване на мехури или белене на кожата. Това може да е свързано с висока температура и болки в ставите;
- внезапно спиране на сърцето
- Възпаление на червата, причиняващо коремна болка и диария, която може да съдържа кръв.

Неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Повръщане, диария
- Обърканост, сънливост, липса на енергия, подуване, задържане на течности, намалено отделяне на урина
- Обрив с оток или болка зад ушите, в областта на врата, слабините, под брадата и подмишниците (подути лимфни възли), необичайни кръвни и чернодробни функционални тестове
- Обрив с мехури и треска.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт.

От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Други източници на информация

Съвет / кратка информация относно лечението с антибиотици

Антибиотиците се използват за лечение на бактериални инфекции. Те са неефективни срещу вирусни инфекции.

Ако Вашият лекар Ви е предписал антибиотици, то Вие се нуждаете от тях конкретно за настоящето Ви заболяване.

Въпреки антибиотиците, някои бактерии може да продължат да живеят или да се размножават. Това явление се нарича резистентност: някои антибиотични лечения стават неефективни.

Злоупотребата с антибиотици увеличава резистентността. Вие може дори да помогнете на бактериите да станат резистентни и поради това да забавите своето излекуване или да намалите ефикасността на антибиотика, ако не спазвате правилно:

- дозировката;
- схемата;
- продължителността на лечението.

Следователно, за да запазите ефикасността на това лекарство:

- 1 - Използвайте антибиотици само когато са Ви предписани.
- 2 - Стриктно спазвайте предписанието.
- 3 - Не използвайте повторно антибиотик без лекарско предписание, дори ако искате да лекувате подобно заболяване.
- 4 - Никога не давайте Вашия антибиотик на друг човек; може би той да не е подходящ за нейното / неговото заболяване.
- 5 - След завършване на лечението, върнете всички неизползвани лекарства в аптеката, за да сте сигурни, че те ще се изхвърлят правилно.