

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vancomicină MIP 500 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
Vancomicină MIP 1000 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Vancomicină MIP 500 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
Un flacon cu pulbere conține 500 mg vancomicină sub formă de clorhidrat de vancomicină echivalent la 500000 UI de vancomicină.

Vancomicină MIP 1000 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
Un flacon cu pulbere conține 1000 mg vancomicină sub formă de clorhidrat de vancomicină echivalent la 1000000 UI de vancomicină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă, 500 mg, vancomicină.
Pulbere pentru soluție perfuzabilă, 1000 mg, vancomicină.

Pulbere fină, de culoare albă, cu nuanțe roz până la maro.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Administrare intravenoasă

Vancomicina este indicată tuturor grupelor de vârstă pentru tratarea următoarelor infecții (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1):

- infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi (cSSTI)
- infecții osoase și articulare
- pneumonie dobândită în comunitate (CAP)
- pneumonie dobândită în spital (HAP), inclusiv pneumonia asociată ventilației mecanice (VAP)
- endocardită infecțioasă
- bacteremie care apare în asociere cu, sau este suspectată a fi asociată cu, oricare dintre cele de mai sus.

Vancomicina este totodată indicată tuturor grupelor de vârstă pentru profilaxia perioperatorie antibacteriană la pacienții cu risc crescut de apariție a endocarditei bacteriene atunci când urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale majore.

Administrare orală

Vancomicina este indicată tuturor grupelor de vârstă pentru tratamentul infecției cu *Clostridium difficile* (ICD) (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale cu privire la utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Atunci când este necesar, vancomicina trebuie administrată concomitent cu alte medicamente antibacteriene.

Administrare intravenoasă

Doza inițială se va baza pe greutatea corporală totală. Ajustările ulterioare ale dozei se vor baza pe concentrațiile serice pentru a atinge concentrațiile terapeutice vizate. Funcția renală trebuie luată în considerare pentru dozele ulterioare și intervalul de administrare.

Pacienți cu vârsta peste 12 ani:

Doza recomandată este de 15 până la 20 mg/kg corp la fiecare 8 până la 12 ore (a nu se depăși 2 g / doză).

La pacienții grav bolnavi, poate fi utilizată o doză de încărcare de 25–30 mg/kg corp pentru a facilita atingerea rapidă a concentrației serice de vancomicină vizate.

Copii cu vârsta cuprinsă între o lună și 12 ani:

Doza recomandată este de 10 până la 15 mg/kg corp la fiecare 6 ore (vezi pct. 4.4).

Nou-născuți la termen (de la naștere până la 27 de zile) și nou-născuți înainte de termen (de la naștere până la data estimată de naștere plus 27 de zile):

Pentru stabilirea regimului de dozare pentru nou-născuți, trebuie solicitat sprijinul unui medic cu experiență în managementul nou-născuților. O variantă posibilă de dozare a vancomicinei la nou-născuți este ilustrată în tabelul următor: (vezi pct. 4.4)

VPM (săptămâni)	Doză (mg/kg)	Interval de administrare (ore)
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

VPM: vârsta postmenstruală [(perioada de timp scursă de la prima zi a ultimului ciclu menstrual până la naștere (vârsta de gestație) plus perioada de timp scursă de la naștere (vârsta cronologică)].

Profilaxie perioperatorie a endocarditei bacteriene la toate grupele de vârstă

Doza recomandată este o doză inițială de 15 mg/kg înainte de inducerea anesteziei. În funcție de durata intervenției chirurgicale, este posibil să fie necesară o a doua doză de vancomicină.

Durata tratamentului

Durata tratamentului sugerată este prezentată în tabelul de mai jos. În orice caz, durata tratamentului trebuie să fie adaptată tipului și severității infecției, precum și răspunsului clinic individual.

Indicație	Durata tratamentului
Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi -Non necrotizantă -Necrotizantă	7 până la 14 zile 4 până la 6 săptămâni*
Infecții osoase și articulare	4 până la 6 săptămâni**
Pneumonie dobândită în comunitate	7 până la 14 zile
Pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonia asociată ventilației mecanice	7 până la 14 zile
Endocardită infecțioasă	4 până la 6 săptămâni***

* A se continua până când debridarea ulterioară nu este necesară, starea clinică a pacientului s-a îmbunătățit, iar pacientul este afebril timp de 48 până la 72 de ore

** În cazul infecțiilor prostetice articulare trebuie luate în considerare cicluri mai lungi de tratament supresiv oral cu antibiotice adecvate.

*** Durata și necesitatea tratamentului combinate se bazează pe tipul de valvă și organism

Grupuri speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Reducerea dozelor de întreținere poate fi necesară ca urmare a diminuării funcției renale datorate îmbătrânirii.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții adulți și copii și adolescenți cu insuficiență renală, trebuie luată în considerare o doză inițială urmată de dozele minime serice de vancomicină, și nu o schemă fixă de administrare a dozei, mai ales la pacienții cu insuficiență renală severă sau la cei care sunt supuși terapiei de înlocuire renală (RRT) din cauza numeroșilor factori variabili care pot afecta nivelurile de vancomicină în rândul acestora.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, doza inițială nu trebuie redusă. La pacienții cu insuficiență renală severă, este de preferat prelungirea intervalului de administrare față de administrarea zilnică a unor doze mai reduse.

Trebuie acordată o atenție corespunzătoare administrării concomitente de medicamente care pot reduce clearance-ul vancomicinei și/sau potența reacțiile sale adverse (vezi pct. 4.4).

Vancomicina este slab dializabilă prin hemodializă intermitentă. Cu toate acestea, utilizarea membranelor cu flux înalt și terapia continuă de înlocuire renală (CRRT) crește clearance-ul vancomicinei și, în general, necesită doze de înlocuire (de obicei după sesiunea de hemodializă în cazul hemodializei intermitente).

Adulți

Ajustările dozei la pacienții adulți ar putea fi bazate pe rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR) prin formula următoare:

Bărbați: $[Greutate (kg) \times 140 - vârsta (ani)] / 72 \times \text{creatinina serică (mg/dl)}$

Femei: $0,85 \times \text{valoarea calculată prin formula de mai sus.}$

Doza inițială obișnuită pentru pacienții adulți este 15 până la 20 mg/kg care poate fi administrată la fiecare 24 de ore la pacienții cu clearance al creatininei între 20 și 49 ml/minut. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei sub 20 ml/minut) sau la cei cu terapie de înlocuire renală, orarul de administrare și cantitatea dozelor ulterioare adecvate depind în mare măsură de modalitatea RRT și trebuie să se bazeze pe nivelurile minime de vancomicină serică și pe funcția renală reziduală (vezi pct. 4.4). În funcție de situația clinică, ar putea fi luată în considerare reținerea următoarei doze în așteptarea rezultatelor nivelurilor de vancomicină.

La pacienții cu insuficiență renală în stare critică, doza inițială de încărcare (25 până la 30 mg/kg) nu trebuie redusă.

Copii și adolescenți

Ajustările dozei la copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 1 an pot fi bazate pe rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR) prin formula Schwartz revizuită:

$$eGFR \text{ (ml/minut/1,73m}^2\text{)} = (\text{înălțime cm} \times 0,413) / \text{creatinină serică (mg/dl)}$$

$$eGFR \text{ (ml/minut/1,73m}^2\text{)} = (\text{înălțime cm} \times 36,2 / \text{creatinină serică } (\mu\text{mol/L)})$$

Pentru nou-născuții și sugarii cu vârsta mai mică de 1 an, trebuie solicitată expertiză de specialitate având în vedere că formula Schwartz revizuită nu se aplică în cazul lor.

Recomandări orientative referitoare la doze pentru copii și adolescenți sunt prezentate în tabelul de mai jos care urmează aceleași principii ca în cazul pacienților adulți.

GFR (ml/minut/1,73 m²)	Doză IV	Frecvență
50-30	15 mg/kg	la 12 ore
29-10	15 mg/kg	la 24 de ore
<10	10-15 mg/kg	Re-dozare bazată pe niveluri*
Hemodializă intermitentă		
Dializă peritoneală		
Terapie continuă de înlocuire renală	15 mg/kg	Re-dozare bazată pe niveluri*

* Orarul de administrare și cantitatea dozelor ulterioare adecvate depind în mare măsură de modalitatea RRT și trebuie să se bazeze pe nivelurile minim de vancomicină serică și pe funcția renală reziduală. În funcție de situația clinică, ar putea fi luată în considerare reținerea următoarei doze în așteptarea rezultatelor nivelurilor de vancomicină.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este nevoie de o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Sarcină

Pot fi necesare doze semnificativ mărite pentru a atinge concentrații serice terapeutice la pacientele gravide (vezi pct. 4.6).

Pacienți obezi

La pacienții obezi, doza inițială ar trebui adaptată individual în funcție de masa corporală totală la fel ca în cazul pacienților non-obezi.

Administrare orală

Pacienți cu vârsta de 12 ani sau mai în vârstă

Tratamentul infecției cu *Clostridium difficile* (ICD):

Doza recomandată de vancomicină este de 125 mg la fiecare 6 ore timp de 10 zile pentru primul episod de ICD neseveră. Această doză poate fi crescută la 500 mg la fiecare 6 ore timp de 10 zile în caz de boală severă sau complicații. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 2 g.

În cazul pacienților cu recidive multiple, se poate avea în vedere tratarea episodului curent de ICD cu vancomicină, 125 mg de patru ori pe zi timp de 10 zile, urmată fie de descreșterea dozei, adică reducerea treptată a acesteia până la 125 mg pe zi, fie de un regim tip puls, adică 125–500 mg/zi la fiecare 2–3 zile timp de cel puțin 3 săptămâni.

Nou-născuți, sugari și copii cu vârsta sub 12 ani

Doza recomandată de vancomicină este de 10 mg/kg pe cale orală la fiecare 6 ore timp de 10 zile. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 2 g.

Este nevoie ca durata tratamentului cu vancomicină să fie adaptată cursului clinic al pacienților individuali. Ori de câte ori este posibil, administrarea medicamentului antibacterian suspectat că a provocat ICD trebuie întreruptă. Trebuie instituită o înlocuire adecvată a lichidelor și electroliților.

Monitorizarea concentrațiilor serice de vancomicină

Frecvența monitorizării terapeutice a medicamentului (TDM) trebuie individualizată în funcție de situația clinică și răspunsul la tratament, pornind de la prelevare zilnică de probe care poate fi necesară în cazul unor pacienți instabili hemodinamic până la cel puțin o dată pe săptămână la pacienții stabili care răspund la tratament. La pacienții cu funcție renală normală, concentrația serică de vancomicină trebuie monitorizată în a doua zi de tratament imediat înainte de administrarea următoarei doze.

La pacienții tratați cu hemodializă intermitentă, concentrațiile de vancomicină trebuie obținute de regulă înainte de începerea sesiunii de hemodializă.

După administrarea orală, trebuie efectuată monitorizarea concentrațiilor serice de vancomicină în rândul pacienților cu tulburări inflamatorii intestinale (vezi pct. 4.4).

Nivelul terapeutic minim de vancomicină în sânge trebuie să fie în mod obișnuit 10-20 mg/l, în funcție de locul infecției și sensibilitatea agentului patogen. Valori minime de 15-20 mg/l sunt de obicei recomandate de laboratoarele clinice pentru a acoperi mai bine patogenii clasificați ca sensibili cu CMI ≥ 1 mg/L (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Metodele bazate pe modele pot fi utile în predicția nevoilor individuale legate de doză pentru a atinge o ASC adecvată. Abordarea bazată pe model poate fi utilizată atât pentru calcularea dozei inițiale personalizate, cât și pentru ajustarea dozei pe baza rezultatelor TDM (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Administrare intravenoasă

Vancomicina intravenoasă este administrată de obicei sub formă de perfuzie intermitentă, iar recomandările de dozare prezentate în această secțiune pentru calea intravenoasă corespund acestui tip de administrare.

Vancomicina se va administra doar ca perfuzie intravenoasă lentă cu durata de cel puțin o oră sau cu o rată maximă de 10 mg/minut (ce durează mai mult) care este diluată suficient (cel puțin 100 ml pentru 500 mg sau cel puțin 200 ml pentru 1000 mg) (vezi pct. 4.4).

Și pacienților care necesită o restricție a aportului de lichide li se poate administra o soluție de 500 mg/50 ml sau 1000 mg/100 ml, deși, în cazul acestor concentrații mărite, poate crește riscul de apariție a reacțiilor adverse legate de administrarea în perfuzie.

Pentru informații privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Perfuzia continuă cu vancomicină poate fi luată în considerare, de exemplu, în cazul pacienților cu clearance instabil al vancomicinei.

Administrare orală

Doza de vancomicină destinată administrării pe cale orală poate fi diluată în 10 ml de apă (flaconul de 500 mg) respectiv 20 ml apă (flaconul de 1000 mg) și fie dată pacientului pentru a fi băută, fie administrată prin sonda nazogastrică.

Pentru informații privind prepararea soluției, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la vancomicină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Vancomicina nu va fi administrată intramuscular din cauza riscului de necroză la locul de administrare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Sunt posibile reacții de hipersensibilitate grave și uneori letale (vezi pct. 4.3 și 4.8). În cazul reacțiilor de hipersensibilitate tratamentul cu vancomicină trebuie întrerupt imediat și trebuie luate măsuri de urgență adecvate.

La pacienții tratați cu vancomicină pe o perioadă mai lungă de timp sau simultan cu alte medicamente care pot provoca neutropenie sau agranulocitoză, numărul leucocitelor trebuie monitorizat la intervale regulate. Tuturor pacienților cărora li se administrează vancomicină trebuie să li se facă periodic teste de sânge, urină, ale funcției hepatice și renale.

Vancomicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu reacții alergice la teicoplanină deoarece poate apărea o hipersensibilitate încrucișată, inclusiv șoc anafilactic.

Spectrul de activitate antibacteriană

Vancomicina are un spectru de activitate antibacteriană limitată la organismele gram-pozitive. Nu este adecvată pentru utilizare ca agent unic pentru tratamentul anumitor tipuri de infecții, cu excepția cazului în care agentul patogen este deja documentat și cunoscut a fi sensibil sau există indicații clare că este potrivit tratamentul cu vancomicină pentru cel mai probabil agentul patogen / cei mai probabili agenți patogeni.

Utilizarea rațională a vancomicinei trebuie să aibă în vedere spectrul de activitate bacterian, profilul de siguranță și adecvarea/potrivirea tratamentului antibacteriene standard în tratarea pacientului individual.

Ototoxicitate

Ototoxicitatea, care poate fi tranzitorie sau permanentă (vezi pct. 4.8) a fost raportată la pacienți care au suferit anterior de surditate, care au primit doze intravenoase prea mari sau cărora le este administrată concomitent o altă substanță activă ototoxică cum ar fi o aminoglicozidă. Vancomicina trebuie evitată, de asemenea, la pacienții care au suferit anterior de pierderea auzului. Surditatea poate fi precedată de tinitus. Experiența cu alte antibiotice sugerează că surditatea poate evolua în ciuda întreruperii tratamentului. Pentru a reduce riscul de ototoxicitate, concentrațiile plasmatice trebuie măsurate periodic și se recomandă testarea periodică a funcției auditive.

Mai ales persoanele în vârstă sunt sensibile la deficiențe de auz. Monitorizarea funcției vestibulare și auditive la persoanele în vârstă trebuie efectuată în timpul și după încheierea tratamentului. Utilizarea concomitentă sau secvențială a altor substanțe ototoxice trebuie evitată.

Reacții legate de administrarea perfuziei

Administrarea rapidă în bolus (și anume timp de câteva minute) poate fi asociată cu hipotensiune arterială severă (inclusiv șoc și, rareori, stop cardiac), reacții asemănătoare celor determinate de histamine și erupții cutanate tranzitorii maculopapulare sau eritematoase („sindromul omului roșu” sau „sindromul gâtului roșu”). Vancomicina trebuie perfuzată lent într-o soluție diluată (2,5 până la 5,0 mg/ml) cu o viteză de cel mult 10 mg/minut și timp de nu mai puțin de 60 de minute pentru a evita reacțiile legate de perfuzarea rapidă. Întreruperea perfuzării de obicei are ca rezultat dispariția rapidă a acestor reacții.

Frecvența de apariție a reacțiilor adverse legate de perfuzare (hipotensiune arterială, înroșire, eritem, urticarie și prurit) crește în cazul administrării concomitente cu substanțe anestezice (vezi pct. 4.5). Acest efect poate fi redus prin perfuzarea vancomicinei pe o perioadă de cel puțin 60 de minute înaintea anesteziei.

Reacții buloase severe

Sindromul Stevens-Johnson (SSJ) a fost raportat în legătură cu utilizarea vancomicinei (vezi pct. 4.8). Dacă sunt prezente simptome sau semne de SSJ (de exemplu, erupții cutanate progresive, adesea însoțite de vezicule sau leziuni la nivelul mucoaselor), tratamentul cu vancomicină trebuie întrerupt imediat și solicitat consult dermatologic de specialitate.

Reacții legate de locul de administrare

În cazul multor pacienți cărora li se administrează vancomicină intravenos pot apărea dureri și tromboflebite care uneori sunt severe. Frecvența și severitatea tromboflebitelor pot fi minimizate prin administrarea medicamentului sub formă de soluție diluată (vezi pct. 4.2) și prin modificarea periodică a locului de perfuzare.

Eficiența și siguranța vancomicinei nu au fost stabilite pentru căile de administrare intratecă, intralombară și intraventriculară.

Nefrotoxicitate

Vancomicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv anurie, deoarece posibilitatea de apariție a reacțiilor toxice este mult mai mare în prezența concentrațiilor mari pe o perioadă îndelungată în sânge. Riscul de toxicitate este crescut de concentrații mari în sânge sau de terapia prelungită.

Monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice de vancomicină este indicată în cazul tratamentului cu doze mari și utilizării de lungă durată, mai ales la pacienții cu insuficiență renală sau deficiențe de auz

ca și în cazul administrării concomitente a unor medicamente nefrotoxice sau, respectiv, ototoxice (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Recomandările curente de dozare intravenoasă pentru copii și adolescenți, mai ales pentru copii cu vârsta sub 12 ani, pot duce la niveluri sub-terapeutice de vancomicină la un număr semnificativ de copii. Cu toate acestea, siguranța unor doze crescute de vancomicină nu a fost evaluată în mod corespunzător și doze mai mari de 60 mg/kg/zi nu pot fi recomandate în general.

Vancomicina trebuie utilizată cu deosebită precauție la nou-născuții înainte de termen și sugarii mici, din cauza imaturității lor renale și a posibilei creșteri a concentrației serice de vancomicină. Astfel concentrațiile de vancomicină în sânge trebuie monitorizate cu atenție la acești copii. Administrarea concomitentă de vancomicină și substanțe anestezice a fost asociată cu eritem și înroșirea similară celei produse de histamine. În mod similar, utilizarea concomitentă cu substanțe nefrotoxice cum ar fi antibioticele aminoglicozidice, AINS (de exemplu ibuprofen pentru închiderea canalului arterial/patent ductus arteriosus) sau amfotericină B este asociată cu un risc crescut de nefrotoxicitate (vezi pct. 4.5) și, în consecință, o monitorizare mai frecventă a concentrațiilor serice de vancomicină și a funcției renale este indicată.

Utilizare la persoanele în vârstă

Scăderea naturală a filtrării glomerulare odată cu înaintarea în vârstă poate duce la concentrații serice ridicate de vancomicină dacă dozajul nu este ajustat (vezi pct. 4.2).

Interacțiuni ale medicamentului cu anestezice

Deprimarea miocardică indusă de anestezice poate fi accentuată de vancomicină. În timpul anesteziei, dozele trebuie diluate corespunzător și administrate lent în asociere cu monitorizare cardiacă atentă. Modificările de poziție trebuie amânate până la terminarea perfuzării pentru a permite ajustarea posturală (vezi pct. 4.5).

Enterocolita pseudomembranoasă

În caz de diaree persistentă severă trebuie luată în considerare posibilitatea unui caz de enterocolită pseudomembranoasă care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.8). Nu trebuie administrate medicamente antidiareice.

Superinfecție

Utilizarea pe termen lung a vancomicinei poate duce la dezvoltarea unor organisme rezistente. Este esențială observarea cu atenție a pacientului. În cazul apariției unei superinfecții în cursul tratamentului, trebuie luate măsuri adecvate.

Administrare orală

Administrarea intravenoasă a vancomicinei nu este efectivă în tratamentul infecției cu *Clostridium difficile*. Vancomicina trebuie administrată oral pentru această indicație.

Testele pentru depistarea colonizării sau a toxinei *Clostridium difficile* nu sunt recomandate la copii cu vârsta sub 1 ani din cauza ratei crescute de colonizare asimptomatică cu excepția cazului în care este prezentă diaree severă la sugari cu factori de risc în apariția stazei cum ar fi boala Hirschsprung, atrezia anală operată sau alte tulburări de motilitate severe. Trebuie căutate etiologii alternative și dovedită enterocolita cu *Clostridium difficile*.

Potențial de absorbție sistemică

Absorbția poate fi crescută la pacienții cu boli inflamatorii ale mucoasei intestinale sau cu colită pseudomembranoasă provocată de *Clostridium difficile*. Acești pacienți pot fi expuși riscului de apariție a reacțiilor adverse, mai ales dacă în același timp există deficiențe renale. Cu cât tulburările renale sunt mai pronunțate, cu atât este mai mare riscul de apariție a reacțiilor adverse asociate cu administrarea parenterală a vancomicinei. Monitorizarea concentrațiilor serice de vancomicină după administrarea orală la pacienții cu boli inflamatorii ale mucoasei intestinale trebuie efectuată.

Nefrotoxicitate

Monitorizarea periodică a funcției renale este necesară în cazul tratamentului pacienților cu insuficiență renală existentă sau al pacienților cărora li se administrează concomitent o terapie cu aminoglicozide sau alte substanțe active nefrotoxice.

Ototoxicitate

Testarea periodică a funcției auditive poate fi utilă pentru reducerea riscului de ototoxicitate la pacienții care au suferit anterior de surditate sau cărora li se administrează concomitent alte substanțe active ototoxice cum ar fi o aminoglicozidă.

Interacțiunile medicamentului cu agenții antimotilitate și inhibitorii pompei protonice

Este necesară evitarea agenților antimotilitate, iar utilizarea unui inhibitor al pompei protonice trebuie reevaluată.

Dezvoltarea de bacterii rezistente la tratament

Administrarea orală a vancomicinei crește șansele populațiilor de Enterococci rezistente la vancomicină în tractul gastrointestinal. Drept consecință se recomandă utilizarea cu prudență a vancomicinei orale.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alte medicamente cu potențial nefrotoxic sau ototoxic

Administrarea concomitentă sau secvențială a vancomicinei în asociere cu alte medicamente potențial neurotoxice și/sau nefrotoxice poate crește ototoxicitatea sau nefrotoxicitatea. În special în cazul administrării concomitente a aminoglicozidelor, este necesară monitorizarea atentă. În aceste cazuri, doza maximă de vancomicină trebuie limitată la 500 mg la interval de 8 ore.

Anestezice

Administrarea concomitentă de vancomicină și substanțe anestezice a fost asociată cu posibile reacții adverse (cum sunt hipotensiune arterială, înroșire a pielii, eritem, urticarie și prurit). Acest efect poate fi redus dacă vancomicina este administrată cu cel puțin 60 de minute înainte de inducerea anesteziei.

Relaxante musculare

Dacă vancomicina este administrată în timpul sau imediat după o intervenție chirurgicală, efectul relaxantelor musculare (blocada neuromusculară) administrate concomitent (de exemplu succinilcolina) poate fi crescut sau prelungit.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea vancomicinei în timpul sarcinii. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la animale nu sugerează nici un efect asupra perioadei de gestație sau asupra dezvoltării embrionului și fătului (vezi pct. 5.3).

Cu toate acestea, vancomicina traversează placentă și nu poate fi exclus un risc potențial de ototoxicitate și nefrotoxicitate la embrion și nou-născut. Prin urmare, vancomicina trebuie administrată în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar și după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu.

Alăptarea:

Vancomicina se excretă în laptele uman și, din această cauză, trebuie utilizată în perioada de alăptare numai dacă tratamentul cu alte antibiotice a eșuat. Se impun precauții când se administrează vancomicina la femeile care alăptează, din cauza riscului posibil de reacții adverse la sugari (modificări ale florei intestinale care determină diaree, colonizare cu fungi de tipul levurilor și posibilă sensibilizare).

Luând în considerare importanța acestui medicament pentru femeia care alăptează, trebuie avută în vedere decizia întreruperii alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vancomicină MIP y500 mg/1000 mg nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt flebita, reacții pseudo-alergice și înroșirea părții superioare a corpului („sindromul gâtului roșu”) legate de administrarea intravenoasă prea rapidă a vancomicinei.

Absorbția vancomicinei din tractul gastrointestinal este neglijabilă. Însă, în cazul inflamației severe a mucoasei intestinale, mai ales în combinație cu insuficiență renală, pot apărea reacții adverse care sunt înregistrate când vancomicina este administrată parenteral.

Lista tabulară a reacțiilor adverse

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse prezentate mai jos sunt definite utilizând convenția MedDRA pe aparate, sisteme și organe:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$); foarte rare ($1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	
Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	
Rare	Neutropenie reversibilă, agranulocitoză, eozinofilie, trombocitopenie, pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare	Reacții de hipersensibilitate, reacții anafilactice

Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Pierdere tranzitorie sau definitivă a auzului
Rare	Vertij, tinitus, amețeli
Tulburări cardiace	
Foarte rare	Stop cardiac
Tulburări vasculare	
Frecvente	Scăderea tensiunii arteriale
Rare	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	Dispnee, stridor
Tulburări gastrointestinale	
Rare	Greață
Foarte rare	Enterocolită pseudomembranoasă
Cu frecvență necunoscută	Vărsături, diaree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Înroșirea părții superioare a corpului („sindromul omului roșu”), exantem și inflamația mucoaselor, prurit, urticarie
Foarte rare	Dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell, dermatită buloasă indusă de imunoglobulina A
Cu frecvență necunoscută	Eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), PEGA (Pustuloză exantematică generalizată acută)
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	Insuficiență renală manifestată în principal prin creșterea concentrațiilor serice de creatinină și uree
Rare	Nefrită interstițială, insuficiență renală acută
Cu frecvență necunoscută	Necroză tubulară acută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Flebită, înroșire a părții superioare a corpului și a feței
Rare	Febră cauzată de medicament, frisoane, dureri și spasme ale mușchilor pieptului și spatelui

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Neutropenia reversibilă apare de obicei la o săptămână de la începerea administrării intravenoase a tratamentului sau după o doză totală mai mare de 25 mg.

În timpul sau la scurt timp după perfuzarea rapidă pot apărea reacții anafilactice/anafilactoide, inclusiv respirație șuierătoare. Reacțiile se estompează atunci când se întrerupe administrarea, în general după 20 de minute până la 2 ore. Necroza poate apărea după injectarea intramusculară.

Tinitusul, care e posibil să precedă pierderea auzului, trebuie privit ca o indicație de a se întrerupe tratamentul.

Ototoxicitatea a fost în principal raportată la pacienții cărora le-au fost administrate doze mari sau la cei cărora li s-a administrat tratament concomitent cu alte medicamente ototoxice, de exemplu aminoglicozide, sau la cei cu funcție renală sau auditivă redusă preexistentă.

Dacă se suspectează o tulburare buloasă, administrarea medicamentului trebuie sistată, fiind necesară efectuarea unei consultații dermatologice de specialitate.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță este în general consistent în rândul pacienților copii și adulți. Nefrotoxicitate a fost descrisă la copii, de obicei în asociere cu alte substanțe nefrotoxice cum ar fi aminoglicozidele.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

S-a raportat toxicitate din cauza supradozajului.

Administrarea intravenoasă a unei doze de 500 mg la un copil cu vârsta de 2 ani a determinat intoxicație letală. Administrarea unei doze totale de 56 g pe o perioadă de 10 zile la un adult a determinat insuficiență renală. În anumite condiții cu risc crescut (de exemplu în caz de insuficiență renală severă), pot apărea concentrații plasmatiche mari, ototoxicitate și nefrotoxicitate.

Măsuri care trebuie luate în caz de supradozaj:

- Nu se cunoaște un antidot specific.
- Este necesar tratamentul simptomatic concomitent cu susținerea funcțiilor vitale.
- Vancomicina este eliminată în cantitate mică din sânge prin hemodializă sau dializă peritoneală. Hemofiltrarea sau hemoperfuzarea cu rășini polisulfonice a fost utilizată pentru reducerea concentrațiilor plasmatiche de vancomicină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antibacteriene pentru uz sistemic, antibacteriene glicopeptidice, codul ATC: J01XA01.

Mecanism de acțiune

Vancomicina este un antibiotic glicopeptidic tricyclic care inhibă sinteza peretelui celular al bacteriile sensibile prin legarea cu afinitate mare de terminația D-alanil-D-alanină a unităților precursorale ale peretelui celular.

Medicamentul este bactericid în faza de multiplicare a microorganismelor. În plus, acesta afectează permeabilitatea membranei celulelor bacteriene și sinteza ARN-ului.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Vancomicina prezintă activitate independentă de concentrația plasmatică, parametrul predictiv principal privind eficacitatea fiind aria de sub curba concentrației plasmatiche în funcție de timp (ASC) raportată la concentrația minimă inhibitorie (CMI) a microorganismului țintă. Pe baza datelor obținute *in vitro*, a celor

obținute din studiile efectuate la animale și a datelor limitate la om, raportul ASC/CMI de 400 a fost stabilit ca țintă din punct de vedere farmacocinetică/farmacodinamică pentru a se obține eficacitatea clinică în cazul administrării vancomicinei.

Pentru atingerea acestei valori țintă atunci când CMI > 0,5 mg/l, este necesară administrarea de doze la limita superioară a valorilor normale și obținerea de concentrații plasmatice minime crescute (15-20 mg/l) (vezi pct.4.2).

Mecanism de rezistență

Rezistența dobândită la glicopeptide are la bază formarea unor diverse complexe genice van și modificarea țintei D-alanil-D-alanină la D-alanil-D-lactat sau D-alanil-D-serină, pentru care vancomicina are afinitate scăzută, deoarece lipsește un situs critic pentru legarea hidrogenului. Această formă de rezistență se observă în special la *Enterococcus faecium*.

Genele Van au fost rareori identificate la *Staphylococcus aureus*, pentru care modificările în structura peretelui celular au determinat o sensibilitate „intermediară” care este, cel mai frecvent, eterogenă. Totodată au fost raportate cazuri de tulpini de *Staphylococcus* rezistente la meticilină (MRSA) cu sensibilitate redusă la vancomicină. Sensibilitatea redusă sau rezistența la vancomicină a *Staphylococcus* nu este suficient înțeleasă. Sunt necesare o serie de elemente genetice și multiple mutații.

Nu există rezistență încrucișată între vancomicină și alte clase de antibiotice. Există cazuri de rezistență încrucișată cu alte antibiotice glicopeptidice, cum ar fi teicoplanina. Apariția rezistenței secundare în timpul tratamentului este rară.

Sinergism

Asocierea de vancomicină și antibiotice aminoglicozidice are un efect sinergic împotriva multor tulpini de *Staphylococcus aureus*, streptococi-D non-enterococi, enterococi și streptococi din grupa *Viridans*. Asocierea de vancomicină și o cefalosporină are un efect sinergic asupra anumitor tulpini de *Staphylococcus epidermidis* rezistente la oxacilină, iar asocierea de vancomicină și rifampicină are un efect sinergic asupra tulpinilor de *Staphylococcus epidermidis* și un efect parțial sinergic asupra tulpinilor de *Staphylococcus aureus*. Dat fiind că vancomicina în asociere cu o cefalosporină poate avea și un efect antagonic asupra anumitor tulpini de *Staphylococcus epidermidis*, iar în asociere cu rifampicina asupra anumitor tulpini de *Staphylococcus aureus*, este utilă realizarea unor teste premergătoare de sinergism.

Trebuie obținute mostre de culturi bacteriene pentru izolarea și identificarea microorganismelor care determină infecția și pentru determinarea sensibilității lor la vancomicină.

Valori critice pentru stabilirea sensibilității

Vancomicina este activă împotriva bacteriilor gram-pozitive cum ar fi stafilococii, streptococii, enterococii, pneumococii și clostridiile. Bacteriile gram-negative sunt rezistente.

Apariția rezistenței dobândite poate varia în funcție de regiunea geografică și în funcție de timp pentru anumite specii și din această cauză este de preferat utilizarea datelor locale privind rezistența, în special în cazul tratamentului infecțiilor severe. În funcție de necesități, trebuie solicitată consultanță de specialitate când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea medicamentului pentru cel puțin unele tipuri de infecții poate fi pusă sub semnul întrebării. Aceste date oferă doar îndrumare orientativă cu privire la șansele ca microorganismele să fie sensibile la vancomicină.

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) stabilite de Comitetul European privind Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) sunt următoarele:

	Sensibil	Rezistent
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Stafilococii coagulazo-negativi ¹	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
Grupurile A, B, C și G de streptococi	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Anaerobi gram-pozitivi	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L

¹ S. aureus cu valori CMI pentru vancomicină de 2 mg/L sunt la limita distribuției pentru tipul sălbatic și în acest caz poate fi afectat răspunsul clinic.

Specii sensibile în mod obișnuit

Gram pozitive

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus rezistent la metilicilină

Stafilococi coagulazo-negativi

Streptococcus spp.

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus spp.

Staphylococcus spp.

Specii anaerobice

Clostridium spp. cu excepția *Clostridium innocuum*

Eubacterium spp.

Peptostreptococcus spp.

Specii în cazul cărora rezistența dobândită poate fi o problemă

Enterococcus faecium

Cu rezistență inerentă

Toate bacteriile gram-negative

Specii aerobice gram pozitive

Erysipelothrix rhusiopathiae

Heterofermentative Lactobacillus

Leuconostoc spp.

Pediococcus spp.

Specii anaerobice

Clostridium innocuum

Emergența rezistenței la vancomicină diferă de la un spital la altul și, în consecință, un laborator microbiologic local trebuie contactat pentru informație locală relevantă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Vancomicina se administrează intravenos pentru tratarea infecțiilor sistemice.

În cazul pacienților cu funcție renală normală, administrarea perfuzabilă a unor doze multiple de vancomicină 1 g (15 mg/kg) timp de 60 de minute determină concentrații plasmatice medii de aproximativ 50-60 mg/L, 20-25 mg/L și 5-10 mg/L, imediat, după 2 ore și, respectiv, după 11 ore de la încheierea perfuziei. Concentrațiile plasmatice obținute după administrarea de doze multiple sunt asemănătoare cu cele obținute după o doză unică.

Vancomicina nu este absorbită în sânge în urma administrării orale. Cu toate acestea, absorbția poate apărea după administrare orală la pacienții cu colită (pseudomembranoasă). Acest lucru poate duce la acumulare de vancomicină la pacienții care suferă în același timp de insuficiență renală.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 60 L/1,73 m² suprafață corp. La concentrații plasmatice de vancomicină de 10-100 mg/l, legarea medicamentului de proteinele plasmatice este de aproximativ 30-55%, măsurată prin ultrafiltrare.

Vancomicina traversează ușor placenta și este distribuită în sângele cordonului ombilical. În cazul meningelui neinflamat, vancomicina traversează bariera hematoencefalică numai într-o mică măsură.

Biotransformare

Medicamentul se metabolizează într-o foarte mică măsură. După administrare parenterală este excretat aproape în întregime ca substanță activă microbiologic (aproximativ 75-90% în decurs de 24 de ore) prin filtrare glomerulară via rinichi.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al vancomicinei este de 4-6 ore în cazul pacienților cu funcție renală normală și de 2,2-3 ore la copii. Clearance-ul plasmatic este de aproximativ 0,058 L/kg/or, iar clearance-ul renal este de aproximativ 0,048 L/kg/oră. În primele 24 de ore, aproximativ 80% dintr-o doză administrată de vancomicină este excretată în urină prin filtrare glomerulară. Disfuncția renală întârzie excreția vancomicinei. La pacienții anefrici, timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de 7,5 zile. Având în vedere ototoxicitatea tratamentului adjuvant cu vancomicină, monitorizarea concentrațiilor plasmatice este indicată în astfel de cazuri.

Excreția biliară este nesemnificativă (mai puțin de 5% din doză).

Deși vancomicina nu este eliminată eficient prin hemodializă sau prin dializă peritoneală, au fost raportate cazuri în care clearance-ul vancomicinei a crescut în urma hemoperfuziei și a hemofiltrării.

În urma administrării orale, doar o fracțiune a dozei administrate este recuperată în urină. În schimb concentrații mari de vancomicină se găsesc în materiile fecale (>3100 mg/kg la doze de 2 g/zi).

Linearitate/non-linearitate

Concentrația de vancomicină crește, în general, proporțional cu creșterea dozei. Concentrațiile plasmatice obținute după administrarea de doze multiple sunt asemănătoare cu cele obținute după o doză unică.

Caracteristici la grupuri speciale

Insuficiență renală

Vancomicina se elimină în principal prin filtrare glomerulară. La pacienții cu insuficiență renală, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al vancomicinei este prelungit, iar clearance-ul total este redus. Drept urmare, doza optimă trebuie calculată în conformitate cu recomandările de dozaj din pct. 4.2. Doze și mod de administrare.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica vancomicinei nu este influențată la pacienții cu insuficiență hepatică.

Sarcină:

Pot fi necesare doze semnificativ mărite pentru a atinge concentrații serice terapeutice la pacientele gravide (vezi pct. 4.6).

Pacienți supraponderali

Distribuția de vancomicină poate fi modificată la pacienții supraponderali datorită creșterilor volumului de distribuție, clearance-ului renal și posibilelor modificări în legarea la proteinele plasmatică. În aceste subpopulații a fost măsurată o concentrație serică de vancomicină mai ridicată decât cea preconizată la adulții de sex masculin sănătoși (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

FC-ul vancomicinei indică o variabilitate interindividuală largă la nou-născuții prematuri și la termen. La nou-născuți, în urma administrării intravenoase, volumul de distribuție al vancomicinei variază între 0,38 și 0,97 L/kg, valori similare cu cele înregistrate la adulți, în timp ce clearance-ul variază între 0,63 și 1,4 ml/kg/minut. Timpul de înjumătățire variază între 3,5 și 10 ore și este mai lung decât la adulți, ceea ce reflectă valorile obișnuit mai mici ale clearance-ului la nou-născuți.

La sugari și copii mai în vârstă, volumul de distribuție variază între 0,26-1,05 L/kg în timp ce clearance-ul variază între 0,33-1,87 ml/kg/minut.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea după doze repetate. Sunt disponibile date limitate privind efectele mutagene, nu există indicații privind niciun risc. Nu sunt disponibile studiile de lungă durată la animale cu privire la potențialul carcinogen.

În cadrul studiilor de teratogenitate, în care la șoareci și iepuri s-au administrat doze aproximativ echivalente cu dozele terapeutice recomandate la om, ajustate în funcție de suprafața corporală (mg/m^2), nu au fost observate efecte teratogene directe sau indirecte. Nu sunt disponibile studiile la animale privind utilizarea în perioada perinatală /postnatală și efectele asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu este cazul.

6.2 Incompatibilități

Vancomicină MIP are un pH scăzut. Acest lucru poate provoca instabilitate fizică sau chimică atunci când este amestecat cu alte substanțe. Ca urmare, fiecare soluție cu administrare parenterală trebuie inspectată vizual înainte de utilizare pentru detectarea formării precipitatelor și modificărilor de culoare.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Tratament asociat

În cazul tratamentului asociat cu vancomicină și alte antibiotice/chimioterapeutice, medicamentele trebuie administrate separat.

Amestecurile de soluții de vancomicină și antibiotice beta-lactamice s-au dovedit a fi incompatibile din punct de vedere fizic. Probabilitatea apariției de precipitate crește pe măsura creșterii concentrațiilor de vancomicină.

Între administrările de antibiotice se recomandă spălarea adecvată a liniilor de perfuzare intravenoasă. De asemenea, se recomandă diluarea soluțiilor de vancomicină până la concentrații 5 mg/ml sau mai mici. Vancomicină MIP nu este autorizat pentru administrare sub formă de injecție intravitroasă. S-a observat formarea de precipitate ca urmare a administrării intravitroase de vancomicină și ceftazidim utilizând seringi și ace separate, pentru tratamentul endoftalmitei.

Precipitatele formate în corpul vitros s-au dizolvat complet, dar lent, în decurs de 2 luni, pe parcursul cărora s-a ameliorat și acuitatea vizuală.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Valabilitatea soluției perfuzabile:

Stabilitatea chimică și fizică a soluțiilor perfuzabile a fost dovedită pentru o perioadă de păstrare de 96 de ore la temperaturi de 2-8°C. Din punct de vedere microbiologic soluția perfuzabilă preparată trebuie folosită imediat. În caz contrar răspunderea pentru condițiile durate păstrării revine utilizatorului. De regulă durata de păstrare de 24 de ore la 2-8 °C poate fi depășită numai dacă prepararea soluției s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pulbere pentru soluție perfuzabilă:

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Vancomicină MIP 500 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, de tip I, cu capacitatea de 10 ml, închis cu dop gri din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă metalică prevăzută cu disc din plastic, tip „flip-off”.

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, de tip I, cu capacitatea de 15 ml, închis cu dop gri din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă metalică prevăzută cu disc din plastic, tip „flip-off”.

Cutie 5 flacoane din sticlă incoloră, de tip I, cu capacitatea de 10 ml, închise cu dop gri din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă metalică prevăzută cu disc din plastic, tip „flip-off”.

Cutie 5 flacoane din sticlă incoloră, de tip I, cu capacitatea de 15 ml, închise cu dop gri din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă metalică prevăzută cu disc din plastic, tip „flip-off”.

Vancomicină MIP 1000 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, de tip I, cu capacitatea de 20 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă metalică prevăzută cu disc din plastic, tip „flip-off” cu pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, de tip I, cu capacitatea de 25 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă metalică prevăzută cu disc din plastic, tip „flip-off” cu pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Cutie 5 flacoane din sticlă incoloră, de tip I, cu capacitatea de 20 ml, închise cu dop din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă metalică prevăzută cu disc din plastic, tip „flip-off” cu pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Cutie 5 flacoane din sticlă incoloră, de tip I, cu capacitatea de 25 ml, închise cu dop din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă metalică prevăzută cu disc din plastic, tip „flip-off” cu pulbere pentru soluție perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pulbera trebuie reconstituită și concentratul rezultat trebuie diluat ulterior, înaintea utilizării.

Prepararea concentratului pentru perfuzie

Se dizolvă conținutul flaconului care conține vancomicină 500 mg în 10 ml apă pentru preparate injectabile.

Se dizolvă conținutul flaconului care conține vancomicină 1000 mg în 20 ml apă pentru preparate injectabile.

Un ml soluție reconstituită conține vancomicină 50 mg.

pH=2,5 – 4,5.

Pentru a preveni precipitarea din cauza pH-ului scăzut al soluției de clorhidrat de vancomicină, toate tuburile și cateterele pentru administrare intravenoasă trebuie spălate cu un jet de soluție salină.

Aspectul concentratului pentru soluție perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră, fără particule.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

Prepararea soluției perfuzabile

Vancomicină MIP poate fi diluat cu apă pentru preparate injectabile, soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml sau soluție de glucoză 50 mg/ml.

Flacon conținând vancomicină 500 mg.

Pentru a obține o soluție perfuzabilă cu concentrația de 5 mg/ml se diluează 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă cu 90 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml sau cu 90 ml soluție de glucoză 50 mg/ml și se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă.

Flacon conținând vancomicină 1000 mg:

Pentru a obține o soluție perfuzabilă cu concentrația de 5 mg/ml se diluează 20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă cu 180 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml sau cu 180 ml soluție de glucoză 50 mg/ml și se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă.

Aspectul soluției perfuzabile

Înainte de administrare, soluția trebuie inspectată vizual în vederea identificării prezenței de particule și a modificărilor de culoare.

Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede și fără particule.

Concentrația soluție perfuzabile de vancomicină nu trebuie să depășească 5 mg/ml. Doza dorită trebuie administrată lent prin perfuzie intravenoasă, cu un ritm care nu depășește 10 mg/minut, timp de cel puțin 60 minute sau mai mult.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

Exemplu: pentru obținerea unei doze de 20 mg/kg pentru un copil (10 kg) este necesară o cantitate de vancomicină 200 mg, echivalentă cu 40 ml soluție perfuzabilă.

Rata perfuziei nu trebuie să depășească în nici o circumstanță 10 mg/min.

Instrucțiunile de manipulare sunt incluse în ambalaj.

Prepararea soluției orale:

Conținutul unui flacon de 500 mg se dizolvă în circa 10 ml apă. Conținutul unui flacon de 1000 mg se dizolvă în circa 20 ml apă. Agitați flaconul până la dizolvarea completă a pulberii și obținerea unei soluții clare. Doza necesară (250 mg la fiecare 6 ore pentru adulți respectiv 40 mg/kg în 3-4 prize zilnic la copii) poate fi dată pacientului să bea sau administrată printr-o sondă gastrică. Se pot adăuga corective pentru îmbunătățirea gustului.

Eliminare

Flacoanele sunt numai de unică folosință. Medicamentul neutilizat trebuie aruncat.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MIP PHARMA GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13302/2020/01-02-03-04
13303/2020/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2015
Data reînnoirii autorizației: Iunie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.