

Кратка характеристика на продукта**МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО**

Приложение към

разрешение за употреба № 11-11693/24.10.05

683/11.10.05

*Милер***1. Име на лекарствения продукт**

Vancocin CP (Ванкоцин CP)

2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество:

Vancomycin hydrochloride. 1g в един флакон

3. Лекарствена форма

Прах за инфузионен разтвор

4. Клинични данни**4.1. Показания**

Vancocin CP е показан при потенциално животозастрашаващи инфекции, които не могат да бъдат лекувани с други ефективни, по-малко токсични антибиотични средства, включително пеницилин и цефалоспорини.

Vancocin CP е ефективен при лечението на тежки стафилококови инфекции при пациенти, при които не може да се прилага или не отговарят на пеницилин или цефалоспорини, или които имат стафилококова инфекция с резистентност към други антибиотици.

Vancocin CP се използва за лечение на ендокардити и за профилактика на ендокардити при рискови пациенти, вследствие на стоматологична или хирургична намеса.

Ефективността му е отчетена при други инфекции, дължащи се на стафилококи, включващи остеомиелити, пневмония, септицемия и инфекции на меките тъкани.

Перорално приложение

За лечение на специфични чревни инфекции Vancocin прах за инфузионен разтвор може да се приема перорално след разреждане:

- Свързан с приложение на антибиотици псевдомембранозен колит (вкл. Причинен от Clostridium Difficile)
- Стафилококов ентероколит.

Парентералното приложение на vancomycin при тези показания не е ефективно.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Не са препоръчителни концентрации по-големи от 10mg/ml и скорост на инфузията по-голяма от 10mg/min , когато се прилага vancomycin. Концентрации до 10mg/ml и скорост на инфузията до 10mg/min , могат да бъдат приложени при



определени пациенти с необходимост от ограничение на течностите, но тези концентрации могат да увеличат риска от свързани с инфузията усложнения.

Възрастни:

Обичайната дневна доза за интравенозно приложение при пациенти с нормална бъбречна функция е 2g, разделена или като 500mg на всеки 6 часа, или 1g на всеки 12 часа. Скоростта на инфузията не трябва да надвишава 10mg/min или да се прилага за 60min или по-дълго. Други фактори, свързани с пациента като възраст, затлъстяване, могат да изискват промяна в обичайната венозна доза.

Деца:

Обичайното дозиране е 10 mg/kg за доза на всеки 6 часа. Всяка доза трябва да се въвежда за над 60 минути.

Бebета и новородени:

Новородените имат по-голям обем на разпределение и недоразвита бъбречна функция; поради което указанията за дозиране се различават от тези препоръчители за деца и възрастни. Едното предложение е начална доза от 15mg/kg, последвана от 10mg/kg на всеки 12 часа за новородени в първата седмица от живота и на всеки 8 часа след това до едномесечна възраст. Всяка доза трябва да бъде прилагана за над 60 минути. Другата препоръка за дозиране се основава на постконцепционната или постнатална възраст. Една дозова номограма за дозиране на vancomycin при новородени е показана в долната таблица.

Указания за дозиране на vancomycin при новородени [1]

РСАа (седмица)	Хронологична възраст (дни)	Серумен креатинин Концентрация (mg/dl) ^b	Дозиране (mg/kg)
<30	≤7	-----c	15q 24 hr
	>7	≤1.2	10q 12 hr
30 – 36	≤14	-----c	10q 12 hr
	>14	≤0.6	10q 8 hr
		0.7 – 1.2	10q 12 hr
>36	≤7	-----c	10q 12 hr
	>7	≤0.6	10q 8 hr
		0.7 – 1.2	10q 12 hr

[1]Gabriel MH, Kildod CW, Gennrich JL, et al. Проспективна оценка на указанията за дозиране на vancomycin при новородени. Клинична фармакология 1991; 10:129-32



^aРСА = постконцепционната възраст (гестационната възраст при раждането плюс хронологичната възраст)

^b Ако серумната концентрация на креатинина е $>1.2\text{mg/dl}$, използвай начална доза от 15mg/kg на всеки 12 часа

^cСерумната концентрация на креатинина не се използва за определяне на дозирането при този тип пациенти, поради липса на надеждност или поради липса на информация

При тези пациенти е препоръчително стриктно проследяване на серумните концентрации на vancosucin.

Пациенти с увредена бъбречна функция и пациенти в напреднала възраст

При пациенти с увредена бъбречна функция трябва да се адаптира дозата. За определяне дозата на vancosucin при тази група пациенти може да се използва серумния креатинин. При пациенти в напреднала възраст, vancosucin има по-нисък клирънс и по-голям обем на разпределение. При преждевременно родените и при пациентите в напреднала възраст, по-голямо намаление от очакваното може да е необходимо, поради намалената бъбречна функция. Серумните концентрации на vancosucin трябва периодично да бъдат проследявани. Таблицата, която следва дава връзката между клирънса на креатинина и дозата на vancosucin.

Таблица за дозиране на Vancosucin при пациенти с увредена бъбречна функция	
Клирънс на креатинина ml/min	Доза на vancosucin mg/24h
100	1,545
90	1,390
80	1,235
70	1,080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

Таблицата е неприложима при пациенти на диализа с липса на бъбречна функция. При такива пациенти трябва да се приложи начална доза от 15mg/kg т.т. за бързо получаване на терапевтични серумни концентрации, като необходимата доза за поддържане на постоянни нива е 1.9mg/kg/24 часа. При пациенти с изразено бъбречно увреждане е по-подходящо да се прилагат поддържащите дози от 250mg до $1,000\text{mg}$ веднъж на няколко дни, отколкото всеки ден. При анурия се препоръчва една доза от 1g на всеки 7 до 10 дни.

Перорално приложение



При възрастни пациенти с ентероколит обикновено се прилагат 500 mg - 2 g vancomycin дневно, разделено на 3 – 4 приема. Препоръчаната доза за деца е 40 mg/kg телесно тегло на ден, разделени на 3 - 4 приема. Не трябва да се превишава дневна доза от 2 g.

Съдържанието на флакона с 1 g vancomycin се разрежда с 60 ml вода. Пациентът може да изпие съдържимото на части или да се приложи със стомашна сонда. При приготвянето на разтвора могат да се добавят коректори на вкуса.

Курсът на лечение на ентероколит с перорално приложение на vancomycin е 7-10 дни.

4.3. Противопоказания

Известна свръхчувствителност към vancomycin.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ:

Бързото въвеждане на vancomycin (напр. за няколко минути) може да бъде свързано със силно изразена хипотония и рядко със сърдечен арест. Vancomycin трябва да бъде прилаган разтворен, в продължение на не по-малко от 60 минути, за да се избегнат реакциите свързани с бързото вливане. Спирането на инфузията обикновено води до бързо прекъсване на тези реакции.

При пациенти, получаващи vancomycin може да се прояви ототоксичност. Тя може да бъде преходна или перманентна. Съобщавана е предимно при пациенти, на които са прилагани експесивни дози vancomycin, имали са предхождаща загуба на слуха, или са получавали едновременно и други ототоксични лекарствени продукти като аминогликозиди.

Vancomycin трябва да се прилага с внимание при пациенти с алергия към teicoplanin, тъй като са докладвани реакции на кръстосана свръхчувствителност между vancomycin и teicoplanin.

Употреба в гериатрията

Клиничните изпитвания на vancomycin hydrochloride за перорално приложение не включват достатъчен брой пациенти на и над 65 годишна възраст, за да може да се определи дали тази група пациенти реагира различно от младите индивиди. В други клинични проучвания не е открита разлика в отговора между възрастни и млади пациенти. Като цяло дозата при възрастни пациенти трябва да се определи внимателно. Обикновено се започва с минимална доза, поради по-често наблюдаваните нарушени функции на бъбреците, черния дроб и сърце, както и поради наличието на съпътстващи заболявания и друго медикаментозно лечение.

Докладвани са клинично значими серумни концентрации при някои пациенти, които са приемали многократно (няколко) доза vancomycin за лечение на активен псевдомембранозен колит причинен от *C. difficile*. Поради тази причина в някои случаи се налага мониториране на серумните концентрации, например при пациенти с бъбречна недостатъчност или колит. При някои пациенти с възпалителни заболявания на чревната лигавица може да има значителна



системна абсорбция на vancosucin и поради това риск от развитие на нежелани лекарствени реакции свързани с парентерално приложение на vancosucin. Рискът се увеличава при наличие на бъбречни нарушения. Трябва да се отбележи, че общият системен клирънс на vancosucin е намален при възрастни.

ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ:

Кръвни изследвания и бъбречни тестове: при пациенти, получаващи интравенозно vancosucin трябва периодично да бъдат проследявани кръвната картина и бъбречната функция.

Бъбречна недостатъчност: Vancosucin трябва да се прилага с внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност, поради значително увеличаване на риска от токсичност, свързан с високите, за продължително време концентрации в кръвта. Дозата на vancosucin трябва да бъде адаптирана при пациенти с бъбречна дисфункция (виж 4.2. "Дозировка и начин на приложение")

Екстравазация: Vancosucin е силно дразнещ и излизането извън съда може да причини некроза на тъканите. Може да възникне тромбофлебит, но тази възможност може да се намали чрез бавна скорост на инфузия на разреден разтвор (2.5 до 5 g/L) и чрез промяна на мястото на инфузия.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Едновременното приложение на интравенозен vancosucin и анестетици е свързано с еритема и хистамино-подобно зачервяване, и с анафилактоидни реакции. Приложението на vancosucin като 60 минутна инфузия преди въвеждане на анестетика води до намаляване на тези случаи.

Съвместната и/или последователна системна или локална употреба на други потенциално ототоксични и/или нефротоксични лекарствени продукти, изисква внимателно проследяване.

Няма данни за лекарствени взаимодействия на vancosucin при орално приложение. Поради възможна системна абсорбция, пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и тежък колит, вкл. *Clostridium difficile* индуциран псевдомембранозен колит. Могат да бъдат рискови за взаимодействия, които в други случаи могат да се наблюдават само след парентерално приложение.

Някои антибиотици могат в редки случаи да намалят ефекта на оралните контрацептиви чрез намеса в бактериалната хидролиза на стероидните конюгати в червата и по този начин повлиява реабсорбцията на несвързаните стероиди. Така плазмените нива на активните стероиди може да намалят. Това необичайно взаимодействие може да се прояви при жени с висока секреция на стероидни конюгати чрез жлъчката.

4.6 Бременост и кърмене

Безопасността на vancosucin за употреба по време на човешка бременост не е установена. Оценката на експериментални проучвания при животни не показва



директни или индиректни увреждащи плода ефекти във връзка с развитието на ембриона или фетуса, гестационния период и пери- и постнаталното развитие.

Не е известно дали vancosucin повлиява репродуктивната способност. Потенциалният ототоксичен и нефротоксичен ефект на vancosucin върху бебета бе оценяван, когато продукта бе прилаган на бременни жени. Vancosucin бе открит в кръв от пъпната връв. Не е отбелязана сензорна загуба на слуха или нефротоксичност, приписвана на vancosucin. Тъй като броят на лекуваните пациенти в това проучване е ограничен, не се знае дали vancosucin причинява вреда на фетуса. Vancosucin трябва да се прилага на бременни жени само, ако има явна нужда.

Vancosucin се екскретира в кърмата. Необходимо е внимание, когато продуктът се прилага на кърмещи жени.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Внимание

При пациенти с възпалителни чревни заболявания, клинически значима серумна концентрация може да се наблюдава дори и след перорално приложение на vancosucin, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция. В тези случаи се наблюдават нежелани лекарствени реакции, подобни на тези след парентерално приложение.

Нежелани лекарствени реакции след парентерално приложение:

Тялото като цяло

Анафилактоидни реакции

Сърдечно-съдови

Сърдечен арест; зачервяване; хипотония; шок

Тези нежелани реакции най-вече се свързват с бързо вливане.

Гастро-инестинални

Гадене; псевдомембранозен колит

Хематологични

Агранулоцитоза; еозинофилия; неутропения; тромбоцитопения

Бъбречни

Интерстициален нефрит; нарушени функционални бъбречни проби; бъбречна недостатъчност

При пациенти с анамнеза за бъбречна дисфункция или които са получавали аминокликозиди заедно с vancosucin, бъбречната функция трябва да бъде



редовно наблюдавана и дозата съобразена с бъбречната дисфункция. В тези случаи е показано мониториране на серумните концентрации на vancosucin по време на лечението.

Кожа и кожни придатъци

Ексфолиативен дерматит; реакции на свръхчувствителност; линейна IgA булозна дерматоза; пруритус; обрив; синдром на “червения човек”; синдрома на Stevens-Johnson; токсична епидермална некролиза; уртикария; васкулит

Сетивни органи

Загуба на слуха; ототоксичност

Други

Тръпки; лекарствена треска; некроза на мястото на инжектиране; болка на мястото на инжектиране; тромбоза

През или скоро след бърза инфузия на vancosucin, пациентът може да развие анафилактични реакции. Бързото приложение може също да причини синдрома на “червения човек”, зачервяване на горната част на тялото или болка и мускулен спазъм в областта на гърдите и гърба. Тези реакции обикновено отзвучават за около 20 минути след прекратяване на инфузцията, но могат и да персистират няколко часа.

4.9. Предозиране

Лечение: Препоръчват се поддържащи мерки с поддържане на гломерулната филтрация. Vancosucin малко се извлича от кръвта чрез диализа. Съобщавано е, че хемофилтрацията и хемоперфузията с полисулфонова смола може да доведе до увеличен клирънс на vancosucin.

4. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Vancosucin е трицикличен гликопептиден антибиотик получен от *Amucolopsis orientalis*. Бактерицидното действие на vancosucin се дължи основно на потискане на биосинтезата на клетъчната стена. В допълнение, vancosucin може да промени пропускливостта на мембраните на бактериалната клетка и РНК синтеза. Няма кръстосана резистентност между vancosucin и други класове антибиотици.

In vitro vancosucin е общо активен срещу Грам-положителни микроорганизми включително: *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (включително хетерогенни methicillin-резистентни щамове), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (включително penicillin- резистентни щамове), *Streptococcus agalactiae*, от групата viridans, *Streptococcus bovis*, и enterococci (напр. *Enterococcus faecalis*); *Clostridium difficile* (напр. токсигенни щамове водещи до псевдомембранозен ентероколит) и дифтероиди. Други микроорганизми, които са чувствителни на vancosucin in vitro включват



Listeria monocytogenes, видове *Lactobacillus*, видове *Actinomyces*, видове *Clostridium* и видове *Bacillus*.

In vitro резистентност на vancomycin са показали някои изолати на ентерококи и стафилококи. Комбинацията от vancomycin и аминогликозид действа синергично in vitro срещу много щамове от *S. aureus*, неентерококова група Д стрептококи, ентерококи, и видове *Streptococcus* (от група viridans).

Vancomycin не е активен in vitro срещу Грам-отрицателни бацили, микобактерии или гъби.

4.2. Фармакокинетични свойства

Vancomycin се прилага интравенозно за лечение на системни инфекции.

При хора с нормална бъбречна функция, многократна венозна доза от 1g vancomycin (15 mg/kg) в инфузия за повече от 60 минути води до средни плазмени концентрации от около 63 mg/L веднага след приключване на инфузията, средни плазмени концентрации приблизително 23 mg/L два часа след инфузията и средни плазмени концентрации приблизително 8 mg/L 11 часа след инфузията. Многократна доза от 500mg в инфузия за повече от 30 минути води до средни плазмени концентрации от около 49 mg/L при приключване на инфузията, средни плазмени концентрации от около 19 mg/L два часа след инфузията и средни плазмени концентрации от около 10 mg/L 6 часа след инфузията. Плазмените концентрации по време на многократното дозиране са подобни на тези след еднократна доза.

Средният елиминационен полуживот на vancomycin от плазмата е 4 до 6 часа при пациенти с нормална бъбречна функция. Около 75% от приетата доза от vancomycin се отделя в урината чрез гломерулна филтрация в първите 24 часа. Средният плазмен клирънс е около 0.058 L/kg/h, а средният бъбречен клирънс е около 0.048 L/kg/h. Бъбречният клирънс за vancomycin е постоянен и представлява 70% до 80% от елиминирането на vancomycin. Обемът на разпределение варира от 0.3 до 0.43 L/kg. Няма явен метаболизъм на лекарствения продукт. Vancomycin се свързва 55% с протеините измерено чрез ултрафилтрация при серумни нива на vancomycin от 10 до 100 mg/L.

След интравенозно приложение на vancomycin hydrochloride, инхибиращи концентрации се откриват в плеврална, перикардна, асцитна течност и синовиалната течност, както и в урината и перитонеалната течност. Vancomycin навлиза трудно в цереброспиналната течност, ако мозъчните обвивки са възпалени.

Нарушенията в бъбречната функция забавят отделянето на vancomycin. При пациенти с липсваща бъбречна функция средния елиминационен полуживот е 7.5 дни.

Общия системен и бъбречен клирънс на vancomycin може да бъде намален при възрастни хора поради естественото намаляване на гломерулната филтрация.



5.3 Предклинични данни за безопасност

При стандартните лабораторни тестове не е открит мутагенен потенциал на vancosucin.

Проучванията за тератогенност при животни не са показали доказателства за вреда върху фетуса, причинена от vancosucin.

6 Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Nitrogen

Water for injection q.s. to 5ml (за 500mg), to 10ml (за 1g);

Hydrochloric acid – за корекция на pH

6.2 Физико-химични несъвместимости

Vancosucin разтвор има ниско pH, което може да предизвика физична или химична нестабилност, когато се смеси с други съединения. Смесването с алкални разтвори трябва да се избягва.

Смесите от vancosucin разтвор и β -лактамни антибиотици са физически несъвместими. Вероятността за преципитиране се увеличава с по-високите концентрации на vancosucin. Препоръчително е адекватно промиване на интравенозните линии между приложенията на тези антибиотици. Също препоръчително е, vancosucin да се разтвори до 5mg/ml или по-малко.

Въпреки че, интравитреалното инжектиране не е приет начин на приложение за vancosucin, е докладвана преципитация след интравитреалното инжектиране на vancosucin и ceftazidime по повод енд офталмит като са използвани различни спинцовки и игли. Преципитатите се разнасят постепенно, с пълно почистване на витреалната кухина и подобрене на зрителната острота, за период над два месеца.

6.3 Срок на годност

2 години

След разтваряне за интравенозно приложение 24 часа.

След разтваряне за паентерално приложение – 4 дни при съхранение в хладилник.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

След разтваряне: Може да се съхранява в хладилник (2-8°C) за 24 часа

Преди прилагане, парентералните лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално за неразтворени частици и промени в цвета, когато разтворът или опаковката позволяват това.



6.5 Данни за опаковката

20ml флакони с гумена запушалка, всеки съдържащ хроматографски пречистен vancomycin hydrochloride 1g.

6.6. Препоръки при употреба

Разтваряне за интравенозно приложение: Преди употреба, разтворете флакона със суха, стерилна прах на vancomycin чрез добавяне на достатъчен обем Water for Injections, за да се получи разтвор от 50mg/ml. НЕОБХОДИМО Е ПО-НАТАТЪШНО РАЗРЕЖДАНЕ.

Разтвореният vancomycin трябва да бъде разреден до концентрация не по-висока от 5mg/ml преди приложение. Исканата доза, разредена по този начин трябва да бъде приложена като интермитентна интравенозна инфузия за период от 60 минути или повече. Подходящи разтворители са 5% разтвор на dextrose или 0.9% Sodium Chloride. Преди прилагане, парентералните лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално за неразтворени частици и промени в цвета, когато разтворът или опаковката позволяват това.

Разтваряне за перорално приложение: Парентералните форми на vancomycin могат да се прилагат перорално за лечение на свързан с антибактериална терапия псевдомембранозен колит, причинен от *C. difficile* и при стафилококов ентероколит. Парентерално приложен vancomycin самостоятелно не е доказал полза при тези показания. Vancomycin приложен перорално не е ефективен при други типове инфекции. Подходящата доза трябва да се разтвори в 30ml вода и да бъде дадена на пациента да пие, или да бъде приложена посредством назогастрална сонда. Обичайните сиропи за подобряване на вкуса могат да бъдат добавени към разтвора.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Eli Lilly Export S.A., Chemin des coquelicots, CH-1214 Vernier, Geneva, Switzerland

8. Регистрационен №

Vancocin CP powd. inf. 1g – 20000363

9. Дата на първо разрешение за употреба

15 юни 1993

12 юни 2000 пререгистрация

10. Дата на частична ревизия на текста

10 септември 2005 – подновяване на РУ, забележки на ИАЛ

