

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VANCOTEN 500 mg Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg υδροχλωρική βανκομυκίνη που αντιστοιχεί σε 500.000 IU βανκομυκίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

Διατίθεται σε φιαλίδιο που περιέχει υπόλευκη έως ελαφρά μπεζ συμπαγή μάζα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Ενδοφλέβια χορήγηση

Το VANCOTEN 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

Η βανκομυκίνη ενδείκνυται επίσης σε όλες τις ηλικιακές ομάδες για περιεπεμβατική αντιβακτηριακή προφύλαξη σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης βακτηριακής ενδοκαρδίτιδας όταν υποβάλλονται σε σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις.

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

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

#### Ενδοφλέβια χορήγηση

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/μετεμηνορροϊκή ηλικία [(χρόνος μεταξύ της πρώτης ημέρας της τελευταίας έμμηνης περιόδου και της γέννησης (ηλικία κύησης) συν τον χρόνο μετά τη γέννηση (μεταγεννητική ηλικία)].

### Περιεπεμβατική προφύλαξη βακτηριακής ενδοκαρδίτιδας σε όλες τις ηλικιακές ομάδες

Η συνιστώμενη δόση είναι μια αρχική δόση 15 mg/kg πριν από την πρόκληση της αναισθησίας. Ανάλογα με τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, μπορεί να απαιτείται μια δεύτερη δόση βανκομυκίνης.

### Διάρκεια θεραπείας

Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Σε κάθε περίπτωση, η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τον τύπο και τη σοβαρότητα της λοίμωξης και την κλινική ανταπόκριση.

| <b>Ένδειξη</b>  | <b>Διάρκεια θεραπείας</b>             |
|---|---------------------------------------|
| Επιλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων<br>-Μη νεκρωτικές<br>-Νεκρωτικές          | 7 έως 14 ημέρες<br>4 έως 6 εβδομάδες* |
| Λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων   | 4 έως 6 εβδομάδες **                  |
| Πνευμονία κοινότητας  | 7 έως 14 ημέρες                       |
| Ενδονοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης με αναπνευστήρα πνευμονίας | 7 έως 14 ημέρες                       |
| Μολυσματική ενδοκαρδίτιδα   | 4 έως 6 εβδομάδες ***                 |

\*Συνεχίστε μέχρις ότου δεν είναι αναγκαία περαιτέρω αφαίρεση ρακών, ο ασθενής παρουσιάζει κλινική βελτίωση και είναι άπυρετος για 48 έως 72 ώρες

\*\* Για τις λοιμώξεις προσθετικών αρθρώσεων, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης μεγαλύτερων κύκλων θεραπείας με πόσιμα εναιωρήματα και κατάλληλα αντιβιοτικά.

\*\*\*Η διάρκεια και η ανάγκη για συνδυαστική θεραπεία βασίζεται στον τύπο βαλβίδων και τον

οργανισμό

## 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:  $[Βάρος (kg) \times 140 - ηλικία (έτη)]/72 \times \text{κρεατινίνη ορού (mg/dl)}$

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 χρονοσμός 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:

$EGFR (ml/min/1,73 m^2) = (\acute{u}ψος\ cm \times 0,413)/κρεατινίνη\ ορού\ (mg/dl)$

$EGFR (ml/min/1,73 m^2) = (\acute{u}ψος\ cm \times 36,2)/κρεατινίνη\ ορού\ (\mu mol/L)$

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.

| <b>GFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>   | <b>IV δόση</b> | <b>Συχνότητα</b>                  |
|--|----------------|-----------------------------------|
| 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.

#### 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 αιμοδυναμικώς 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 επιπέδου 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

#### Ενδοφλέβια χορήγηση

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.

### **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 φουσαλιδώδεις αντιδράσεις

Κατά τη χρήση βανκομυκίνης έχει αναφερθεί και η εμφάνιση συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εμφανιστούν συμπτώματα ή σημάδια 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, ενδοοσφυϊκής και ενδοκοιλιακής οδών χορήγησης.

### Νεφροτοξικότητα

Η βανκομυκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένης της ανουρίας, καθώς η πιθανότητα εμφάνισης τοξικών επιδράσεων είναι πολύ υψηλότερη παρουσία παρατεταμένων υψηλών συγκεντρώσεων στο αίμα. Ο κίνδυνος τοξικότητας αυξάνεται από τις υψηλές συγκεντρώσεις στο αίμα ή την παρατεταμένη θεραπεία.

Σε θεραπεία υψηλής δόσης και μακροπρόθεσμης χρήσης ενδείκνυται η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων της βανκομυκίνης στο αίμα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή μειωμένη ικανότητα ακοής καθώς και σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης νεφροτοξικών ή ωτοτοξικών ουσιών, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι τρέχουσες συστάσεις ενδοφλέβιας δοσολογίας για τον παιδιατρικό πληθυσμό, ιδίως για παιδιά κάτω των 12 ετών, μπορεί να οδηγήσουν σε υποθεραπευτικά επίπεδα βανκομυκίνης σε σημαντικό αριθμό παιδιών. Ωστόσο, η ασφάλεια της αυξημένης δοσολογίας βανκομυκίνης δεν έχει αξιολογηθεί καταλλήλως και δεν μπορούν γενικά να συνιστώνται δόσεις υψηλότερες από 60 mg/kg/ημέρα.

Η βανκομυκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε πρόωρα νεογνά και νεαρά βρέφη, λόγω της νεφρικής τους ανωριμότητας και της πιθανής αύξησης της συγκέντρωσης βανκομυκίνης στον ορό. Επομένως, οι συγκεντρώσεις βανκομυκίνης στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά σε αυτά τα παιδιά. Η ταυτόχρονη χορήγηση βανκομυκίνης και αναισθητικών παραγόντων έχει συσχετιστεί με ερύθημα και ισταμινικού τύπου εξάνθημα στα παιδιά. Ομοίως, η ταυτόχρονη χρήση με νεφροτοξικούς παράγοντες όπως τα αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά, τα NSAIDs (π.χ. ibuprofen για το κλείσιμο ανοικτού αρτηριακού πόρου) ή η αμφοτερικίνη Β σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νεφροτοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.5) και συνεπώς συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση των επιπέδων βανκομυκίνης στον ορό και της νεφρικής λειτουργίας.

### Χρήση στους ηλικιωμένους

Η φυσική μείωση της σπειραματικής διήθησης με την ηλικία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις βανκομυκίνης ορού εάν η δοσολογία δεν είναι ρυθμισμένη (βλ. παράγραφο 4.2).

### Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με αναισθητικά μέσα

Η προκαλούμενη από την αναισθησία καταστολή του μυοκαρδίου μπορεί να ενισχυθεί από τη βανκομυκίνη. Κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, οι δόσεις πρέπει να αραιώνονται και να χορηγούνται αργά με στενή καρδιακή παρακολούθηση. Οι αλλαγές θέσης θα πρέπει να καθυστερούν έως ότου ολοκληρωθεί η έγχυση για να γίνεται δυνατή η ρύθμιση της στάσης (βλ. παράγραφο 4.5).

### Ψευδομεμβρανική εντεροκολίτιδα

Σε περίπτωση σοβαρής επίμονης διάρροιας, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα ψευδομεμβρανώδους εντεροκολίτιδας που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή (βλ. παράγραφο 4.8). Δεν πρέπει να χορηγούνται αντιδιαρροϊκά φάρμακα.

### Επιλοίμωξη

Η παρατεταμένη χρήση βανκομυκίνης μπορεί να οδηγήσει σε υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων οργανισμών και είναι απαραίτητη η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανιστεί επιλοίμωξη, πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα.

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



#### Άλλα δυνητικώς νεφροτοξικά ή ωτοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα

Η ταυτόχρονη ή διαδοχική χορήγηση της βανκομυκίνης με άλλες δυνητικώς νεφροτοξικές ή/και νεφροτοξικές δραστικές ουσίες ιδιαίτερα γενταμυκίνη, αμφοτερικίνη Β, στρεπτομυκίνη, νεομυκίνη, καναμυκίνη, αμικασίνη, τομπραμυκίνη, βιομυκίνη, βακιτρακίνη, πολυμυξίνη Β, κολιστίνη και σισπλατίνη μπορεί να ενισχύσουν τη νεφροτοξικότητα και/ή την ωτοτοξικότητα της βανκομυκίνης και κατά συνέπεια απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς.

#### Αναισθητικά

Αναφέρεται ότι η συχνότητα πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών (όπως υπόταση, ερυθρότητα του δέρματος, ερυθήματος, κνίδωσης και κνησμού) αυξάνεται όταν η βανκομυκίνη χορηγείται ταυτόχρονα με αναισθητικά. Προκειμένου να αποφευχθούν ανεπιθύμητες ενέργειες, η βανκομυκίνη πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 60 λεπτά πριν την επαγωγή της αναισθησίας.

#### Μυοχαλαρωτικά

Εάν χορηγηθεί υδροχλωρική βανκομυκίνη κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από χειρουργική επέμβαση, οι επιδράσεις ταυτόχρονα χορηγούμενων μυοχαλαρωτικών (π.χ. σουκινυλοχολίνης), όπως ο νευρομυϊκός αποκλεισμός, μπορεί να ενταθούν ή να παραταθούν.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση:

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα από τη χρήση της βανκομυκίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε πειραματόζωα δεν υποδεικνύουν καμία επίδραση στη διάρκεια της κύησης ή την ανάπτυξη του εμβρύου και του κυήματος (βλ. παράγραφο 5.3).

Ωστόσο, η βανκομυκίνη διαπερνά τον πλακούντα και δεν μπορεί να αποκλειστεί δυνητικός κίνδυνος εμβρυϊκής και νεογνικής ωτοτοξικότητας και νεφροτοξικότητας. Κατά συνέπεια η βανκομυκίνη πρέπει να χορηγείται στην εγκυμοσύνη μόνον εφόσον απαιτείται σαφώς και μετά από προσεκτική αξιολόγηση της αναλογίας οφέλους/κινδύνου.

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε νεογνά γυναικών στις οποίες χορηγήθηκε το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δεν αναφέρθηκε αισθητηριονευρική απώλεια της ακοής ή νεφροτοξικότητα. Ένα βρέφος, του οποίου η μητέρα έλαβε βανκομυκίνη στο τρίτο τρίμηνο, παρουσίασε αγωγήμη απώλεια ακοής, ωστόσο δεν τεκμηριώθηκε σχέση αιτίου/αιτιατού.

#### Θηλασμός:

Η βανκομυκίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και κατά συνέπεια δεν συνιστάται η χρήση της σε θηλάζουσες μητέρες. Πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας μόνον επί αποτυχίας άλλων αντιβιοτικών. Η χορήγηση της βανκομυκίνης σε θηλάζουσες μητέρες πρέπει να γίνεται με προσοχή λόγω των δυνητικών ανεπιθύμητων ενεργειών στο βρέφος (διαταραχές της εντερικής χλωρίδας με διάρροια, αποίκιση από μύκητες ομοιάζοντες με ζυμομύκητες και πιθανώς ευαισθητοποίηση). Λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος για τη θηλάζουσα μητέρα, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο απόφασης για τη διακοπή του θηλασμού.

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

Το VANCOTEN δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **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.

## Πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Σε κάθε ομάδα συχνοτήτων, 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, ακοκκιοκυτταραιμία, ηωσινοφιλία, θρομβοπενία, πανκυτταροπενία.                         |
| <b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</b>                                 |   |
| Σπάνιες  | Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αναφυλακτικές αντιδράσεις  |
| <b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</b>                                   |   |
| Όχι συχνές   | Μεταβατική ή μόνιμη απώλεια της ακοής   |
| Σπάνιες  | Ίλιγγος, εμβοές, 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, συριγμός  |
| <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        |
| 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 πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Έχει αναφερθεί τοξικότητα λόγω υπερδοσολογίας. Η ενδοφλέβια χορήγηση 500 mg σε παιδί ηλικίας 2 ετών επέφερε θανατηφόρο δηλητηρίαση. Η χορήγηση συνολικά 56 g σε ενήλικα κατά τη διάρκεια 10 ημερών προκάλεσε νεφρική ανεπάρκεια. Σε ορισμένες καταστάσεις υψηλού κινδύνου (π.χ. σε περίπτωση βαριάς νεφρικής ανεπάρκειας) μπορεί να εμφανιστούν υψηλά επίπεδα στον ορό και ωτοτοξικές και νεφροτοξικές επιδράσεις.

### *Μέτρα σε περίπτωση υπερδοσολογίας*

- Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο.
- Απαιτείται συμπτωματική θεραπεία ενώ διατηρείται η νεφρική λειτουργία.
- Η βανκομυκίνη απομακρύνεται ελλιπώς από το αίμα μέσω αιμοκάθαρσης ή περιτοναϊκής διάλυσης. Έχει εφαρμοστεί αιμοδιήθηση ή αιμοπροσρόφηση με ρητίνες πολυσουλφόνης για τη μείωση των συγκεντρώσεων της βανκομυκίνης στον ορό.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Γλυκοπεπτιδικά αντιβακτηριακά, κωδικός ATC: J01XA01

### Μηχανισμός δράσης

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

#### Φαρμακοκινητική/Φαρμακοδυναμική σχέση

Η βανκομυκίνη εμφανίζει ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση δραστικότητα 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 γλυκοπεπτιδία 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 D-αλανυλο-D-σερίνη που συνδέονται 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 μεθικυλλίνη 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.

Σε ορισμένες χώρες παρατηρούνται αυξημένες περιπτώσεις αντοχής ιδιαίτερα στους εντεροκόκκους τα πολυανθεκτικά στελέχη του *Enterococcus faecium* εγείρουν ιδιαίτερη ανησυχία.

#### 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 οξακυλλίνη στελεχών *Staphylococcus epidermidis* ενώ ο συνδυασμός βανκομυκίνης με ριφαμπικίνη έχει συνεργιστική επίδραση έναντι του *Staphylococcus epidermidis* και μια μερική συνεργική δράση έναντι ορισμένων στελεχών *Staphylococcus aureus*. Καθώς η βανκομυκίνη σε συνδυασμό με κεφαλοσπορίνη 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          | ≤ 4 mg/L  | > 4 mg/L  |
| <i>Enterococcus</i> spp.                  | ≤ 4 mg/L  | > 4 mg/L  |
| Streptococcus 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

|  |
|--|
| <b>Κοινώς ευαίσθητα είδη</b>   |
| <b>Θετικά κατά Gram</b><br><i>Enterococcus faecalis</i><br><i>Staphylococcus aureus</i><br>Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> coagulase-negative Staphylococci<br><i>Streptococcus</i> spp.<br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br><i>Enterococcus</i> spp.<br><i>Staphylococcus</i> spp. |
| <b>Αναερόβια είδη</b><br><i>Clostridium</i> spp. except <i>Clostridium innocuum</i><br><i>Eubacterium</i> spp.<br><i>Peptostreptococcus</i> spp.   |
| <b>Είδη για τα οποία μπορεί να υπάρχει πρόβλημα επίκτητης ανθεκτικότητας</b>   |
| <i>Enterococcus faecium</i>  |
| <b>Εγγενώς ανθεκτικά</b>   |
| <b>Όλα τα κατά Gram αρνητικά βακτήρια</b><br><b>Θετικά κατά Gram αερόβια είδη</b><br><i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> ,<br><i>Heterofermentative Lactobacillus</i> ,<br><i>Leuconostoc</i> spp <i>Pediococcus</i> spp.  |
| <b>Αναερόβια είδη</b><br><i>Clostridium innocuum</i>   |
| 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.

## Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου  $60 \text{ L}/1,73 \text{ m}^2$  σωματικής επιφάνειας. Σε συγκεντρώσεις βανκομυκίνης στον ορό 10 mg/l έως 100 mg/l, η δέσμευση του φαρμάκου στις πρωτεΐνες πλάσματος είναι περίπου 30-55%, 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.

## 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.

Έγκυοι 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**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων. Τα διαθέσιμα δεδομένα για τις μεταλλαξιογόνες επιδράσεις είναι περιορισμένα και δεν περιλαμβάνουν ενδείξεις οποιουδήποτε κινδύνου. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες μακροχρόνιες μελέτες από πειραματόζωα αναφορικά με το δυναμικό καρκινογένεσης. Σε μελέτες τερατογένεσης, όπου αρουραίοι και κουνέλια έλαβαν δόσεις κατά προσέγγιση αντίστοιχες με τη δόση στον άνθρωπο βάσει της επιφάνειας σώματος (mg/m<sup>2</sup>), δεν παρατηρήθηκαν άμεσες ή έμμεσες τερατογόνες επιδράσεις. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες από πειραματόζωα για τη χρήση κατά τη διάρκεια της περιγεννητικής/μεταγεννητικής περιόδου.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Ουδέν

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Τα διαλύματα βανκομυκίνης έχουν χαμηλή τιμή pH, που μπορεί να προκαλέσει χημική και φυσική αστάθεια κατόπιν ανάμιξης με άλλες ουσίες. Κατά συνέπεια, κάθε παρεντερικό διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για ιζήματα ή χρωματικές μεταβολές πριν από τη χρήση. Για την αποφυγή ιζημάτων, οι σύριγγες και οι ενδοφλέβιοι καθετήρες πρέπει να εκπλένονται με φυσιολογικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου στο μεσοδιάστημα μεταξύ της χορήγησης του VANCOTEN και άλλων φαρμάκων.

Για πληροφορίες σχετικά με συμβατά διαλύματα, ανατρέξτε στην παράγραφο 6.6.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

#### Μετά την ανασύσταση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη διάρκεια της χρήσης έχει καταδειχθεί για 14 ημέρες σε 2-8°C (ψυγείο).

Από μικροβιολογικής πλευράς, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι διάρκειες και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα έπρεπε φυσιολογικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε 2 °C έως 8°C, εκτός εάν η ανασύσταση/αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το VANCOTEN 500 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση είναι υπόλευκο έως ελαφρά μπεζ έγχρωμο στερεό, σε διαυγές φιαλίδιο υάλου τύπου I σφραγισμένο με ελαστικό πώμα και καπάκι αλουμινίου που φέρει αποσπώμενο δίσκο (flip-off).

Το VANCOTEN 500 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση διατίθεται σε συσκευασίες των 1, 5, 10 και 20 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

#### Προετοιμασία του διαλύματος

Πριν από τη χρήση η ξηρή ουσία διαλύεται σε ύδωρ για ενέσιμα. Απαιτείται περαιτέρω αραίωση με κατάλληλα διαλύματα έγχυσης. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να αραιώνεται με συμβατά διαλύματα, βλ. κατωτέρω. Όλος ο χειρισμός πρέπει να τηρεί τις αρχές της άσηπτης εργασίας. Το περιεχόμενο ενός φιαλιδίου VANCOTEN 500 mg διαλύεται σε 10 ml ύδατος για ενέσιμα. Ένα ml ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 50 mg βανκομυκίνης.

#### Προετοιμασία του τελικού αραιωμένου Διαλύματος προς έγχυση

Τα ανασυσταθέντα διαλύματα που περιέχουν 50 mg/ml βανκομυκίνης πρέπει να αραιώνονται περαιτέρω.

*Κατάλληλοι διαλύτες είναι:*

Ενέσιμο Χλωριούχο Νάτριο 9 mg/ml (0,9%)

Ενέσιμη Γλυκόζη 50 mg/ml (5%)

#### Διαλείπουσα έγχυση

Το συμπύκνωμα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω με άλλα διαλύματα για έγχυση σε όγκο όχι μικρότερο από 100-200 ml. Η συγκέντρωση της βανκομυκίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2,5-5 mg/ml στο διάλυμα προς έγχυση.

Η επιθυμητή δόση πρέπει να χορηγείται βραδέως μέσω ενδοφλέβιας χρήσης με ρυθμό όχι υψηλότερο των 10 mg/ml, για διάστημα τουλάχιστον 60 λεπτών ή ακόμη μεγαλύτερο.

#### Συμβατότητα με ενδοφλέβια υγρά

Τα ακόλουθα διαλύματα ενδείκνυνται για την προετοιμασία διαλύματος προς έγχυση:

- ύδωρ για ενέσιμα
- διάλυμα γλυκόζης 5%



- φυσιολογικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου.

Τα διαλύματα βανκομυκίνης κατά βάση χορηγούνται ξεχωριστά, εάν δεν έχει αποδειχθεί η χημική και φυσική συμβατότητα με άλλο διάλυμα έγχυσης (βλ. παράγραφο 6.2).

#### Θεραπεία συνδυασμού

Σε περίπτωση θεραπείας συνδυασμού της βανκομυκίνης με άλλους αντιβιοτικούς / χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, τα σκευάσματα πρέπει να χορηγούνται ξεχωριστά.

#### **Απόρριψη**

Τα φιαλίδια προορίζονται αποκλειστικά για εφάπαξ χρήση. Τα αχρησιμοποίητα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να απορρίπτονται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

ΑΝΦΑΡΜ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Περικλέους 53-57,  
15344 Γέρακας Αττικής

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

76812/19-10-2016

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19-10-2016

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

MM/EEEE