

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vancomicină Rompharm 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține clorhidrat de vancomicină 1000 mg echivalent la 1000000 UI vancomicină.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere sterilă, de culoare albă până la brun deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vancomicina Rompharm 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

Vancomicina este, de asemenea, 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.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Acest medicament este pentru administrare intravenoasă doar după reconstituire și diluare.

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 la fiecare 8 până la 12 ore (a nu se depăși 2 g pe doză). La pacienții grav bolnavi, poate fi utilizată o doză de încărcare de 25-30 mg/kg 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 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 neonatolog. 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)].

Profilaxia perioperativă 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 datorate unui dispozitiv prostetic articular trebuie luate în considerare cicluri mai lungi de tratament oral de supresie cu antibiotice adecvate.

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Reducerea dozelor de întreținere poate fi necesară ca urmare a diminuării funcției renale legată de înaintarea în vârstă.

Insuficiență renală

La pacienții adulți, adolescenți și copii cu insuficiență renală, trebuie să se ia în considerare mai degrabă începerea tratamentului cu o doză inițială controlată prin măsurarea nivelurilor serice minime de vancomicină, decât administrarea dozei după o schemă fixă, mai ales la pacienții cu insuficiență renală severă sau la cei care sunt supuși terapiei de substituție renală (TSR), din cauza numeroșilor factori variabili care pot afecta concentrațiile plasmatice ale vancomicinei 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 care pot 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 de substituție renală continuă (TSRC) crește clearance-ul vancomicinei și, în general, necesită doze de substituție (de obicei după ședința de hemodializă în cazul hemodializei intermitente).

Adulți

Ajustările dozei la pacienții adulți ar putea fi bazate pe rata de filtrare glomerulară estimată (eRFG) calculată cu următoarea formulă:

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

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

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

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 (eRFG) prin formula Schwartz revizuită:

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

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

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.

| RFG (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 | Redozare bazată pe concentrațiile plasmatiche* |
| Hemodializă intermitentă | | |
| Dializă peritoneală | | |
| Terapie de substituție renală continuă | 15 mg/kg | Redozare bazată pe concentrațiile plasmatiche* |

*Intervalul de timp al administrării și cantitatea dozelor ulterioare, depind în mare măsură de modalitatea TSR și trebuie să se bazeze pe concentrațiile plasmatiche ale vancomicinei obținute anterior administrării și pe funcția renală reziduală. În funcție de situația clinică, ar putea fi luată în considerare amânarea următoarei doze în așteptarea rezultatelor concentrațiilor plasmatiche ale vancomicinei.

Insuficiență hepatică

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

Sarcină

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

Pacienți obezi

La pacienții obezi, doza inițială trebuie adaptată individual în funcție de greutatea corporală totală la fel ca în cazul pacienților normoponderali.

Monitorizarea concentrațiilor plasmaticice ale vancomicinei

Frecvența monitorizării terapeutice (FMT) a medicamentului trebuie individualizată în funcție de situația clinică și de 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 plasmatică a vancomicinei trebuie monitorizată în a doua zi de tratament, imediat înaintea administrării următoarei doze.

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

Concentrația plasmatică terapeutică minimă a vancomicinei trebuie să fie în mod obișnuit de 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 (monitorizarea terapeutică a medicamentului) (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Acest medicament este doar pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

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 trebuie administrată doar ca perfuzie intravenoasă lentă cu durata de cel puțin o oră sau cu o viteză maximă de 10 mg/minut (dacă acesta este mai mare) care este diluată suficient (cel puțin 100 ml pentru 500 mg sau cel puțin 200 ml pentru 1000 mg) (vezi pct. 4.4).

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 un clearance instabil al vancomicinei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții menționați la punctul 6.1. Vancomicina nu trebuie 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 cărora li se administrează 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 microorganismele Gram-pozitive. Nu este adecvată pentru utilizare ca agent unic pentru tratamentul anumitor tipuri de infecții, cu excepția cazului în care microorganismul patogen este deja dovedit și cunoscut a fi sensibil sau există indicații clare că cel mai probabil microorganismul patogen (agenții patogeni) este potrivit tratamentului cu vancomicină.

Utilizarea rațională a vancomicinei trebuie să aibă în vedere spectrul de acțiune antimicrobian, profilul de siguranță și caracterul adecvat al tratamentului antibacterian standard în scopul tratării individuale a pacientului.

Ototoxicitate

Ototoxicitatea, care poate fi tranzitorie sau permanentă (vezi pct. 4.8), a fost raportată la pacienții care au prezentat anterior surditate, care au primit doze intravenoase prea mari sau cărora le este administrată concomitent o altă substanță activă ototoxică, precum o aminoglicozidă. Vancomicina trebuie evitată, de asemenea, la pacienții cu hipoacuzie anterioară. Surditatea poate fi precedată de tinitus. Experiența cu alte antibiotice sugerează că surditatea poate evolua, chiar în condițiile întreruperii tratamentului. Pentru reducerea riscului de ototoxicitate, concentrațiile plasmatice trebuie determinate periodic și se recomandă testarea periodică a funcției auditive.

Vârstnicii sunt, în mod special, susceptibili la leziuni auditive. Monitorizarea funcției vestibulare și auditive la vârstnici trebuie efectuată în timpul și după încheierea tratamentului. Utilizarea concomitentă sau secvențială a altor substanțe ototoxice trebuie evitată.

Reacții asociate administrării perfuziei

Administrarea rapidă în bolus (în decurs de câteva minute) poate fi asociată cu hipotensiune arterială severă (inclusiv șoc și, în cazuri rare, stop cardiac), reacții de tipul celor asociate histaminelor și erupții cutanate maculopapulare sau eritematoase („sindromul omului roșu” sau „sindromul gâtului roșu”). Vancomicina trebuie perfuzată lent, într-o soluție diluată (2,5-5,0 mg/ml) cu o viteză de cel mult 10 mg/min și timp de nu mai puțin de 60 de minute, pentru a evita reacțiile care apar la perfuzarea rapidă. Oprirea perfuziei are ca rezultat, în mod obișnuit, 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 a medicamentelor anestezice (vezi pct. 4.5). Aceste reacții pot fi reduse prin administrarea vancomicinei în perfuzie cu durata de cel puțin 60 minute, înainte de inducerea anesteziei.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliza epidermică toxică (NET), reacția indusă medicamentos însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (RMESS) și pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA), care ar putea pune viața în pericol sau

ar putea fi letale, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu vancomicină (vezi pct. 4.8). Majoritatea acestor reacții au apărut în câteva zile și până la opt săptămâni de la începerea tratamentului cu vancomicină.

La momentul prescrierii, pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele reacțiilor cutanate și trebuie monitorizați îndeaproape. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea de vancomicină trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat RACS la utilizarea de vancomicină, tratamentul cu vancomicină nu trebuie reluat la acest pacient în niciun moment.

Reacții care apar la locul de administrare

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

Eficacitatea și siguranța vancomicinei nu au fost stabilite pentru căile de administrare intratecală, intralombară și intraventriculară.

Nefrotoxicitate

Vancomicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență renală, incluzând anurie, deoarece posibilitatea de a dezvolta efecte toxice este mult mai mare în prezența concentrațiilor mari menținute o perioadă îndelungată în sânge. Riscul de toxicitate este crescut de concentrațiile plasmatică crescute sau în cazul tratamentului de lungă durată.

Monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatică de vancomicină este indicată în cazul tratamentului cu doze mari și a utilizării de lungă durată, mai ales la pacienții cu insuficiență renală sau deficiențe de auz, precum și în cazul administrării concomitente cu medicamente nefrotoxice, respectiv ototoxice (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Tulburări oculare

Vancomicina nu este autorizată pentru administrare intracamerală sau intravitreală, inclusiv în profilaxia endoftalmitei.

Vasculite retiniene ocluzive hemoragice (VROH), inclusiv pierderea permanentă a vederii, au fost observate în cazuri individuale după administrarea vancomicinei pe cale intracamerală sau intravitreală, în timpul sau după intervenția chirurgicală de cataractă.

Copii și adolescenți

Recomandările curente de dozare intravenoasă pentru copii și adolescenți, mai ales pentru copii cu vârsta sub 12 ani, pot duce la concentrații plasmatică 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 mod general.

Vancomicina trebuie utilizată cu deosebită precauție la nou-născuții prematuri și sugarii mici, din cauza imaturității funcției renale a acestora și a creșterii posibile a concentrației plasmatică a vancomicinei. Astfel, concentrațiile plasmatică de vancomicină trebuie monitorizate cu atenție la această grupă de pacienți. Administrarea concomitentă de vancomicină și substanțe anestezice la copii a fost asociată cu eritem și înroșire similară celei asociate cu histaminele. În mod similar, utilizarea concomitentă cu substanțe nefrotoxice, cum ar fi antibioticele aminoglicozidice, AINS (de exemplu, ibuprofen administrat pentru închiderea canalului arterial al nou-născutului) sau amfotericină B este asociată cu un risc crescut de nefrotoxicitate (vezi pct. 4.5) și, în consecință, este indicată o monitorizare frecventă a concentrației plasmatică de vancomicină și a funcției renale.

Utilizarea la vârstnici

Scăderea fiziologică a ratei filtrării glomerulare odată cu înaintarea în vârstă poate determina concentrații serice crescute de vancomicină dacă doza nu este ajustată (vezi pct. 4.2).

Interacțiuni ale medicamentului cu anestezice

Deprimarea funcției miocardului indusă de anestezice poate fi accentuată de vancomicină. În timpul

anesteziei, dozele trebuie diluate corespunzător și administrate lent, 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 enterocolitei pseudomembranoase care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.8). Nu trebuie administrate medicamente antidiareice.

Suprainfecție

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă de vancomicină și aneșezice a fost asociată cu apariția de eritem, eritem similar celui asociat histaminelor și reacții anafilactice (vezi pct. 4.4).

S-a raportat că incidența evenimentelor asociate administrării perfuziei crește atunci când vancomicina este administrată concomitent cu aneșezice. Pentru a evita reacțiile adverse asociate perfuziei, vancomicina trebuie administrată cu cel puțin 60 de minute înainte de inducerea aneșeziei. Atunci când este administrată în timpul aneșeziei, dozele trebuie diluate la 5 mg/ml sau mai mici și administrate lent, cu monitorizare cardiacă atentă. Modificările de poziție trebuie amânate până la terminarea perfuzării, pentru a permite ajustarea posturală.

Administrarea concomitentă sau secvențială de vancomicină în asociere cu alte medicamente potențial oto- sau nefrotoxice, cum sunt amfotericina B, aminoglicozide, bacitracina, polimixina B, colistina, viomicina, cisplatin, piperacilina/tazobactam, diuretice de ansă și AINS poate crește toxicitatea vancomicinei și dacă acestea trebuie administrate, administrarea se va face cu precauție și monitorizare atentă (vezi pct. 4.4).

Asocierea de vancomicină cu antibiotice aminoglicozidice are un efect sinergic împotriva multor tulpini de *Staphylococcus aureus*, streptococi de grup D non-enterococi, enterococi și streptococi din grupa *Viridans*.

Asocierea de vancomicină cu rifampicină are un efect sinergic asupra tulpinilor de *Staphylococcus epidermidis*.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile toxicologice efectuate la șobolani, administrând doze de 5 ori mai mari decât la om și la iepuri, administrând doze de 3 ori mai mari decât la om, nu au evidențiat nicio dovadă de afectare a fătului din cauza vancomicinei. Într-un studiu clinic controlat, potențialele efecte ototoxice și nefrotoxice ale clorhidratului de vancomicină la făt au fost evaluate atunci când medicamentul a fost administrat femeilor gravide pentru infecții stafilococice grave care complică abuzul de medicamente cu administrare intravenoasă. Clorhidratul de vancomicină a fost găsit în sângele cordonului ombilical. Nu a fost observată hipoacuzie neurosenzorială sau nefrotoxicitate atribuită vancomicinei. Un făt, a cărui mamă i s-a administrat vancomicină în al treilea trimestru, a suferit o hipoacuzie de transmisie care nu era atribuită vancomicinei. Deoarece vancomicina a fost administrată numai în al doilea și al treilea trimestru, nu se știe dacă aceasta afectează fătul. Vancomicina trebuie administrată în sarcină numai dacă este absolut necesar, iar concentrația plasmatică a acesteia trebuie monitorizată cu atenție pentru a reduce riscul de toxicitate asupra fătului. S-a raportat, însă, că pacientele gravide pot necesita doze semnificativ crescute de vancomicină pentru a atinge concentrații terapeutice în sânge.

Alăptarea

Clorhidratul de vancomicină este excretat în laptele matern uman. Se recomandă precauție când se administrează vancomicină mamelor care alăptează. Este puțin probabil ca un sugar să absoarbă o cantitate semnificativă de vancomicină din tractul gastrointestinal.

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

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliza epidermică toxică (NET), reacția indusă medicamentos însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (RMESS) și pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA), au fost raportate în asociere cu tratamentul cu vancomicină (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

Reacțiile adverse sunt definite utilizând convenția MedDRA pe aparate, sisteme și organe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| Clase de aparate, sisteme și organe | |
|---|---|
| Frecvență | Reacția adversă |
| Tulburări hematologice și limfatice | |
| Rare | Neutropenie reversibilă ¹ , agranulocitoză, eozinofilie, trombocitopenie, pancitopenie |
| Tulburări ale sistemului imunitar | |
| Rare | Reacții de hipersensibilitate, reacții anafilactice ² |
| Tulburări acustice și vestibulare | |
| Mai puțin frecvente | Pierdere tranzitorie sau permanentă a auzului ⁴ |
| Rare | Vertij, tinitus ³ , amețelă |
| Tulburări cardiace | |
| Foarte rare | Stop cardiac |
| Tulburări vasculare | |
| Frecvente | Hipotensiune arterială |
| 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, necroliză epidermică toxică (NET), dermatoză buloasă cu Ig A liniară |
| Cu frecvență necunoscută | Eozinofilia și simptome sistemice (sindromul RMESS), 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 | Flebite, înroșire a părții superioare a corpului și a feței |
| Rare | Febră indusă de medicament, frisoane, dureri și spasme ale mușchilor pieptului și spatelui |

Descrierea reacțiilor adverse selectate:

¹Neutropenia reversibilă apare de obicei la o săptămână de la începerea administrării intravenoase a tratamentului sau după o doză totală mai mare de 25 mg.

²În timpul sau la scurt timp după perfuzarea rapidă pot apărea reacții anafilactice/anafilactoidice, inclusiv respirație șuierătoare. Reacțiile se estompează atunci când se întrerupe administrarea, în general, după 20 de minute până la 2 ore. Vancomicina trebuie administrată în perfuzie lentă (vezi pct. 4.2 și 4.4). Necroza poate apărea după injectarea intramusculară.

³Tinitusul, care e posibil să preceadă pierderea auzului, trebuie privit ca o indicație de a se întrerupe tratamentul.

⁴Ototoxicitatea 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.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță este, în general, același în rândul pacienților adulți, adolescenți și copii. 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 direct la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Se recomandă terapie de susținere, cu menținerea filtrării glomerulare.

Vancomicina este slab eliminată din sânge prin hemodializă sau dializă peritoneală. Hemoperfuzia cu rășină amberlită XAD-4 a fost raportată a avea beneficii limitate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene glicopeptidice. Cod ATC: J01XA01 pentru administrare intravenoasă.

Mecanism de acțiune

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

peretelui celular. Medicamentul este slab bactericid pentru microorganismele aflate în faza de multiplicare. În plus, acesta afectează permeabilitatea membranei celulelor bacteriene și sinteza ARN-ului.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Vancomicina prezintă activitate independentă de concentrație, cu aria de sub curba concentrației (ASC) raportată la concentrația minimă inhibitorie (CMI) a microorganismului țintă ca parametru predictiv primar pentru eficacitate. Pe baza datelor obținute *in vitro*, a celor obținute din studiile efectuate la animale și a datelor la om limitate, 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 $CMI \geq 1,0$ mg/l, este necesară administrarea de doze la limita superioară a valorilor normale și obținerea de concentrații plasmatiche minime crescute (15-20 mg/l) (vezi pct. 4.2).

Mecanism de rezistență

Rezistența dobândită la glicopeptide este cel mai frecvent întâlnită la enterococi și se bazează pe dobândirea mai multor complexe de gene *van* care modifică molecula țintă D-alanil-D-alanină la D-alanil-D-lactat sau D-alanil-D-serină, care leagă slab vancomicina. În anumite țări, se observă creșterea numărului de cazuri de rezistență în special în cazul enterococilor; sunt în mod special îngrijorătoare tulpinile multi-rezistente de *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, heterogenă. Totodată au fost raportate cazuri de tulpini de *Staphylococcus* rezistente la metilicilină (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 cu antibiotice aminoglicozidice are un efect sinergic împotriva multor tulpini de *Staphylococcus aureus*, streptococi de grup D non-enterococi, enterococi și streptococi din grupul *Viridans*. Asocierea de vancomicină și o cefalosporină are un efect sinergic asupra anumitor tulpini de *Staphylococcus epidermidis* rezistente la oxacilină, iar asocierea vancomicinei cu rifampicina 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.

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și cu timpul pentru speciile selectate și sunt necesare informații locale privind rezistența, în special pentru tratarea infecțiilor severe. Dacă este necesar, se va cere sfatul specialiștilor atunci când prevalența locală a rezistenței face ca utilitatea medicamentului, cel puțin în unele tipuri de infecții, să fie îndoielnică. 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 frecvent sensibile |
| Gram pozitiv: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la meticilină Stafilococ coagulazo-negativ <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp. |
| Specii anaerobe: <i>Clostridium</i> spp. cu excepția <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. |
| Specii pentru care rezistența dobândită poate constitui o problemă: <i>Enterococcus faecium</i> |
| Specii cu rezistență dobândită: |
| Toate bacteriile Gram-negativ |
| Specii aerobe Gram-pozitiv <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Heterofermentative Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp. |
| Specii anaerobe <i>Clostridium innocuum</i> |
| 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 terminarea perfuziei. Concentrațiile plasmatice obținute după administrarea de doze multiple sunt asemănătoare cu cele obținute după o doză unică.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 60 l/1,73 m² suprafață corp. La concentrații plasmatice de vancomicină de 10 mg/l până la 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 numai într-o mică măsură bariera hematoencefalică.

Metabolizare

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 prin 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/oră, 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 vancomicinei, monitorizarea concentrațiilor plasmatică 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.

Liniaritate/non-liniaritate

Concentrația de vancomicină crește, în general, proporțional cu creșterea dozei. Concentrațiile plasmatică 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 vancomicinei poate fi modificată la pacienții supraponderali datorită creșterilor volumului de distribuție, a clearance-ului renal și posibilelor modificări în legarea de proteinele plasmatică. În aceste subpopulații a fost măsurată o concentrație serică de vancomicină mai ridicată decât cea preconizată la adulți sănătoși de sex masculin (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica vancomicinei indică o variabilitate interindividuală largă la nou-născuții prematuri și la nou-născuții 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

Chiar dacă nu sunt disponibile studii de lungă durată la animale cu privire la potențialul carcinogen, nu au fost evidențiate efecte potențial mutagene ale vancomicinei în testele standard de laborator. Nu sunt disponibile studii la animale privind efectele asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fără excipienți.

6.2 Incompatibilități

Soluția de vancomicină are un pH scăzut care poate provoca instabilitate fizică sau chimică atunci când este amestecată cu alte substanțe. Amestecarea cu soluții alcaline trebuie evitată.

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 de 5 mg/ml sau mai mici.

Chiar dacă administrarea sub formă de injecție intravitroasă nu este aprobată, s-a observat formarea de precipitate ca urmare a administrării intravitroase de vancomicină și ceftazidimă, 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

Perioada de valabilitate pentru pulberea pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă ambalată pentru vânzare:
2 ani

Perioada de valabilitate pentru concentratul reconstituit și soluțiile diluate:
Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării pentru concentratul reconstituit și soluția diluată a fost demonstrată timp de 24 ore, la temperaturi cuprinse între 2°C-8°C.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire/diluare exclude riscul contaminării microbiene, soluțiile reconstituite și diluate trebuie utilizate imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada totală și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă ambalată pentru vânzare:
A se păstra la temperaturi sub 25°C.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă, tip I, închis cu un dop gri din cauciuc bromobutelic și sigilat cu capac din aluminiu cu disc alb din plastic, tip „flip-off”.

Cutie conținând un flacon de Vancomicină Rompharm 1000 mg și un prospect.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Flacoanele sunt numai pentru o singură utilizare. Medicamentul neutilizat trebuie eliminat. Pulberea trebuie reconstituită și concentratul rezultat trebuie diluat înaintea utilizării.

Prepararea soluției reconstituite

La momentul utilizării, adăugați 20 ml apă pentru preparate injectabile în flacon. După reconstituire în acest mod se va obține o soluție cu concentrația 50 mg/ml. După reconstituire cu apă, se formează o soluție limpede.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit vezi pct. 6.3 „Perioada de valabilitate”.

DILUAREA ULTERIOARĂ ESTE NECESARĂ. Citiți instrucțiunile de mai jos:

Perfuzia intermitentă reprezintă metoda de administrare de preferat. Soluțiile reconstituite conținând 1 g de clorhidrat de vancomicină trebuie diluate cu cel puțin 200 ml Clorură de sodiu 0,9% soluție perfuzabilă sau Glucoză 5% soluție perfuzabilă. Doza dorită trebuie administrată lent prin perfuzare intravenoasă timp de cel puțin 60 minute. Dacă este administrată pe o perioadă mai scurtă de timp sau în concentrații mai mari, există posibilitatea de a induce hipotensiune arterială marcată și tromboflebită. Administrarea rapidă poate, de asemenea, să producă înroșirea feței și o iritație trecătoare pe gât și umeri.

Perfuzia continuă (trebuie utilizată numai atunci când perfuzia intermitentă nu este posibilă). Unul până la 2 flacoane (1-2 g) pot fi adăugate într-un volum suficient de mare de Clorură de sodiu 0,9% soluție perfuzabilă sau Glucoză 5% soluție perfuzabilă pentru a permite dozei zilnice dorite să fie administrată lent, prin perfuzie intravenoasă pe parcursul a 24 ore.

Concentrații mai mari de 5 mg/ml nu sunt recomandate. În cazul pacienților care au nevoie de restricționarea aportului de lichide, poate fi folosită o concentrație de până la 10 mg/ml (vezi pct. 4.2).

Fiecare doză trebuie administrată cu o viteză de perfuzare de cel mult 10 mg/min.

După reconstituire și diluare cu Clorură de sodiu 0,9% perfuzie intravenoasă sau cu Glucoză 5% perfuzie intravenoasă, osmolalitatea soluției reconstituite și diluate este de aproximativ 270 mOsm/kg și pH-ul între 2,5 și 4,5.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului diluat, vezi pct. 6.3 „Perioada de valabilitate”. Înainte de administrare, soluțiile reconstituite și diluate trebuie inspectate vizual pentru a detecta particule și modificări de culoare. Trebuie utilizată numai soluția limpede și incoloră până la galben pal, fără particule.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu ghidurile locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13671/2021/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023