

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vanco Sapiens 1g σκόνη βανκομυκίνης 1000mg για συμπύκνωμα προς αραίωση για έγχυση

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο 1000 mg περιέχει βανκομυκίνη υδροχλωρική ισοδύναμη με 1.000.000 IU βανκομυκίνη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκόνη για διάλυμα προς έγχυση.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η βανκομυκίνη ενδείκνυται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες για τη θεραπεία των ακόλουθων λοιμώξεων (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1):

- Πολύπλοκες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (cSSTI)
- λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων
- πνευμονία της κοινότητας (CAP)
- ενδονοσοκομειακή πνευμονία (HAP), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που συνδέεται με τον αναπνευστήρα (VAP) - μολυσματική ενδοκαρδίτιδα

#### Χορήγηση από του στόματος

Η βανκομυκίνη ενδείκνυται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες για τη θεραπεία λοίμωξης από *Clostridium difficile* (CDI) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την ενδεικνυόμενη χρήση αντιβακτηριακών παραγόντων.

Η βανκομυκίνη ενδείκνυται στη θεραπεία δυνητικά απειλητικών για τη ζωή λοιμώξεων που δεν μπορούν να θεραπευθούν με άλλα αποτελεσματικά, λιγότερο τοξικά αντιμικροβιακά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των πενικιλινών και των κεφαλοσπορινών.

Η βανκομυκίνη είναι χρήσιμη στη θεραπεία σοβαρών σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν ή έχουν αποτύχει να ανταποκριθούν στις πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες, ή που έχουν λοιμώξεις με σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στα άλλα αντιβιοτικά.

Η βανκομυκίνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ενδοκαρδίτιδας και στην πρόληψη έναντι της ενδοκαρδίτιδας σε ασθενείς που ευρίσκονται σε κίνδυνο όταν υποβάλλονται σε οδοντιατρικές ή χειρουργικές επεμβάσεις.

Η δραστηριότητά της έχει αποδειχθεί σε πολλαπλές λοιμώξεις οφειλόμενες σε σταφυλόκοκκους, συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας, πνευμονίας, σηψαιμίας και λοιμώξεων των μαλακών μορίων.

Η βανκομυκίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί από του στόματος για τη θεραπεία της σταφυλοκοκκικής εντεροκολίτιδας και ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας που προκαλούνται από το *Clostridium difficile*. Η παρεντερική χορήγηση της βανκομυκίνης δεν είναι δραστική για τις ενδείξεις αυτές. Η ενδοφλέβια χορήγηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα, εάν απαιτείται.

## **4.2 Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης**

### Δοσολογία

Όπου ενδείκνυται, η βανκομυκίνη πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους αντιβακτηριακούς παράγοντες.

Η αρχική δόση πρέπει να βασίζεται στο συνολικό σωματικό βάρος. Οι επακόλουθες προσαρμογές της δόσης πρέπει να βασίζονται στις συγκεντρώσεις στον ορό για να επιτευχθούν στοχευμένες θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Για τις επόμενες δόσεις και το διάστημα χορήγησης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η νεφρική λειτουργία

Ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω

Η συνιστώμενη δόση είναι 15 έως 20 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 8 έως 12 ώρες (όχι μεγαλύτερη από 2 g ανά δόση).

Σε σοβαρά ασθενείς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια δόση εφόδου 25-30 mg/kg σωματικού βάρους για να διευκολυνθεί η ταχεία επίτευξη της στοχευόμενης συγκέντρωσης βανκομυκίνης ορού.

Βρέφη και παιδιά ηλικίας από ενός μηνός μέχρι 12 ετών:

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 έως 15 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 6 ώρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα νεογνά (από τη γέννηση έως τις 27 ημέρες μετά τη γέννηση) και τα πρόωρα νεογνά (από τη γέννηση μέχρι την αναμενόμενη ημερομηνία τοκετού συν 27 ημέρες)

Για τη θέσπιση του δοσολογικού σχήματος για νεογνά, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή ενός γιατρού με εμπειρία στη διαχείριση νεογνών. Ένας πιθανός τρόπος δοσολόγησης βανκομυκίνης σε νεογνά απεικονίζεται στον ακόλουθο πίνακα: (βλ. παράγραφο 4.4)

<b>PMA (εβδομάδες)</b>	<b>Δόση (mg/kg)</b>	<b>Διάστημα χορήγησης (h)</b>
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

PMA: post-menstrual age/μετεμνηνοροϊκή ηλικία [(χρόνος μεταξύ της πρώτης ημέρας της τελευταίας έμμηνης περιόδου και της γέννησης (ηλικία κύησης) συν τον χρόνο μετά τη γέννηση (μεταγεννητική ηλικία)].

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Μπορεί να απαιτούνται χαμηλότερες δόσεις συντήρησης λόγω της μείωσης της νεφρικής λειτουργίας που σχετίζεται με την ηλικία.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην αρχική δόση έναρξης και στη συνέχεια στα ελάχιστα της βανκομυκίνης στον ορό και όχι σε κάποιο προγραμματισμένο δοσολογικό σχήμα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης νεφρού (RRT) λόγω πολλών και διαφορετικών παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα βανκομυκίνης σε αυτούς.

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, η δόση έναρξης δεν πρέπει να μειώνεται. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, είναι προτιμότερο να παρατείνεται το διάστημα χορήγησης αντί να χορηγούνται χαμηλότερες ημερήσιες δόσεις.

Θα πρέπει να λαμβάνεται δεόντως υπόψη η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να μειώσουν την κάθαρση βανκομυκίνης και/ή να ενισχύσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η βανκομυκίνη παρουσιάζει πολύ χαμηλό βαθμό διύλισης σε διαλείπουσα αιμοκάθαρση. Ωστόσο, η χρήση μεμβρανών υψηλής ροής και η συνεχής νεφρική θεραπεία υποκατάστασης (CRRT) αυξάνει την κάθαρση βανκομυκίνης και γενικά απαιτεί δοσολογία υποκατάστασης (συνήθως μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης σε περίπτωση διαλείπουσας αιμοκάθαρσης).

#### *Ενήλικοι*

Οι προσαρμογές της δόσης σε ενήλικες ασθενείς μπορούν να στηρίζονται στον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) με τον ακόλουθο τύπο:

Ανδρες:  $[Βάρος (kg) \times 140 - ηλικία (έτη)]/72 \times κρεατινίνη \text{ ορού (mg/dl)}$  Γυναίκες:  $0,85 \times \text{τιμή που}$

υπολογίζεται από τον παραπάνω τύπο.

Η συνήθης δόση έναρξης για ενήλικες ασθενείς είναι 15 έως 20 mg/kg που μπορεί να χορηγείται κάθε 24 ώρες σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 20 και 49 ml/min. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 20 ml/λεπτό) ή σε ασθενείς με αγωγή νεφρικής υποκατάστασης, ο κατάλληλος χρονισμός και η ποσότητα των επακόλουθων δόσεων εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη μορφή RRT και θα πρέπει να βασίζονται στα ελάχιστα της βανκομυκίνης στον ορό και στην υπολειμματική νεφρική λειτουργία (Βλ. παράγραφο 4.4). Ανάλογα με την κλινική κατάσταση, μπορεί να τίθεται υπό εξέταση και η παρακράτηση της επόμενης δόσης εν αναμονή των αποτελεσμάτων των επιπέδων βανκομυκίνης. Σε σοβαρά ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, δεν θα πρέπει να μειώνεται η αρχική δόση εφόδου (25 έως 30 mg/kg).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Οι προσαρμογές της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έτους και άνω θα μπορούσαν να βασιστούν στον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) από τον αναθεωρημένο τύπο Schwartz:

$EGFR (ml/min/1,73 m^2) = (\acute{\upsilon}\psi\omicron\varsigma \text{ cm} \times 0,413)/κρεατινίνη \text{ ορού (mg/dl)}$

$EGFR (ml/min/1,73 m^2) = (\acute{\upsilon}\psi\omicron\varsigma \text{ cm} \times 36,2)/κρεατινίνη \text{ ορού (}\mu\text{mol/L)}$

Για νεογνά και βρέφη ηλικίας κάτω του 1 έτους, θα πρέπει να ζητούνται συμβουλές από ειδικούς καθώς ο αναθεωρημένος τύπος Schwartz δεν ισχύει γι' αυτά.

Ενδεικτικές συστάσεις δοσολογίας για τον παιδιατρικό πληθυσμό παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα που ακολουθούν τις ίδιες αρχές με τους ενήλικες ασθενείς.

GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	IV δόση	Συχνότητα
50-30	15 mg/kg	12 ώρες
29-10	15 mg/kg	24 ώρες
< 10	10-15 mg/kg	Επαναχορήγηση με βάση τα επίπεδα*
Διαλείπουσα αιμοκάθαρση		
Περιτοναϊκή κάθαρση		
Συνεχής θεραπεία νεφρικής αντικατάστασης	15 mg/kg	Επαναχορήγηση με βάση τα επίπεδα *

\* Ο κατάλληλος χρονικός προγραμματισμός και η ποσότητα των επακόλουθων δόσεων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη μορφή της RRT και θα πρέπει να βασίζεται στα επίπεδα βανκομυκίνης ορού που λαμβάνονται πριν από τη χορήγηση και στην υπολειμματική νεφρική λειτουργία. Ανάλογα με την κλινική κατάσταση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο παρακράτησης της επόμενης δόσης εν αναμονή των αποτελεσμάτων των επιπέδων βανκομυκίνης.

**Ηπατική δυσλειτουργία:**

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

*Εγκυμοσύνη*

Μπορεί να απαιτούνται σημαντικά αυξημένες δόσεις για την επίτευξη θεραπευτικών συγκεντρώσεων ορού σε έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.6).

*Παχύσαρκοι ασθενείς*

Σε παχύσαρκους ασθενείς, η αρχική δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται μεμονωμένα ανάλογα με το συνολικό σωματικό βάρος, όπως σε μη παχύσαρκους ασθενείς.

### **Χορήγηση από του στόματος**

*Ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω*

Θεραπεία λοίμωξης από *Clostridium difficile* (CDI):

Η συνιστώμενη δόση βανκομυκίνης είναι 125 mg κάθε 6 ώρες για 10 ημέρες για το πρώτο επεισόδιο μη σοβαρής CDI. Η εν λόγω δόση μπορεί να αυξηθεί στα 500 mg κάθε 6 ώρες για 10 ημέρες σε περίπτωση σοβαρής ή με επιπλοκές νόσου. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2 g.

Σε ασθενείς με πολλαπλές υποτροπές, μπορεί να εξεταστεί η περίπτωση αγωγής του τρέχοντος επεισοδίου CDI με βανκομυκίνη, 125 mg τέσσερις φορές ημερησίως για 10 ημέρες, με εν συνεχεία είτε σταδιακή μείωση της δόσης έως 125 mg ημερησίως ή σε παλμικό σχήμα, δηλ. 125-500 mg/ημέρα κάθε 2-3 ημέρες για τουλάχιστον 3 εβδομάδες.

*Νεογνά, βρέφη και παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών*

Η συνιστώμενη δόση βανκομυκίνης είναι 10 mg/kg από του στόματος κάθε 6 ώρες για 10 ημέρες. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2 g. Χορήγηση από του στόματος

Ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω

Θεραπεία λοίμωξης από *Clostridium difficile* (CDI):

Η συνιστώμενη δόση βανκομυκίνης είναι 125 mg κάθε 6 ώρες για 10 ημέρες για το πρώτο επεισόδιο μη σοβαρής CDI. Η εν λόγω δόση μπορεί να αυξηθεί στα 500 mg κάθε 6 ώρες για 10 ημέρες σε περίπτωση σοβαρής ή με επιπλοκές νόσου. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2 g.

Σε ασθενείς με πολλαπλές υποτροπές, μπορεί να εξεταστεί η περίπτωση αγωγής του τρέχοντος επεισοδίου CDI με βανκομυκίνη, 125 mg τέσσερις φορές ημερησίως για 10 ημέρες, με εν συνεχεία είτε σταδιακή μείωση της δόσης έως 125 mg ημερησίως ή σε παλμικό σχήμα, δηλ. 125-500 mg/ημέρα κάθε 2-3 ημέρες για τουλάχιστον 3 εβδομάδες.

*Νεογνά, βρέφη και παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών*

Η συνιστώμενη δόση βανκομυκίνης είναι 10 mg/kg από του στόματος κάθε 6 ώρες για 10 ημέρες. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2 g.

Η διάρκεια της θεραπείας με βανκομυκίνη μπορεί να πρέπει να προσαρμόζεται στην κλινική πορεία των μεμονωμένων ασθενών. Εφόσον είναι δυνατόν, θα πρέπει να διακόπτεται το αντιβακτηριακό που παρέχει υπόνοιες ότι προκάλεσε τη CDI. Πρέπει να εξασφαλίζεται

επαρκής αντικατάσταση υγρών και ηλεκτρολυτών. CDI. Πρέπει να εξασφαλίζεται επαρκής αντικατάσταση υγρών και ηλεκτρολυτών.

### **Παρακολούθηση των συγκεντρώσεων βανκομυκίνης ορού**

Η συχνότητα παρακολούθησης του θεραπευτικού φαρμάκου (TDM) πρέπει να εξατομικεύεται με βάση την κλινική κατάσταση και την ανταπόκριση στη θεραπεία, ξεκινώντας από καθημερινή δειγματοληψία που μπορεί να απαιτείται σε ορισμένους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς μέχρι τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα σε σταθερούς ασθενείς που εμφανίζουν ανταπόκριση στη θεραπεία. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η συγκέντρωση της βανκομυκίνης στον ορό θα πρέπει να παρακολουθείται τη δεύτερη ημέρα της θεραπείας αμέσως πριν από την επόμενη δόση.

Σε ασθενείς με διαλείπουσα αιμοκάθαρση, τα επίπεδα βανκομυκίνης πρέπει να λαμβάνονται συνήθως πριν από την έναρξη της συνεδρίας αιμοκάθαρσης.

Μετά από χορήγηση από το στόμα, θα πρέπει να πραγματοποιείται παρακολούθηση των συγκεντρώσεων ορού βανκομυκίνης σε ασθενείς με φλεγμονώδεις εντερικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.4). Τα θεραπευτικά (ελάχιστα) επίπεδα βανκομυκίνης στο αίμα πρέπει κανονικά να είναι 10-20 mg/L, ανάλογα με το σημείο της μόλυνσης και την ευαισθησία του παθογόνου. Από κλινικά εργαστήρια συνιστώνται συνήθως ελάχιστα επίπεδου 15-20 mg/L για την καλύτερη κάλυψη ταξινομημένων ως ευαίσθητων παθογόνων μικροοργανισμών με MIC  $\geq$  1 mg/L (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Στην πρόβλεψη επιμέρους απαιτήσεων δόσης για να επιτευχθεί επαρκές AUC μπορεί να είναι χρήσιμες μοντελοποιημένες μέθοδοι. Η προσέγγιση με βάση μοντέλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο για τον υπολογισμό της εξατομικευμένης αρχικής δόσης όσο και για την προσαρμογή της δόσης με βάση τα αποτελέσματα TDM (βλ. παράγραφο 5.1).

### **Τρόπος χορήγησης**

Η ενδοφλέβια βανκομυκίνη χορηγείται συνήθως σε διαλείπουσα έγχυση και οι συστάσεις ως προς την δοσολογία που παρουσιάζονται σε αυτό το τμήμα για την ενδοφλέβια οδό αντιστοιχούν σε αυτόν τον τύπο χορήγησης.

Η βανκομυκίνη χορηγείται μόνον ως βραδεία ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας τουλάχιστον μιας ώρας ή με μέγιστη ταχύτητα 10 mg/min (όποια είναι μεγαλύτερη) όντας επαρκώς αραιωμένη (τουλάχιστον 100 ml ανά 500 mg ή τουλάχιστον 200 ml ανά 1000 mg ) (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς που πρέπει να υπόκεινται σε περιορισμένη λήψη υγρών, μπορούν επίσης να λαμβάνουν ένα διάλυμα 500 mg/50 ml ή 1000 mg/100 ml, παρόλο που ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να αυξηθεί με αυτές τις υψηλότερες συγκεντρώσεις.

Για πληροφορίες σχετικά με την προετοιμασία της λύσης, βλ. παράγραφο 6.6.

Μπορεί να εξεταστεί και η περίπτωση συνεχούς έγχυσης βανκομυκίνης, π.χ. σε ασθενείς με ασταθή κάθαρση βανκομυκίνης.

### **Χορήγηση από του στόματος**

Το περιεχόμενο των φιαλιδίων για παρεντερική χορήγηση μπορούν να χρησιμοποιηθούν για από του στόματος χορήγηση.

*Ενήλικες και ηλικιωμένοι ασθενείς:* Η συνήθης ημερήσια δόση είναι 500 mg σε διαιρεμένες δόσεις για 7 έως 10 ημέρες, αν και μέχρι 2g/day έχουν χρησιμοποιηθεί σε σοβαρές περιπτώσεις. Η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2g. Κάθε δόση μπορεί να ανασυσταθεί σε 30 ml νερό και είτε να δοθεί στον ασθενή για να το πει, ή να χορηγηθεί μέσω ρινογαστρικού σωλήνα.

*Παιδιά:* Η συνήθης ημερήσια δόση 40mg/kg σε τρεις ή τέσσερις διαιρεμένες δόσεις για 7 έως 10 ημέρες. Η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2g.

Στο διάλυμα μπορούν να προστεθούν συνήθη αρωματικά σιρόπια κατά τη στιγμή της χορήγησης για τη βελτίωση της γεύσης.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλ. παράγραφο 4.4).

Η βανκομυκίνη δεν πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκώς λόγω του κινδύνου νέκρωσης στο σημείο της χορήγησης.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Είναι πιθανές σοβαρές και περιστασιακά θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8). Σε περίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, η θεραπεία με



βανκομυκίνη πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να εφαρμόζονται τα κατάλληλα επείγοντα μέτρα.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν βανκομυκίνη για μεγαλύτερη χρονική περίοδο ή ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν ουδετεροπενία ή ακοκκιοκυτταραιμία, πρέπει να παρακολουθείται σε τακτά χρονικά διαστήματα ο αριθμός των λευκοκυττάρων. Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν βανκομυκίνη πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδικές αιματολογικές μελέτες, ανάλυση ούρων, δοκιμασίες για το ήπαρ και τη νεφρική λειτουργία.

Η βανκομυκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αλλεργικές αντιδράσεις στην τεϊκοπλανίνη, καθώς μπορεί να εμφανιστεί διασταυρούμενη υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένου και θανατηφόρου αναφυλακτικού σοκ.

#### Φάσμα αντιβακτηριακής δραστηριότητας

Η βανκομυκίνη έχει φάσμα αντιβακτηριακής δραστηριότητας που περιορίζεται σε θετικούς κατά Gram οργανισμούς. Δεν είναι κατάλληλη για χρήση ως μεμονωμένος παράγοντας για τη θεραπεία ορισμένων τύπων λοιμώξεων εκτός εάν ο παθογόνος παράγοντας έχει ήδη τεκμηριωθεί και είναι γνωστό ότι είναι ευαίσθητος ή υπάρχουν ικανές υπόνοιες ότι το πιθανότερο ή πιθανότερα παθογόνα προσφέρονται για θεραπεία με βανκομυκίνη .

Η ορθολογική χρήση της βανκομυκίνης θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη το βακτηριακό φάσμα δράσης, το προφίλ ασφαλείας και την καταλληλότητα της τυπικής αντιβακτηριακής θεραπείας για τη θεραπεία του συγκεκριμένου ασθενούς.

#### Ωτοτοξικότητα

Σε ασθενείς με προηγούμενη κώφωση, οι οποίοι έλαβαν υπερβολικές ενδοφλέβιες δόσεις ή οι οποίοι υποβάλλονται σε ταυτόχρονη θεραπεία με άλλη ωτοτοξική δραστική ουσία όπως αμινογλυκοσίδη, έχει αναφερθεί ωτοτοξικότητα, η οποία μπορεί να είναι παροδική ή μόνιμη (βλ. παράγραφο 4.8). Η βανκομυκίνη θα πρέπει επίσης να αποφεύγεται σε ασθενείς με προηγούμενη απώλεια ακοής. Στην κώφωση μπορεί να προηγηθούν εμβοές. Η εμπειρία από άλλα αντιβιοτικά δείχνει ότι η κώφωση μπορεί να είναι προοδευτική παρά την διακοπή της θεραπείας. Για να μειωθεί ο κίνδυνος ωτοτοξικότητας, τα επίπεδα στο αίμα πρέπει να καθορίζονται περιοδικά και συνιστάται περιοδικός έλεγχος της ακουστικής λειτουργίας. Οι ηλικιωμένοι είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε ακουστικές βλάβες. Στους ηλικιωμένους, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία, πρέπει να πραγματοποιείται παρακολούθηση της αιθουσαίας και ακουστικής λειτουργίας. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη ή διαδοχική χρήση άλλων ωτοτοξικών ουσιών.

### Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Η ταχεία χορήγηση βλωμού (δηλ. σε διάστημα μερικών λεπτών) μπορεί να επιφέρει υπερβολική υπόταση (συμπεριλαμβανομένου σοκ και, σπανίως, καρδιακού επεισοδίου), ισταμινικής μορφής αποκρίσεις και κηλιδοβλατιδώδες ή ερυθρηματώδες εξάνθημα. Η βανκομυκίνη θα πρέπει να εγχέεται βραδέως εντός αραιού διαλύματος (2,5 έως 5,0 mg/ml) με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 10 mg/λεπτό και σε περίοδο όχι μικρότερη από 60 λεπτά, για να αποφεύγονται ταχείες αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση. Η διακοπή της έγχυσης συνήθως έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία διακοπή αυτών των αντιδράσεων.

Η συχνότητα των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (υπόταση, έξαψη, ερύθημα, κνίδωση και κνησμός) αυξάνεται με την ταυτόχρονη χορήγηση αναισθητικών παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.5). Το σύμπτωμα αυτό μπορεί να μειωθεί με τη χορήγηση βανκομυκίνης με έγχυση για τουλάχιστον 60 λεπτά, πριν από την επαγωγή αναισθησίας.

### Σοβαρές φυσαλιδώδεις αντιδράσεις

Κατά τη χρήση βανκομυκίνης έχει αναφερθεί και η εμφάνιση συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εμφανιστούν συμπτώματα ή σημεία SJS (π.χ. προοδευτικό δερματικό εξάνθημα συχνά με φλύκταινες ή βλεννογονικές βλάβες), η θεραπεία με βανκομυκίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να αναζητείται εξειδικευμένη δερματολογική αξιολόγηση.

### Αντιδράσεις σχετιζόμενες με το σημείο χορήγησης

Σε πολλούς ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια βανκομυκίνη και είναι περιστασιακώς σε σοβαρή κατάσταση μπορεί να εμφανιστεί πόνος και θρομβοφλεβίτιδα. Η συχνότητα και η σοβαρότητα της θρομβοφλεβίτιδας μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με τη χορήγηση του φαρμάκου αργά ως αραιωμένο διάλυμα (βλ. παράγραφο 4.2) και με τακτική αλλαγή των σημείων έγχυσης.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της βανκομυκίνης δεν έχει τεκμηριωθεί στην περίπτωση των ενδορραχιαίας, ενδοσφυϊκής και ενδοκοιλιακής οδών χορήγησης.

### Από του στόματος χορήγηση

Η ενδοφλέβια χορήγηση βανκομυκίνης δεν είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία μόλυνσης από

*Clostridium difficile*. Για αυτή την ένδειξη, η βανκομυκίνη θα πρέπει να χορηγείται από του στόματος.

Σε παιδιά ηλικίας μικρότερης του ενός έτους δεν συνιστάται η πραγματοποίηση τεστ για αποικισμό ή τοξίνη *Clostridium difficile* λόγω του υψηλού ποσοστού ασυμπτωματικού αποικισμού, εκτός εάν υπάρχει σοβαρή διάρροια σε βρέφη με παράγοντες κινδύνου για

στάση, όπως η νόσος Hirschsprung, εγχειρηθείσα πρωκτική ατρησία ή άλλες σοβαρές διαταραχές κινητικότητας. Θα πρέπει πάντα να αναζητούνται εναλλακτικές αιτιολογίες και να αποδεικνύεται η εντεροκολίτιδα του Clostridium difficile.

### **Συστημική απορρόφηση**

Η απορρόφηση μπορεί να ενισχυθεί σε ασθενείς με φλεγμονώδεις διαταραχές του εντερικού βλεννογόνου ή με ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα επαγόμενη από Clostridium difficile. Οι εν λόγω ασθενείς μπορεί να διατρέξουν κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών, ειδικά εάν υπάρχει συμπαρομαρτούσα νεφρική ανεπάρκεια. Όσο σοβαρότερη είναι η νεφρική δυσλειτουργία, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος εμφάνισης παρενεργειών που σχετίζονται με την παρεντερική χορήγηση βανκομυκίνης. Σε ασθενείς με φλεγμονώδεις διαταραχές του εντερικού βλεννογόνου θα πρέπει να παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις βανκομυκίνης στον ορό.

### **Νεφροτοξικότητα**

Κατά τη θεραπεία ασθενών με υποκείμενη νεφρική δυσλειτουργία ή ασθενών που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με αμινογλυκοσίδη ή άλλα νεφροτοξικά φάρμακα θα πρέπει να πραγματοποιείται σειριακή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

### **Ωτοτοξικότητα**

Οι σειριακές δοκιμασίες της ακουστικής λειτουργίας μπορεί να είναι χρήσιμες για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ωτοτοξικότητας σε ασθενείς με υποκείμενη απώλεια ακοής ή που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ωτοτοξικό παράγοντα όπως αμινογλυκοσίδη.

### **Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με παράγοντες κατά της κινητικότητας και αναστολείς αντλιών πρωτονίων**

Θα πρέπει να αποφεύγονται παράγοντες κατά της κινητικότητας και να επανεξετάζεται η χρήση αναστολέα αντλιών πρωτονίων.

### **Ανάπτυξη φαρμακοανθεκτικών βακτηρίων**

Η χρήση από του στόματος βανκομυκίνης αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης πληθυσμών εντεροκόκκων ανθεκτικών στη βανκομυκίνη στη γαστρεντερική οδό. Κατά συνέπεια, συνιστάται συνετή χρήση της από του στόματος βανκομυκίνης.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η ταυτόχρονη χορήγηση της βανκομυκίνης και αναισθητικών παραγόντων έχει συσχετισθεί με ερύθημα, έξαψη τύπου ισταμίνης και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις.

Υπήρξαν αναφορές ότι η συχνότητα των σχετιζόμενων με την έγχυση γεγονότων αυξάνεται με την ταυτόχρονη χορήγηση αναισθητικών παραγόντων. Τα σχετιζόμενα με την έγχυση γεγονότα μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με τη χορήγηση της βανκομυκίνης ως έγχυση διάρκειας 60 λεπτών πριν από την επαγωγή αναισθησίας.

Ταυτόχρονη ή διαδοχική συστηματική ή τοπική χρήση άλλων δυνητικά νευροτοξικών ή νεφροτοξικών φαρμάκων, όπως η αμφοτερικίνη Β, αμινογλυκοσίδες, βακιτρακίνη, πολυμιξίνη Β, κολιστίνη, βιομυκίνη ή σισπλατίνη, όταν ενδείκνυνται, απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

*Χρήση κατά την κύηση:* Μελέτες τερατογένεσης που πραγματοποιήθηκαν σε 5 φορές μεγαλύτερες της ανθρώπινης δόσης σε αρουραίους και 3 φορές της ανθρώπινης δόσης σε κουνέλια, δεν αποκάλυψαν καμία ένδειξη βλάβης στο έμβryo λόγω της βανκομυκίνης. Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη, οι πιθανές ωτοτοξικές και νεφροτοξικές επιδράσεις της υδροχλωρικής βανκομυκίνης στα βρέφη αξιολογήθηκαν όταν το φάρμακο χορηγήθηκε σε έγκυες γυναίκες για σοβαρές σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις περιπλέκοντας την ενδοφλέβια κατάχρηση φαρμάκων. Η υδροχλωρική βανκομυκίνη βρέθηκε στο αίμα του ομφάλιου λώρου. Δεν σημειώθηκε νευροαισθητήρια απώλεια ακοής ή νεφροτοξικότητα που να οφείλεται στη βανκομυκίνη. Ένα βρέφος, του οποίου η μητέρα έλαβε βανκομυκίνη κατά το τρίτο τρίμηνο, εμφάνισε βαρικοΐα τύπου αγωγιμότητας που δεν οφειλόταν στη βανκομυκίνη. Επειδή η βανκομυκίνη χορηγήθηκε μόνο στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο, δεν είναι γνωστό αν προκαλεί βλάβη στο έμβryo. Η βανκομυκίνη θα πρέπει να δοθεί κατά την εγκυμοσύνη μόνο αν χρειάζεται οπωσδήποτε και τα επίπεδα στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος της εμβρυϊκής τοξικότητας. Έχει αναφερθεί, πάντως, ότι οι έγκυες ασθενείς μπορεί να απαιτούν σημαντικά αυξημένες δόσεις της βανκομυκίνης για την επίτευξη θεραπευτικών συγκεντρώσεων στον ορό.

*Χρήση σε θηλάζουσες μητέρες:* Η υδροχλωρική βανκομυκίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν η βανκομυκίνη χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν. Είναι απίθανο το θηλάζον βρέφος να μπορεί να απορροφήσει μία σημαντική ποσότητα της βανκομυκίνης από το γαστρο-εντερικό σωλήνα του.

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν εφαρμόζεται.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι η φλεβίτιδα, οι ψευδο-αλλεργικές αντιδράσεις και η έξαψη του ανώτερου σώματος («σύνδρομο ερυθρού λαιμού») σε συνδυασμό με υπερβολικά ταχεία ενδοφλέβια έγχυση βανκομυκίνης.

*Για χρήση από του στόματος,*

Η απορρόφηση της βανκομυκίνης από τον γαστρεντερικό σωλήνα είναι αμελητέα. Ωστόσο, σε περίπτωση σοβαρής φλεγμονής του εντερικού βλεννογόνου, ειδικά σε συνδυασμό με νεφρική ανεπάρκεια, μπορεί να εμφανιστούν παρενέργειες που εμφανίζονται όταν η βανκομυκίνη χορηγείται παρεντερικώς.

### Πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα τάξη σοβαρότητας.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που απαριθμούνται κατωτέρω ορίζονται με χρήση της ακόλουθης βάσης δεδομένων και συστήματος ταξινόμησης της σύμβασης MedDRA:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ); Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $<1/10$ ). Όχι συχνές ( $\geq 1/1,000$  έως  $<1/100$ ).

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $<1/1.000$ ). Πολύ σπάνιες ( $<1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

<b>Σύστημα ταξινόμησης (System organ class)</b>	
<b>Συχνότητα</b>	<b>Παρενέργεια</b>
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος:</b>	
Σπάνιες	Αναστρέψιμη ουδετεροπενία <sup>1</sup> , ακοκκιοκυτταραιμία, ηωσινοφιλία, θρομβοπενία, πανκυτταροπενία.
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</b>	
Σπάνιες	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αναφυλακτικές αντιδράσεις <sup>2</sup>
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</b>	
Όχι συχνές	Μεταβατική ή μόνιμη απώλεια της ακοής <sup>4</sup>
Σπάνιες	Ίλιγγος, εμβοές <sup>3</sup> , ζάλη
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	

Πολύ σπάνιες	Καρδιακό επεισόδιο
<b>Αγγειακές διαταραχές:</b>	
Συχνές	Μείωση της αρτηριακής πίεσεως
Σπάνιες	Αγγειίτιδα
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:</b>	
Συχνές	Δύσπνοια, συριγγμός
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</b>	
Σπάνιες	Ναυτία
Πολύ σπάνιες	Ψευδομεμβρανώδης εντεροκολίτιδα
μη γνωστές	Έμετος, διάρροια
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</b>	
Συχνές	Έξαψη του ανώτερου σώματος (“σύνδρομο ερυθρού ανθρώπου”), εξάνθημα και φλεγμονή του βλεννογόνου, κνησμός, κνίδωση
Πολύ σπάνιες	Εξολκευτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, σύνδρομο Lyell, Γραμμική IgA πομφολυγώδης δερματοπάθεια <sup>5</sup>
μη γνωστές	Ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS), AGEP (Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματώδης Φλυκταίνωση)
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</b>	
Συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια που εκδηλώνεται κυρίως με αυξημένη κρεατινίνη και ουρία ορού
Σπάνιες	Διάμεση νεφρίτιδα, οξεία νεφρική ανεπάρκεια.
μη γνωστές	Οξεία σωληνωτή νέκρωση
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</b>	
Συχνές	Φλεβίτιδα, ερυθρότητα του άνω σώματος και του προσώπου.
Σπάνιες	Φαρμακευτικός πυρετός, ρίγος, πόνος και μυϊκός σπασμός των μυών του στήθους και της πλάτης

#### Περιγραφή επιλεγμένων παρενεργειών του φαρμάκου

Αναστρέψιμη ουδετεροπενία που αρχίζει συνήθως μία εβδομάδα ή περισσότερο μετά την έναρξη ενδοφλέβιας θεραπείας ή μετά από συνολική δόση μεγαλύτερη από 25 g.

Κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά από ταχεία έγχυση μπορεί να εμφανιστούν αναφυλακτικές/ αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου συριγμού. Οι αντιδράσεις μειώνονται όταν διακοπεί η χορήγηση, γενικά μεταξύ 20 λεπτών και 2 ωρών. Η βανκομυκίνη θα πρέπει να εγχύεται αργά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Μετά από ενδομυϊκή ένεση μπορεί να εμφανιστεί νέκρωση.

Εμβοή, πιθανώς πριν από την εμφάνιση κώφωσης, πρέπει να θεωρείται ως ένδειξη διακοπής της θεραπείας.

Ωτοτοξικότητα έχει αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς που ελάμβαναν υψηλές δόσεις ή σε ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα ωτοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως αμινογλυκοσίδη, ή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα μείωση της νεφρικής λειτουργίας ή της ακοής.

Εάν υπάρχει υπόνοια για πομφολυγώδη διαταραχή, η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να διακόπτεται και να διεξάγεται εξειδικευμένη δερματολογική αξιολόγηση. Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας είναι γενικά συνεπές μεταξύ των παιδιών και των ενηλίκων ασθενών. Η νεφροτοξικότητα έχει περιγραφεί στα παιδιά, συνήθως σε συνδυασμό με άλλους νεφροτοξικούς παράγοντες όπως οι αμινογλυκοσίδες.

#### Αναφορά εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την έγκριση του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμάκου. Οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας καλούνται να αναφέρουν τυχόν εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475, [www.moh.phs.gov.cy/phs](http://www.moh.phs.gov.cy/phs) , Fax: + 357 22608649

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Συνιστάται υποστηρικτική αγωγή, με διατήρηση της σπειραματικής διήθησης. Η βανκομυκίνη απομακρύνεται ελάχιστα από το αίμα με αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση. Η αιμοδιήθηση με ρητίνη Amberlite XAD-4, αναφέρθηκε ότι παρέχει περιορισμένο όφελος.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμικροβιακά Γλυκοπεπτίδια

Κωδικός ATC: J01XA01

#### Μηχανισμός δράσης

Η βανκομυκίνη είναι ένα τρικυκλικό γλυκοπεπτιδικό αντιβιοτικό που αναστέλλει τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος σε ευαίσθητα βακτήρια συνδεδεμένη με υψηλή συγγένεια στο άκρο της Δαλανυλ-D-αλανίνης μονάδων πρόδρομων κυτταρικών τοιχωμάτων. Το φάρμακο είναι βακτηριοκτόνο για τη διαίρεση μικροοργανισμών. Επιπλέον, εμποδίζει τη διαπερατότητα της βακτηριακής κυτταρικής μεμβράνης και τη σύνθεση RNA.

#### Φαρμακοκινητική/Φαρμακοδυναμική σχέση

Η βανκομυκίνη εμφανίζει ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση δραστηριότητα με το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης (AUC) διαιρούμενο με την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) του οργανισμού-στόχου ως την κύρια προγνωστική παράμετρο από πλευράς αποτελεσματικότητας. Με βάση in vitro, ζωικά και περιορισμένα ανθρώπινα δεδομένα, ένας λόγος AUC/MIC ίσος με 400 έχει καθοριστεί ως PK/PD στόχος για την επίτευξη κλινικής αποτελεσματικότητας με βανκομυκίνη. Για την επίτευξη αυτού του στόχου όταν η MIC είναι  $\geq 1,0$  mg/l, απαιτούνται δοσολογία στο ανώτερο εύρος και υψηλά ελάχιστα συγκεντρώσεων ορού (15-20 mg/l) (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Μηχανισμός αντίστασης

Η επίκτητη ανθεκτικότητα σε γλυκοπεπτίδια είναι συνηθέστατη στους εντεροκόκκους και βασίζεται στην απόκτηση διαφόρων van γονιδιακών συμπλόκων που τροποποιούν τον στόχο D-αλανυλ-D-αλανίνης σε D-αλανυλ-D-γαλακτικό ή σε D-αλανυλο-D-σερίνη που συνδέεται ασθενώς με βανκομυκίνη. Σε ορισμένες χώρες παρατηρούνται αυξανόμενες περιπτώσεις ανθεκτικότητας, ιδιαίτερα σε εντεροκόκκους. Ιδιαίτερος ανησυχητικός είναι πολυανθεκτικός στελέχη *Enterococcus faecium*.

Van γονίδια σπάνια ανευρίσκονται στο *Staphylococcus aureus*, όπου οι μεταβολές στη δομή του κυτταρικού τοιχώματος απολήγουν σε "ενδιάμεση" ευαισθησία, η οποία συνηθέστερα είναι ετερογενής. Επίσης, έχουν αναφερθεί ανθεκτικά στη μεθικιλίνη στελέχη



σταφυλοκόκκου (MRSA) με μειωμένη ευαισθησία για βανκομυκίνη. Η μειωμένη ευαισθησία ή αντοχή σε βανκομυκίνη στον *Staphylococcus* δεν είναι καλά κατανοητή. Απαιτούνται αρκετά γενετικά στοιχεία και πολλαπλές μεταλλάξεις.

Δεν υπάρχει διασταυρούμενη ανθεκτικότητα μεταξύ της βανκομυκίνης και άλλων κατηγοριών αντιβιοτικών. Διασταυρούμενη ανθεκτικότητα εμφανίζεται με άλλα γλυκοπεπτιδικά αντιβιοτικά, όπως η τεϊκοπλανίνη. Δευτερογενής ανάπτυξη ανθεκτικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι σπάνια.

### Συνέργεια

Ο συνδυασμός βανκομυκίνης με αντιβιοτικό αμινογλυκοσίδης έχει συνεργιστική δράση έναντι πολλών στελεχών *Staphylococcus aureus*, μη εντεροκοκκικών ομάδων D-στρεπτοκόκκων, εντεροκόκκων και στρεπτόκοκκων της ομάδας Viridans. Ο συνδυασμός βανκομυκίνης με κεφαλοσπορίνη έχει συνεργιστική επίδραση έναντι ορισμένων ανθεκτικών σε οξακιλλίνη στελεχών *Staphylococcus epidermidis* ενώ ο συνδυασμός βανκομυκίνης με ριφαμπικίνη έχει συνεργιστική επίδραση έναντι του *Staphylococcus epidermidis* και μερική συνεργική δράση έναντι ορισμένων στελεχών *Staphylococcus aureus*. Καθώς η βανκομυκίνη σε συνδυασμό με κεφαλοσπορίνη μπορεί να έχει ανταγωνιστική δράση και έναντι κάποιων στελεχών *Staphylococcus epidermidis* και σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη έναντι ορισμένων στελεχών *Staphylococcus aureus*, η προηγούμενη δοκιμή συνεργιστικής δράσης είναι χρήσιμη.

Πρέπει να λαμβάνονται δείγματα για βακτηριακές καλλιέργειες προκειμένου να απομονωθούν και να προσδιοριστούν οι αιτιολογικοί οργανισμοί και να προσδιοριστεί η ευαισθησία τους στη βανκομυκίνη.

### Κρίσιμες συγκεντρώσεις στη δοκιμή ευαισθησίας

Η βανκομυκίνη είναι δραστική έναντι θετικών κατά gram βακτηρίων, όπως σταφυλόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι, εντερόκοκκοι, πνευμονόκοκκοι και κλωστρίδια. Τα Gram-αρνητικά βακτήρια είναι ανθεκτικά.

Ο επιπολασμός επίκτητης ανθεκτικότητας μπορεί να ποικίλει γεωγραφικά και με το χρόνο για επιλεγμένα είδη και είναι επιθυμητή η τοπική πληροφόρηση σχετικά με την αντίσταση, ιδιαίτερα όταν θεραπεύονται σοβαρές λοιμώξεις. Εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να ζητούνται συμβουλές από ειδικούς, όταν ο τοπικός επιπολασμός

της αντοχής είναι τέτοιος ώστε η χρησιμότητα του παράγοντα σε ορισμένους τουλάχιστον τύπους λοιμώξεων είναι αμφισβητήσιμη. Αυτές οι πληροφορίες παρέχουν μόνο

προσεγγιστική καθοδήγηση σχετικά με το εάν οι μικροοργανισμοί είναι ευαίσθητοι στη βανκομυκίνη.

Οι κρίσιμες ελάχιστες συγκεντρώσεις αναστολής που καθορίστηκαν από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Δοκιμών Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακά (EUCAST) έχουν ως εξής:

	Ευαίσθητο	Ανθεκτικό
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Coagulase-negative staphylococci <sup>1</sup>	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 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

είναι αμφισβητήσιμη. Αυτές οι πληροφορίες παρέχουν μόνο προσεγγιστική καθοδήγηση σχετικά με το εάν οι μικροοργανισμοί είναι ευαίσθητοι στη βανκομυκίνη.

Οι κρίσιμες ελάχιστες συγκεντρώσεις αναστολής που καθορίστηκαν από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Δοκιμών Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακά (EUCAST) έχουν ως εξής:

	Ευαίσθητο	Ανθεκτικό
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Coagulase-negative staphylococci <sup>1</sup>	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 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

<sup>1</sup> Ο *S.aureus* με τιμές MIC έναντι βανκομυκίνης 2 mg/L είναι στα όρια της κατανομής άγριου τύπου και μπορεί να παρουσιαστεί κάποια προβληματική κλινική απόκριση

<sup>2</sup> Ο *S.aureus* με τιμές MIC έναντι βανκομυκίνης 2 mg/L είναι στα όρια της κατανομής άγριου τύπου και μπορεί να παρουσιαστεί κάποια προβληματική κλινική απόκριση

**Κοινώς ευαίσθητα είδη****Θετικά κατά Gram**

*Enterococcus faecalis*  
*Staphylococcus aureus*  
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*  
coagulase-negative Staphylococci *Streptococcus*  
spp. *Streptococcus pneumoniae*  
*Enterococcus* spp.  
*Staphylococcus* spp.

**Αναερόβια είδη**

*Clostridium* spp. except *Clostridium*  
*innocuum*  
*Eubacterium* spp.  
*Peptostreptococcus* spp.

**Είδη για τα οποία μπορεί να υπάρξει πρόβλημα επίκτητης ανθεκτικότητας**

*Enterococcus faecium*

**Εγγενώς ανθεκτικά****Όλα τα κατά Gram αρνητικά βακτήρια****Θετικά κατά Gram αερόβια είδη**

*Erysipelothrix rhusiopathiae*,  
*Heterofermentative Lactobacillus*,  
*Leuconostoc* spp  
*Pediococcus* spp.

**Αναερόβια είδη**

*Clostridium innocuum*

Η εμφάνιση ανθεκτικότητας έναντι της βανκομυκίνης διαφέρει από νοσοκομείο σε νοσοκομείο και επομένως θα πρέπει να γίνεται επαφή με τοπικό μικροβιολογικό εργαστήριο για σχετικές τοπικές πληροφορίες.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η βανκομυκίνη χορηγείται ενδοφλεβίως για τη θεραπεία συστηματικών λοιμώξεων.

Στην περίπτωση ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η ενδοφλέβια έγχυση πολλαπλών δόσεων 1g βανκομυκίνης (15 mg/kg) για 60 λεπτά παράγει κατά προσέγγιση μέσες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 50-60 mg/L, 20-25 mg/L και 5-10 Mg/L, αμέσως, 2 ώρες και 11 ώρες μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, αντιστοίχως. Τα επίπεδα πλάσματος που λαμβάνονται μετά από πολλαπλές δόσεις είναι παρόμοια με εκείνα που επιτυγχάνονται μετά από μία εφάπαξ δόση.

### *Για χρήση από του στόματος*

Η βανκομυκίνη συνήθως δεν απορροφάται στο αίμα μετά από χορήγηση από το στόμα. Εντούτοις, μετά την από του στόματος χορήγηση μπορεί να εμφανιστεί απορρόφηση σε ασθενείς με (ψευδομεμβρανώδη) κολίτιδα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει στη συσσώρευση βανκομυκίνης σε ασθενείς με συνυπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία.

### Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 60 L/1,73 m<sup>2</sup> σωματικής επιφάνειας. Σε συγκεντρώσεις βανκομυκίνης στον ορό 10 mg/l έως 100 mg/l, η δέσμευση του φαρμάκου στις πρωτεΐνες πλάσματος είναι περίπου 3055%, μετρούμενη με υπερδιήθηση.

Η βανκομυκίνη διαχέεται εύκολα στον πλακούντα και διανέμεται στο αίμα του ομφάλιου λώρου. Σε μη φλεγμονώδη μηνιγγίτιδα, η βανκομυκίνη διέρχεται από τον αιμοεγκεφαλικό φραγμό σε χαμηλό μόνο βαθμό.

### Βιομετατροπή

Ο μεταβολισμός του φαρμάκου είναι πολύ μικρός. Μετά από παρεντερική χορήγηση απεκκρίνεται σχεδόν εξ ολοκλήρου ως μικροβιολογικώς δραστική ουσία (περίπου 75-90% εντός 24 ωρών) μέσω σπειραματικής διήθησης μέσω των νεφρών.

### Εξάλειψη

Η ημιζωή εξάλειψης της βανκομυκίνης είναι 4 έως 6 ώρες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και 2,2-3 ώρες σε παιδιά. Η κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 0,058 L/kg/h και η κάθαρση στα νεφρά είναι περίπου 0,048 L/kg/h. Στις πρώτες 24 ώρες, περίπου το 80% της χορηγηθείσας δόσης βανκομυκίνης απεκκρίνεται στα ούρα μέσω σπειραματικής διήθησης. Η νεφρική δυσλειτουργία καθυστερεί την απέκκριση της βανκομυκίνης. Σε ανεφρικούς ασθενείς, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι 7,5 ημέρες. Λόγω της ωτοτοξικότητας της θεραπείας με βανκομυκίνη-ανοσοενισχυτικό, σε τέτοιες περιπτώσεις ενδείκνυται η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Η χολική απέκκριση είναι ασήμαντη (λιγότερο από 5% μιας δόσης).

Αν και η βανκομυκίνη δεν αποβάλλεται αποτελεσματικά με αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αύξησης της κάθαρσης βανκομυκίνης με αιμοδιάχυση και αιμοδιήθηση.

*Για χρήση από το στόμα*

Μετά από χορήγηση από το στόμα, μόνο ένα κλάσμα της χορηγούμενης δόσης ανακτάται στα ούρα. Αντίθετα, υψηλές συγκεντρώσεις βανκομυκίνης ανευρίσκονται στα κόπρανα (> 3100 mg/kg με δόσεις 2 g/ημέρα).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η συγκέντρωση βανκομυκίνης αυξάνεται εν γένει αναλογικά με την αύξηση της δόσης. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα κατά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων είναι παρόμοιες με αυτές μετά τη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης.

Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Η βανκομυκίνη καθάρεται κυρίως με σπειραματική διήθηση. Σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ο τελικός χρόνος ημιζωής αποβολής της βανκομυκίνης παρατείνεται και μειώνεται η συνολική κάθαρση του σώματος. Κατά συνέπεια, η βέλτιστη δόση θα πρέπει να υπολογίζεται σύμφωνα με τις συστάσεις δοσολογίας που αναφέρονται στην παράγραφο 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική της βανκομυκίνης δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Εγκυοί γυναίκες:

Για την επίτευξη θεραπευτικών συγκεντρώσεων ορού σε έγκυες γυναίκες μπορεί να απαιτούνται σημαντικά αυξημένες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.6).

### *Υπέρβαροι ασθενείς*

Η κατανομή της βανκομυκίνης μπορεί να μεταβληθεί σε υπέρβαρους ασθενείς λόγω της αύξησης του όγκου κατανομής, της νεφρικής κάθαρσης και πιθανών αλλαγών στη δέσμευση πρωτεϊνών στο πλάσμα. Σε αυτούς τους υποπληθυσμούς, η συγκέντρωση βανκομυκίνης στον ορό βρέθηκε υψηλότερη από την αναμενόμενη σε άρρενες υγιείς ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.2).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η βανκομυκίνη PK έχει δείξει μεγάλη μεταξύ ατόμων μεταβλητότητα σε πρόωρα και νεογνά. Στα νεογνά, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής βανκομυκίνης κυμαίνεται μεταξύ 0,38 και 0,97 L/kg, παρόμοια με τις τιμές για ενήλικες, ενώ η κάθαρση κυμαίνεται μεταξύ 0,63 και 1,4 ml/kg/min. Ο χρόνος ημιζωής ποικίλει μεταξύ 3,5 και 10 ωρών και είναι μεγαλύτερος από ό,τι στους ενήλικες, αντικατοπτρίζοντας τις συνήθεις χαμηλότερες τιμές για κάθαρση στο νεογνό.

Στα βρέφη και στα μεγαλύτερα παιδιά, ο όγκος κατανομής κυμαίνεται μεταξύ 0,26-1,05 L/kg ενώ η κάθαρση κυμαίνεται μεταξύ 0.33-1.87 ml/kg/min.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Αν και δεν έχουν διεξαχθεί μακροπρόθεσμες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, σε εργαστηριακές δοκιμές δεν βρέθηκε καμία μεταλλαξιγόνο δυνατότητα της βανκομυκίνης. Δεν έχουν διεξαχθεί οριστικές μελέτες γονιμότητας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Δεν περιέχει έκδοχα.

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Το διάλυμα βανκομυκίνης έχει χαμηλό pH το οποίο ενδέχεται να προκαλέσει χημική ή φυσική αστάθεια όταν αναμιγνύεται με άλλες ουσίες.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες

Έχει μελετηθεί η χημική και φυσική σταθερότητα των ανασυσταθέντων διαλυμάτων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που έχουν ληφθεί καταλήγουμε ότι τα διαλύματα βανκομυκίνης που λαμβάνονται μετά την ανασύσταση του φιαλιδίου με νερό για ένεση και αραιώνονται με 5% διάλυμα δεξτρόζης ή 0.9% χλωριούχο νάτριο, είναι σταθερά για 8 ώρες, αν είναι αποθηκευμένα σε μία θερμοκρασία όχι πάνω από 25 ° C και είναι σταθερά επί 14 ημέρες, εάν είναι αποθηκευμένα μεταξύ 2 ° C - 8 ° C.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν είναι περισσότερο από 24 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 2-8 °C εκτός αν η ανασύσταση και η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Πριν από τη χορήγηση, τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για στερεά σωματίδια και αλλαγή χροιάς όταν το επιτρέπουν το διάλυμα και ο περιέκτης.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν χρειάζονται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης του προϊόντος. Να φυλάσσεται στην αρχική του κλειστή συσκευασία. Παρακαλούμε δείτε παράγραφο 6.3 για τη φύλαξη του ανασυσταθέντος διαλύματος.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τύπου II διαφανές γυάλινο φιαλίδιο, με ελαστικό πώμα τύπου 1.  
Το Vanco Sapiens 1 g σκόνη για διάλυμα προς έγχυση διατίθεται σε συσκευασίες των 1, 5 και 10 φιαλιδίων.

## **6.6 Ειδικές προφυλάξεις για το χειρισμό**

Πριν από τη χορήγηση, τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για στερεά σωματίδια και αλλαγή χροιάς όταν το επιτρέπουν το διάλυμα και ο περιέκτης.

*Παρασκευή του διαλύματος:* Κατά τη στιγμή της χρήσης προστίθενται 20 ml ενέσιμου ύδατος Ph.Eur στο φιαλίδιο. Φιαλίδια ανασυσταθέντα με τον τρόπο αυτό θα δώσουν ένα διάλυμα 50mg/ml.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και χωρίς σωματίδια.

**ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΑΡΑΙΩΣΗ.** Διαβάστε τις οδηγίες που ακολουθούν:

1. *Διαλείπουσα έγχυση* είναι η προτιμώμενη μέθοδος χορήγησης. Τα ανασυσταθέντα διαλύματα πρέπει να αραιώνονται με τουλάχιστον 200 ml διαλύτη. Το Sodium Chloride Intravenous Infusion BP ή το 5% Dextrose Intravenous Infusion BP είναι κατάλληλα αραιωτικά μέσα. Η επιθυμητή δόση πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 60 λεπτών. Αν χορηγούνται σε μικρότερο χρονικό διάστημα ή σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, υπάρχει η πιθανότητα να προκληθεί αξιοσημείωτη υπόταση εκτός από την θρομβοφλεβίτιδα. Η ταχεία χορήγηση ενδέχεται επίσης να προκαλέσει έξαψη και ένα παροδικό εξάνθημα πάνω από το λαιμό και τους ώμους.

2. *Η συνεχής έγχυση* (θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν η διαλείπουσα έγχυση δεν είναι εφικτή). 1-2g μπορούν να προστεθούν σε έναν επαρκώς μεγάλο όγκο Sodium Chloride Intravenous Infusion BP ή 5% Dextrose Intravenous Infusion BP για να επιτρέψει την επιθυμητή ημερήσια δόση να χορηγείται βραδέως με ενδοφλέβια στάγδην έγχυση σε διάστημα 24 ωρών.

3. *Χορήγηση από του στόματος*

Τα περιεχόμενα των φιαλιδίων για παρεντερική χορήγηση μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

Κοινά αρωματικά σιρόπια μπορούν να προστεθούν στο διάλυμα κατά τη στιγμή της χορήγησης για βελτίωση της γεύσης.

Τα φιαλίδια προορίζονται για μία μόνο χρήση. Παρακαλούμε απορρίψτε το υπολειπόμενο διάλυμα αμέσως μετά τη χρήση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sapiens Pharmaceuticals Ltd  
Ierou Lochou 39, 3082 Limassol  
Cyprus

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

22213



**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ  
ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

27/05/2015

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**