

Винаги или най-често резистентни: почти всички грам-негативни бактерии, като *Enterobacteriaceae*, *Mycobacteria*, *Bacteroides* и гъби.

В някои страни с повишена резистентност се наблюдават главно *Enterococcus faecium*. Особено застрашаващи са мулти-резистентните щамове на *Enterococcus faecium*.

Частична кръстосана резистентност е възможна с teicoplanin.

Интравенозна инфузия

Парантералното приложение е ограничено за тежки инфекции, предизвикани от микроорганизми, резистентни на други антибиотици, както и за пациенти, алергични към β-лактамни антибиотици

- ендокардити
- инфекции на костите (остеит и остеомиелит) и ставите
- пневмония
- септицемия, сепсис
- инфекции на меките тъкани.

За периперативна профилактика в случай на висок риск от инфекция от грам-позитивни микроорганизми при хирургическа интервенция на кардиоваскуларната система, костите и ставите.

Перорално приложение

Vancomycin може да се разтвори и приеме перорално за лечение на доказани интестинални възпаления:

- провокиран от антибиотично лечение псевдомембранозен ентероколит (предизвикан от *Clostridium difficile*)
- ентероколит, причинен от Staphylococci

Парантерално приложеният vancomycin не е ефикасен в тези случаи.

4.2. Дозирание и начин на приложение

Ако не е предписано друго, се препоръчва следната дозировка:

Интравенозна инфузия

Пациенти с нормална бъбречна функция.

- Деца над 12-годишна възраст и възрастни
Обичайната интравенозна доза е 500 mg на всеки 6 часа или 1 g на всеки 12 часа.

- Пациенти в напреднала възраст

Обичайното намаляване на нивото на гломерулната филтрация при индивиди в напреднала възраст може да предизвика повишаване на серумната концентрация на vancomycin, ако дозата не е съобразена с това (вж. таблицата за дозирование в случай на нарушена бъбречна функция).

- Деца под 12-годишна възраст

Обичайната интравенозна дневна доза е 40 mg/kg телесно тегло, най-често разделена на 4 единични дози или 10 mg/kg телесно тегло на всеки 6 часа.

- Кърмачета и новородени -

За малки кърмачета и новородени дозата може да бъде по-ниска. Препоръчва се начална доза от 15 mg/kg телесно тегло и поддържаща доза от 10 mg/kg телесно тегло на всеки 12



часа до едноседмична възраст на новороденото и след това на всеки 8 часа при възраст до един месец. Необходимо е проследяване на серумното ниво.

Периоперативна профилактика

Препоръчвана доза: Възрастните получават 1 g vancomycin интравенозно преди хирургичната интервенция (при започване на анестезията) и в зависимост от продължителността и вида на операцията едно или няколко постоперативни приложения на 1 g vancomycin интравенозно.

Децата получават 20 mg vancomycin на kg телесно тегло на същите интервали.

Пациенти с нарушена бъбречна функция

При пациенти с нарушена бъбречна функция, дозата трябва да бъде адаптирана към скоростта на екскреция. За тази цел проследяването на серумната концентрация на vancomycin може да бъде полезно, особено при тежко болни пациенти с нестабилна бъбречна функция.

При повечето от пациентите с нарушена бъбречна функция може да се използва следната таблица. Креатининовият клирънс може да бъде определен или приблизително изчислен. Общата дневна доза от vancomycin (в mg) е около 15 пъти скоростта на гломерулната филтрация (в ml/min).

Началната доза трябва да бъде не по-малка от 15 mg/kg телесно тегло.

Таблица за дозиране при възрастни с нарушена бъбречна функция. (съгласно Moellering et al., Ann. Intern. Med. (1981); 94:343)

Креатининов клирънс [ml/min]	поддържаща доза vancomycin [% от началната доза]
повече от 100	100
90	90
80	80
70	70
60	60
50	50
40	40
30	30
20	20
10	10

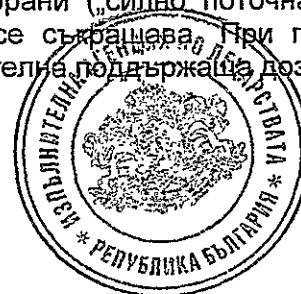
Таблицата е неприложима при пациенти с анурия (практически с липса на бъбречна функция). Тези пациенти трябва да получават доза от 15 mg/kg телесно тегло до постигане на терапевтична серумна концентрация. Поддържащата доза 1,9 mg/kg телесно тегло на всеки 24 часа. С оглед облекчаване на процедурата, възрастни пациенти с тежко увредена бъбречна функция може да получават поддържаща доза 250 - 1000 mg на интервали от няколко дни, вместо дневна доза.

Дозиране в случай на хемодиализа

При пациенти без бъбречна функция, подложени на редовна хемодиализа, е възможна следната дозировка:

Насищаща доза 1000 mg, поддържаща доза 1000 mg всеки 7 - 10 дни.

Ако за хемодиализа се използват полисулфонови мембрани („сипно поточна диализа“), времето на елиминационен полуживот на vancomycin се съкращава. При пациенти на редовна хемодиализа може да бъде необходима допълнителна поддържаща доза.



Ако е известно само нивото на серумния креатинин, креатининовият клирънс може да се изчисли съгласно следната формула:

Мъже:

$$Cl_{Cr} = \frac{\text{телесно тегло в (kg)} \times (140 \text{ минус възрастта в години})}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/100ml)}}$$

или

$$Cl_{Cr} = \frac{\text{телесно тегло в (kg)} \times (140 \text{ минус възрастта в години})}{0.814 \times \text{серумен креатинин (}\mu\text{mol/l)}}$$

Жени: 0,85 x от нивото, изчислено за мъже

Серумният креатининов клирънс може да бъде представителен при стабилно състояние на бъбречната функция. Приблизително изчисленото ниво е обичайно по-високо, околното актуалния креатининов клирънс, при следните групи пациенти:

Пациенти с намалена бъбречна функция (като шок, тежка сърдечна недостатъчност или олигурия), пациенти със затлъстяване или пациенти с чернодробни заболявания, отток или асцид; екстремно отслабнали, недохранени или имобилизирани пациенти. Всеки път, когато е възможно креатининовият клирънс трябва да се определя директно.

Само за перорално приложение

Възрастни с ентероколит обичайно приемат 500 mg - 2 g vancomycin дневно, разделен на 3 или 4 дози. Децата приемат 40 mg/kg телесно тегло дневно разделен на 3 до 4 дози. Общата дневна доза от 2 g не трябва да бъде превишавана.

Начин на приложение

Интравенозна инфузия:

Парантерално vancomycin може да бъде приложен само като бавна интравенозна инфузия (не повече от 10 mg/min; единична доза – максимум 600 mg, за минимум 60 min) която е достатъчно разрежена (най-малко 100 ml за 500 mg или най-малко 200 ml за 1 g).

Пациенти, при които обемът на влетите течности трябва да бъде ограничен, също могат да получат разтвор от 500 mg/50 ml или 1 g /100 ml. При тази висока концентрация рискът от свързаните с инфузията нежелани лекарствени реакции може да бъде повишен.

Приготвяне на разтвор:

Преди употреба лекарството се разтваря с вода за инжекции. Необходимо е допълнително разтваряне съгласно инструкциите, дадени по-долу. Приготвеният разтвор трябва да бъде допълнително разтворен със съвместими разтвори. В инфузионния разтвор концентрацията на vancomycin не трябва да превишава 2,5 – 5 mg/ml.

Съдържанието на един флакон Vancomycin-MIP 500 mg се разтваря в 10 ml вода за инжекции и допълнително се разрежда с други разтвори за инфузия до 100 – 200 ml. Съдържанието на един флакон Vancomycin-MIP 1000 mg се разтваря в 20 ml вода за инжекции и допълнително се разтваря в други разтвори за инфузии до 200 - 400 ml.

Перорално приложение:

Съдържанието на един флакон Vancomycin-MIP 500 mg се разтваря в 10 ml вода, съдържанието на един флакон Vancomycin-MIP 1000 mg се разтваря в 20 ml вода. Част от дозата (например, 2.5 ml = 125 mg vancomycin) може да бъде отделена, допълнително разрежена и дадена на пациента за пиене или приложена посредством стомашна сонда. Може да бъде добавен коректор на вкуса.

Продължителност на лечение



Продължителността на лечението зависи от продължителността на инфекцията, както и от клиничния и бактериологичния прогрес. В случай на ентероколит vancomycin трябва да се приема перорално за 7 - 10 дни.

4.3. Противопоказания

Vancomycin не трябва да се прилага при случаите на известна свръхчувствителност към лекарственото вещество. В случай на анурия или нарушение на кохлеарния апарат vancomycin трябва да се инфузира само при витални индикации.

За приложение по време на бременност и кърмене, вж. т. 4.6.

4.4. Специални предупреждения и специални препоръки за употреба

В случай на тежка и продължителна диария възможността за псевдомембранозен ентероколит, който може да бъде животозастрашаващ, трябва да се има предвид. Поради това прекъсване на терапията с Vancomycin-MIP 500 mg /1000 mg трябва да бъде обсъдена в тези случаи в зависимост от индикациите и ако е необходимо, да се започнат незабавно подходящи терапевтични мероприятия (например, приемането на специални антибиотици/химиотерапевтици с клинично доказана ефикасност). Лекарства, потискащи перисталтиката са противопоказани.

В случаите на остри тежки реакции на свръхчувствителност (например, анафилаксия) прилагането на Vancomycin-MIP 500 mg /1000 mg трябва да бъде прекратено незабавно и спешно да се започнат подходящи мероприятия (например антихистамини, кортикостероиди и ако е необходимо - изкуствено дишане).

При пациенти с нарушена бъбречна функция, терапията трябва да се следи внимателно.

Терапевтичните кръвни нива на vancomycin трябва да бъдат между 30 и 40 mg/l един час след края на инфузията. Минималното ниво (непосредствено преди следващото приложение) трябва да бъде между 5 и 10 mg/l. Редовен контрол на серумното ниво е показано в случаите на продължителен лечебен период, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция или нарушен слух, както и в случаите на едновременно приложение с ото- или нефротоксични субстанции. При пациенти с нарушен слух или пациенти, получаващи едновременно ототоксични лекарства или имащи нарушена бъбречна функция, е необходимо редовно следене на слуховата функция.

Ако vancomycin се прилага за дълъг период от време или заедно с други лекарства, водещи до неутропения, кръвната картина трябва да се контролира редовно

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Vancomycin / други потенциално нефро- или ототоксични лекарства

Едновременното или последователно приложение на vancomycin и други потенциално ото- или нефротоксични лекарства може да повиши ото- или нефротоксичността. Особено в случаите на съвместно прилагане на аминокликозидни антибиотици, е необходим внимателен контрол. В тези случаи максималната доза на vancomycin трябва да бъде ограничена до 500 mg на всеки 8 часа.

Vancomycin / анестетици

Докладвано е, че честотата на нежелани лекарствени реакции (като хипотензия, обриви, еритема, уртикария или сърбеж) вж. също т. 4.8], вероятно свързани с инфузията на vancomycin, се повишава, когато vancomycin се прилага едновременно с наркотици.

Vancomycin / мускулни релаксанти



Ако vancomycin се прилага по време или незабавно след хирургична операция, ефектът (нервно-мускулен блок) от едновременно приложените мускулни релаксанти (например, succinylcholin) може да бъде по-интензивен или удължен.

Внимание:

При пациенти с чревни инфекции клинично значимо серумно ниво може да бъде достигнато също след перорално приложение на vancomycin, особено ако бъбречната им функция е нарушена в този момент. Тогава нежелани реакции, подобни на тези, наблюдавани след парентерално приложение, са възможни.

4.6. Бременност и кърмене

Няма достатъчно опит при лечение с vancomycin по време на бременност и кърмене. Поради това, Vancomycin-MIP 500 mg/1000 mg трябва да се прилага по време на бременност и кърмене само след внимателна преценка на съотношението риск/полза.

Изследванията при животни не са показали данни за възникване на малформации.

Vancomycin преминава в майчиното мляко, поради което трябва да се използва в периода на кърмене, само ако другите антибиотици са били без успех. При кърмачето може да настъпи нарушение на чревната флора с диария, колонизация с гъбички и сенсибилизация.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vancomycin-MIP 500 mg/1000 mg няма или има незначително въздействие върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Реакции след интравенозно приложение (вж. също реакции на свръхчувствителност)

По време или непосредствено след първата инфузия на vancomycin може да настъпят анафилактични реакции, включващи остра хипотензия, диспнея, уртикария или сърбеж. Допълнително може да се наблюдават зачервяване на горната част на тялото ("червен врат" или "синдромът на червения човек") болки и спазми в гърдите или мускулите на гърба. Тези реакции обикновено отшумяват за 20 минути до няколко часа след прекратяване на инфузията. Ефектите настъпват по-рядко в случаите на бавно инфузиране, поради което трябва да е сигурно, че vancomycin е разреден достатъчно и се инфузира за достатъчно дълъг период от време (вж. т. 4.2).

Ако vancomycin се инжектира бързо, например за няколко минути, може да настъпи остра хипотензия, включително шок и много рядко ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$), сърдечен арест.

Въздействие върху бъбреците

При пациенти, получаващи висока доза vancomycin или лекувани едновременно с аминокликозидни антибиотици, или такива с вече нарушена бъбречна функция, сравнително често ($\geq 1\%$ - $< 10\%$) се наблюдава бъбречно засягане, проявяващо се главно с повишаване серумната концентрация на уреята и креатинина. Много рядко ($< 0,01\%$) може да се наблюдава възпаление на бъбреците (интерстициален нефрит) и/или остра бъбречна недостатъчност. Най-често след прекратяване на лечението с vancomycin, състоянието се нормализира. Особено при пациенти с нарушена бъбречна функция или при едновременното приложение на аминокликозидни антибиотици се препоръчва редовен контрол на бъбречната функция и адаптиране на прилаганата доза. В тези случаи е показано проследяване на серумните нива на vancomycin по време на терапията.

Въздействие върху сензорните органи

Сравнително рядко ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) е било докладвано транзиторно или периститиращо нарушаване на слуха. Обсъжданите пациенти са получавали висока доза vancomycin или



допълнителни други ототоксични лекарства, имали са нарушена бъбречна функция, или предшестващо нарушение на слуха. При тези пациенти трябва да се провежда редовен контрол на слуховата функция.

Световъртеж или шум в ушите са били наблюдавани сравнително рядко ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$).

Въздействие върху кръвта и кръвните клетки

Транзиторна неутропения настъпва сравнително рядко ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$), обичайно започваща една или повече седмици след началото на терапията или след инфузия на обща доза, по-голяма от 25 g. След прекратяване на приложението на vancomycin, обикновено кръвната картина се нормализира бързо. В много редки случаи ($< 0,01\%$) е била докладвана реверзибилна агранулоцитоза, но без доказана причинна връзка с терапията с vancomycin. Редовен контрол на броя на левкоцитите се препоръчва при пациенти, получаващи vancomycin за дълъг период от време или получаващи едновременно лекарства, които могат да предизвикат неутропения или агранулоцитоза.

Тромбоцитопения и еозинофилия са били наблюдавани сравнително рядко ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$).

Реакции на свръхчувствителност (вж. също във връзка с реакциите, настъпващи при интравенозна инфузия)

Често ($\geq 1\%$ - $< 10\%$) могат да се наблюдават екзантема и възпаление на лигавичните мембрани с или без сърбеж .

В много редки случаи ($< 0,01\%$) е било докладвано силно отделяне на слъзна течност повече от 10 часа, по време на лечение с vancomycin.

Рядко ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) са наблюдавани тежки реакции на свръхчувствителност със симптоми като лекарствена треска, еозинофилия, разтреперване или васкулит.

Възможни са свръхчувствителни реакции от всички степени до шок.

Възможно е тежките анафилактични реакции да налагат неотложни адекватни мерки. (вж. т. 4.4).

Много рядко ($\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$) тежки кожни реакции с животозастрашаващи общи симптоми (като например ексфолиативен дерматит, Stevens-Johnson-синдром или Lyell-синдром) са били докладвани по време на лечение с vancomycin.

Въздействие върху гастроинтестиналния тракт

Сравнително често ($\geq 1\%$ - $< 10\%$) се наблюдава гадене.

В много редки случаи ($< 0,01\%$) е докладван псевдомембранозен ентероколит при пациенти след интравенозно приложение на vancomycin.

Ако настъпи тежка персистираща диария след интравенозна терапия, трябва да се има предвид възможността за псевдомембранозен ентероколит, налагащ незабавно лечение (вж. т. 4.4).

Локални реакции

Може да настъпи флебит. Той може да бъде редуциран чрез бавна инфузия на разредени разтвори (250 - 500 mg / 100 ml) и промяна на инфузионното място. Небрежното извънвенозно или интрамускулно приложение води до болки, възпаление на тъканите и некроза.

Приемането на vancomycin може да предизвика разрастване на нечувствителни бактерии или гъби.

Внимание:



При пациенти с чревни инфекции клично значимо серумно ниво може да бъде достигнато също след перорално приложение на vancomycin, особено ако бъбречната им функция е нарушена в този момент. Тогава, нежелани реакции подобни на тези, наблюдавани след парентерално приложение, са възможни.

4.9. Предозиране

Предумишлени интоксикации не са известни. При съчетание на няколко рискови фактора (например в случай на тежко бъбречно нарушение) може да се достигне до високи серумни нива и ото- и нефротоксични ефекти.

Мероприятие в случаи на предозиране

- Специфичен антидот не е известен.
- Високи серумни нива могат да бъдат ефикасно редуцирани чрез хемодиализа, използваща полисулфонови мембрани или чрез хемофилтрации или хемоперфузия, използващи полисулфонова смола.
- В случай на предозиране се налага симптоматично лечение, освен поддържане на бъбречната функция.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични данни

АТС-код : J01XA01 (парентерално приложение) и A07AA09 (перорално приложение)
Фармакотерапевтична група: антибиотици

Vancomycin е бактерициден антибиотик, получен от *Amycolatopsis orientalis*, в миналото *Nocardia orientalis*. Химически представлява гликопептид 2-хлориран тирозин, 3 заменени фенилгликани, глюкоза, като аминна захар (vancosamin), N-метил-левцин и аспартанова киселина са свързани. Vancomycin действа бактерицидно срещу пролифериращи микроорганизми чрез инхибиране биосинтезата на клетъчната стена.

В допълнение той променя пропускливостта на бактериалната мембрана и синтезата на рибонуклеиновата киселина. Няма кръстосана резистентност между vancomycin и други антибиотици. Все пак, е възможна частична кръстосана резистентност с гликопротеидния антибиотик teicoplanin, напр. при Enterococci.

Vancomycin има тесен спектър на активност. Главно gram-позитивни аеробни и анаеробни патогени (с изключение на *Bacteroides*) се приемат за чувствителни. (За антибактериалния спектър виж терапевтични показания). Развитието на вторична резистентност по време на терапията е рядко.

В някои страни се наблюдава повишена резистентност, главно на *Enterococcus faecium*. Vancomycin не е ефикасен срещу gram-негативни бактерии, микобактерии и гъби.

Синергизъм

Комбинирането на vancomycin с аминогликозидни антибиотици води до синергичен ефект главно срещу различни щамове *Staphylococcus aureus*, не ентерококи D-Streptococci, Enterococci, и Streptococci от групата viridans. Комбинирането на vancomycin с цефалоспоринови антибиотици води до сигурен синергичен ефект срещу oxacillin-резистентни щамове of *Staphylococcus epidermidis*, и комбинацията на vancomycin с rifampicin води до синергичен ефект срещу *Staphylococcus epidermidis* и частично синергичен ефект срещу *Staphylococcus aureus*. Тъй като vancomycin може да доведе до антагонизъм в двата случая описани по-горе, е удачно провеждането на предварително тестване за синергизъм.

Тестове за сензитивност



Използват се следните приблизителни концентрации за провеждане на тестове по метода на серийно разреждане:

(DIN стандарт: приложение 1 по DIN 58940 част 4, юни 1989)
MIC е равна или по-ниска от 4 mg/l = патогена е сензитивен
MIC по-висока от 4 mg/l и по-ниска от 16 mg/l = патогена е умерено сензитивен
MIC е равна или по-висока от 16 mg/l = патогена е резистентен

(Стандарт: NCCLS, Doc. M7 – A3, Tab. 2, Vol. 13, No. 25, Dec. 1993)
Gram-позитивни патогени, с изключение на *Streptococcus pneumoniae*:
MIC е равна или по-ниска от 4 mg/l = патогена е сензитивен
MIC по-висока от 8 mg/l и по-ниска от 16 mg/l = патогена е умерено сензитивен
MIC е по-висока от 16 mg/l = патогена е резистентен

(Стандарт: NCCLS, Doc. M7 – A3, Tab. 2, Vol. 13, No. 25, Dec. 1993)
Streptococcus pneumoniae:
MIC е равна или по-ниска от 4 mg/l = патогена е сензитивен

5.2. Фармакокинетични данни

След интравенозно приложение vancomycin се разпределя в почти всички тъкани. В плевралната, перикардната и синовиалната течност, както и в сърдечния мускул и сърдечните клапи се достигат концентрации, равни с тази в кръвната плазма. Данните за концентрацията на vancomycin в костите (спонгиоза и компакта) варират значително. Истинският обем на разпределение в стабилно състояние е докладван 0,43 (до 0,9) l/kg. При невъзпалени менинги само малка част от vancomycin преминава кръвно мозъчната бариера.

Vancomycin се свързва с плазмените протеини около 55%. Метаболизира се в малка степен. След парентерално приложение се екскретира през бъбреците чрез гломерулна филтрация под формата на микробиологично активна субстанция (приблизително 75-90% за 24 часа). Билиарната екскреция е незначителна (по-малко от 5% от приложената доза). Времето на елиминационен полуживот в серума на пациенти с нормална бъбречна функция е между 4-6 (5-11) часа, при деца 2,2-3 часа. Нарушена бъбречна функция може да удължи елиминирането на vancomycin (до 7,5 дни); поради ототксичността на vancomycin е необходимо следене на плазмените нива по време на терапията в тези случаи.

Средното плазмено ниво след интравенозна инфузия на 1 g vancomycin за 60 минути е приблизително 63 mg/l в края на инфузията, приблизително 23 mg/l след 2 часа, и приблизително 8 mg/l след 11 часа.

В проучването на Bockh, Lode et al. (Antimicrob. Agents Chemother. 32 (1988): 92-95) средното плазмено ниво след интравенозна инфузия на 500 mg vancomycin за 60 минути е било приблизително 32 mg/l в края на инфузията, приблизително 13 mg/l след 1 час, и приблизително 5,7 mg/l след 4 часа.

Клирънсът на vancomycin от плазмата корелира приблизително със стойността на гломерулната филтрация. Общия системен и ренален клирънс при пациенти в напреднала възраст може да бъде редуциран.

При проучвания проведени при пациенти без бъбреци е установено, че клирънсът вероятно е много нисък. Да момента, при хора не са открити метаболити на vancomycin.



Ако vancomycin се приложи интраперитонеално по време на перитонеална диализа, приблизително 60% навлиза в системната циркулация през първите 6 часа. След интраперитонеално приложение на 30 mg/kg vancomycin се достигат серумни нива от 10 mg/l.

След перорално приложение силно полярната молекула на vancomycin практически не се резорбира. След орално приложение се появява в изпражненията в активна форма и поради това е подходяща терапия на псевдомембранозен колит и на колит причинен от Staphylococci.

След перорално приложение на vancomycin на пациенти с активен псевдомембранозен ентероколит, понякога може да се установят измерими концентрации на vancomycin в кръвния серум.

Vancomycin преминава през плацентата и се екскретира в майчиното мляко.

Два часа след интравенозно приложение на 50 mg/kg телесно тегло на бременни зайци на 13 ден след зачеването, концентрацията на vancomycin в плазмата на майката е била 20 единици за ml, 3,7 единици за ml в плазмата на плода и 12,5 единици за ml в амниалната течност.

След интравенозно приложение на vancomycin на кърмеща котка, концентрацията в млякото и е била от 1/3 до 2/3 от серумното ниво.

5.3. Преклинични данни за безопасност

а) Остра токсичност

LD50 (в mg/ kg телесно тегло):

	интравенозно	интраперитонеално	перорално
мишка	489		>5000
плъх	319	2218	
куче	292		
морско свинче		737	

Плъховете и мишките умират след летална доза незабавно след приложението от токсични ефекти от страна на централната нервна система, а кучетата няколко дни по-късно от бъбречна недостатъчност.

б) Хронична токсичност

При плъхове получавали перорална дневна доза от 375-3000 mg/kg телесно тегло 35 дни е установена ретикулоцитоза и лимфоцитопения при доза над 1500 mg/kg телесно тегло и намалено тегло на далака и тимуса при доза над 750 mg/kg телесно тегло в сравнение с контролната група. При всички дозови групи са настъпили редуция на общия протеин, нивата на глюкоза и холестерол в серума и хистологични нарушения на епитела на лигавицата на цекума.

Интравенозна доза от 25 mg/kg телесно ниво при кучета и от 50 mg/kg телесно тегло при маймуни, както и на интрамускурно приложение на 50 mg/kg телесно тегло при котки е довело само до локални реакции на мястото на инфузиране

По-високи дози, интравенозно от 50 mg/kg телесно тегло при кучета и интраперитонеално от 350 mg/kg телесно тегло при плъхове са предизвикали нефротоксичност.

в) Мутагенен и туморогенен потенциал

Vancomycin е проучен само частично за мутагенни ефекти. Наличните изследвания са дали негативен резултат.

Дългосрочни туморогенни проучвания при животни не са провеждани.

г) Репродуктивна токсичност



При тератогени проучвания плъхове са получили повече от 200 mg vancomycin на kg телесно тегло и зайци повече от 120 mg/kg телесно тегло. Не са били наблюдавани тератогенни ефекти.

Не са провеждани пери- и постнатални и фертилни проучвания при животни.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Няма

6.2. Несъвместимости

Разтворите на vancomycin имат ниско pH ниво, което може да доведе до химична или физична нестабилност след смесване с други субстанции. Поради това всеки парентерален разтвор трябва да се проверява визуално за преципитати или променен цвят преди употреба.

Помътняване на разтвора е било наблюдавано при смесване с разтвори на следните субстанции:

Aminophyllin, барбитурати, benzyl penicillin, chloramphenicol hydrogensuccinate, chlorothiazide sodium, dexamethason-21-dihydrogenphosphat disodium, heparin sodium, hydrocortison 21-hydrogensuccinat, methicillin sodium, sodium hydrogen carbonate, nitrofurantoin sodium, novobiocin sodium, phenytoin sodium, sulfadiazin sodium, или sulfafurazol diethanolamine.

Съвместимост с интравенозни разтвори

Следните разтвори са подходящи за приготвяне на инфузионен разтвор:

- Вода за инжекции
- 5 % разтвор на глюкоза
- Физиологичен разтвор на натриев хлорид

Разтворите на vancomycin трябва да се прилагат отделно, ако химичната и физичната съвместимост с другите разтвори не е доказана.

Комбинирана терапия

В случай на комбинирана терапия на vancomycin с други антибиотици/химиотерапевтици лекарствата трябва да се прилагат отделно.

6.3. Срок на годност

2 години

При парентерална употреба трябва да се прилагат прясно приготвени разтвори, незабавно след разтваряне, поради риска от микробна инконтаминация при разтварянето. При перорална употреба приготвените разтвори могат да се съхраняват до 96 часа в хладилник.

Стабилност на приготвените разтвори:

Химичната и физичната стабилност на приготвените с вода за инжекции разтвори, са доказани при съхранение на температура ≤ 25 °C до 96 часа.

Стабилност на приготвените разтвори за инфузия:

Химичната и физичната стабилност на приготвените разтвори за инфузия са доказани при съхранение на температура 2-8 °C до 96 часа. От микробиологична гледна точка приготвените разтвори трябва да се използват незабавно. В противен случай прилаганият разтвор е напълно отговорен за условията и периода на съхранение на разтвора. Обичайно, съхранение при температура 2 - 8 °C може да продължи повече от 24 часа, само ако разтворът е бил приготвен при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4. Специални условия за съхранение



Да се съхранява при температура под 25 °С.

Да се съхранява в оригиналната опаковка с цел защита от светлина.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Флакони (безцветно стъкло, хидролитично устойчив клас I) със запушалка (бром-бутилова гума) и флип-топ капачка (алуминий и полипропилен)

Размери на опаковката:

Vancomycin-MIP 500 mg

1 флакон
5 флакона

Ванкомицин -MIP 1000 mg

1 флакон
5 флакона

Възможно е да не се предлагат всички размери на опаковката.

6.6. Инструкции за употреба

Няма специални изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Strasse 41
D-66440 Blieskastel-Niederwurzbach
Германия

8. Регистрационен номер

9. Дата на първо разрешение за употреба

10. Дата на последна редакция на текста

Ноември 2005

11. Режим на предписване

По лекарско предписание

