

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

**Vancomycin Riemser, 500 mg , prašak za rastvor za infuziju,**

**Pakovanje: bočica staklena, 5 x 500 mg**

**Vancomycin Riemser, 1000 mg, prašak za rastvor za infuziju,**

**Pakovanje: bočica staklena, 5 x 1000 mg**

INN: vankomicin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sa praškom za rastvor za infuziju sadrži: 500 mg (1000 mg) vankomicina (u obliku vankomicin-hidrohlorida sa efikasnošću od najmanje 1,050 IU po mg, računato na bezvodnu supstancu).

Pomoćne supstance:

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci pogledati odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.

Izgled praška: beo do slabo braon prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Oralna upotreba:

Kada se rastvori, prašak vankomicina se može koristiti oralno u terapiji određenih tipova inflamacije creva:

- Pseudomembranozni enterokolitis koji nastaje kao posledica primene antibiotika (izazvan *Clostridium difficile*)
- Stafilokokni enterokolitis (izazvan *Staphylococcal enterocolitis*)

Parenteralna primena vankomicina nije efikasna u ovim indikacijama.

##### Intravenska infuzija

Intravenska upotreba je ograničena na teške infekcije izazvane patogenima koji su rezistentni na antibiotike, ili kod pacijenata sa alergijom na beta-laktamske antibiotike.

- endokarditis
- infekcije kostiju (osteitis, osteomijelitis) i zglobova
- pneumonija
- septikemija, sepsa
- infekcije mekih tkiva

Za primenu u preoperativnoj profilaksi kada je pacijent izložen riziku od infekcije Gram-pozitivnim patogenima u kardiovakularnoj hirurgiji, kao i hirurgiji kostiju i zglobova.

##### Antibakterijski spektar

Vankomicin je efikasan protiv sledećih patogena:

Aerobni i anaerobni Gram pozitivni sojevi kao što su *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* i druge koagulaza-negativne stafilokoke, *Streptococcus pneumoniae*, grupe A, B, C, D, E F, G streptokoke

uključujući *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*, *Corynebacterium spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium spp.*, especially *C. difficile* kao i *Bacillus species*.

Gram-negativne bakterije (npr. *Enterobacteriaceae*), mycobacteria, Bacteroides i gljivice su uvek ili uglavnom uvek rezistentni.

Porast slučajeva rezistencije na vankomicin uočen je u nekim zemljama, posebno na *Enterococcus faecium*. Multirezistentne vrste *Enterococcus faecium* posebno brinu. Parcijalna ukrštena rezistencija može se javiti sa teikoplaninom.

## 4.2. Doziranje i način primene

Ako drugačije nije propisano, lek se primenjuje na sledeći način:

### **Samo u oralnoj primeni**

Odrasli: 500 mg do 2 g vankomicina dnevno podeljeno u 3 ili 4 doze.

Deca: 40 mg/kg telesne mase podeljeno u 3 ili 4 doze.

Dnevna doza od 2 g vankomicina se ne sme prekoračiti.

### **Intravenska infuzija**

Pacijenti sa normalnom bubrežnom funkcijom

- *Odrasli i deca starija od 12 godina*

Uobičajena intravenska doza je 500 mg (ili 7,5 mg/kg) vankomicina, svakih 6 časova ili 1000 mg (ili 15 mg/kg) vankomicina svakih 12 časova.

- *Stariji pacijenti*

Prirodno smanjenje glomerularne filtracije sa godinama može da dovede do povećanja koncentracije vankomicina u serumu ako se ne vrši usklađivanje doza (videti tabelu, oštećena renalna funkcija).

- *Deca (mlađa od 12 godina)*

Uobičajena intravenska dnevna doza je 40 mg/kg telesne mase, podeljena u 4 odvojene doze, tj. 10 mg/kg telesne mase svakih 6 časova.

- *Odojčad i novorođenčad*

Doze mogu biti manje za mladu decu i novorođenčad. Preporučuje se početna doza od 15 mg/kg telesne mase i doza za održavanje od 10 mg/kg telesne mase svakih 12 časova, u prvoj nedelji života i svakih 8 sati u toku prvog meseca.

Može biti potrebno praćenje koncentracije leka u serumu (videti odeljak 4.4).

### Preoperativna profilaksa

Predloženo doziranje:

*Odrasli*: 1 g vankomicina se daje intravenski pre hirurške intervencije (u toku uvođenja anestezije) i nekoliko doza od 1 g vankomicina intravenski u post-operativnoj fazi, zavisno od stepena i tipa hirurške intervencije.

*Deca*: 20 mg vankomicina /kg telesne mase intravenski pre hirurške intervencije (u toku uvođenja anestezije) i nekoliko doza od 1 g vankomicina intravenski u post-operativnoj fazi, zavisno od stepena i tipa hirurške intervencije.

### Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, doze se moraju podesiti prema kapacitetu ekskrecije. Određivanje koncentracija vankomicina u serumu može biti veoma korisno, naročito kod teško bolesnih pacijenata sa nestabilnim radom bubrega.

Za većinu pacijenata sa oštećenom renalnom funkcijom, može se koristiti dole navedena tabela. Klirens kreatinina se može odrediti ili aproksimativno izračunati. Ukupna dnevna doza vankomicina ( u mg) je aproksimativno 15 puta glomerularna filtracija (u mL/min). Inicijalna doza treba uvek da bude bar 15 mg/kg.

### Tabela za doziranje

Odrasli sa oštećenom funkcijom bubrega (prema Moellering i sar. Ann. Intern.Med. (1981), 94: 343).

Klirens kreatinina (mL/min)	Doze vankomicina (% od inicijalne doze)
Iznad 100	100
90	90
80	80
70	70
60	60
50	50
40	40
30	30
20	20
10	10

Tabela se ne može primeniti kod pacijenata sa anurijom (gde praktično nema funkcije bubrega). Ovim pacijentima treba da se daju doze od 15 mg/kg, da bi se dostigle terapijske koncentracije u serumu. Doze za održavanje su 1,9 mg/kg/24 časa. Radi lakšeg doziranja kod odraslih pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega, doze održavanja od 250 do 1000 mg se mogu davati u intervalima od nekoliko dana umesto dnevne doze.

### Doziranje kod pacijenata na hemodijalizi

Kod pacijenata bez renalne funkcije, uključujući i pacijente na redovnoj hemodijalizi, može se primeniti sledeće doziranje:

Udarina doza je 1000 mg, doza održavanja 1000 mg svakih 7-10 dana.

Poluvreme eliminacije vankomicina je skraćeno ako se u hemodijalizi koriste polisulfonske membrane ("high-flux dialysis"). Kod pacijenta koji su redovno na dijalizi, mogu biti potrebne dodatne doze održavanja.

Ako je poznata samo koncentracija kreatinina u serumu, klirens kreatinina se može grubo izračunati po sledećoj formuli (prema Cockcroft i Gault-u):

Kreatinin klirens [ mL/min]:

$$Cl_{CR} = \frac{\text{telesna masa [kg]} \times (140 - \text{starost [godine]})}{A \times \text{serum kreatinin [mg/100 mL]}}$$

A = 72 (za muškarce)

A = 85 (za žene)

Nivo kreatinina u serumu mora biti u korelaciji sa statusom stabilne renalne funkcije. U sledećim grupama pacijenata aproksimativni nivo je iznad stvarnog klirensa kreatinina u većini slučajeva: pacijenti sa obolelim bubrezima (šok, teško oštećenje funkcije srca, oligurija), gojazni pacijenti, pacijenti sa bolešću jetre, sa edemima ili ascitesom; iznureni, neuhranjeni ili imobilisani pacijenti. Gde god je to moguće, klirens kreatinina treba direktno odrediti.

### Načini primene

#### • Oralna upotreba

Sadržaj jedne bočice sa 500 mg vankomicina se može rastvoriti u 30 mL vode i dati pacijentu da pije u

podeljenim količinama ili preko gastričnog tubusa. Sadržaj jedne bočice sa 1000 mg vankomicina rastvara se u 60 mL vode. Može se dodati korektor ukusa.

• *Intravenska infuzija*

Parenteralno se vankomicin može dati samo kao spora intravenska infuzija (ne sme se preći 10 mg/min i pojedinačne doze ne manje od 600 mg u toku, bar 60 min). Posle odgovarajućeg razblaživanja (pacijenti koji zahtevaju restrikciju tečnosti, mogu primiti 500 mg/50 mL ili 1 g/100 mL). Pri ovim većim koncentracijama, rizik od simptoma povezanih sa infuzijom može biti povećan.

**Priprema intravenskog rastvora**

Pre upotrebe, prašak se rastvori u vodi za injekcije.

Dalje razblaživanje se radi u skladu sa sledećim instrukcijama:

Sadržaj bočice sa 500 mg vankomicina se rekonstituiše sa 10 mL vode za injekcije, potom se dalje razblažuje do 100-200 mL sa kompatibilnim rastvorom za infuziju.

Sadržaj bočice sa 1000 mg vankomicina se rekonstituiše sa 20 mL vode za injekcije, a potom se dalje razblažuje do 200-400 mL sa kompatibilnim rastvorom za infuziju.

Koncentracije vankomicina ne smeju biti veće od 2,5 -5 mg/mL.

**Trajanje terapije**

Trajanje terapije zavisi od težine infekcije i njene kliničke i bakteriološke progresije. Kod enterokolitisa, vankomicin se daje oralno 7-10 dana.

*U cilju sprečavanja greške važno je vidljivo obeležiti pripremljene rastvore kako bi bili sigurni da je lek koji se priprema i dalje namenjen za oralnu odnosno intravensku primenu (videti odeljak 6.6).*

**4.3. Kontraindikacije**

Vankomicin se ne sme koristiti u slučaju preosetljivosti na vankomicin ili na bilo koji drugi sastojak leka (videti odeljak 6.1).

**4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

U prisustvu akutne anurije ili prethodno postojećeg oštećenja kohleje, vankomicin se sme dati u infuziji samo ako je indikacija od vitalne važnosti za život pacijenta.

Pošto se kod prebrze infuzije povećava rizik za anafilaktoidne reakcije sa padom krvnog pritiska i dispneom, vankomicin se sme davati samo sporom infuzijom (ne bržom od 10 mg/min; pojedinačne doze, manje od 600 mg, takođe treba da se daju u toku najmanje 60 min) i u dovoljnom razblaženju najmanje 100 mL na 500 mg.

Vankomicin je ototoksičan. Njegova upotreba se zato mora izbeći kod pacijenata sa oštećenjem sluha. Ako je vankomicin ipak indikovao kod takvih pacijenata, mora se razmatrati primena u znatno manjim dozama. Nivo u krvi se mora redovno pratiti i prema tome uskladiti doziranje. Početnoj gluvoći može prethoditi zujanje u ušima. Rizik od oštećenja sluha, veći je kod starijih pacijenata.

Ako se vankomicin koristi duže vreme ili istovremeno sa lekovima koji dovode do neutropenije i agranulocitoze, krvna slika se mora redovno pratiti.

*Pedijatrijska upotreba:* vankomicin se mora sa posebnom pažnjom koristiti kod prevremeno rođene dece i uopšte kod dece, jer renalna funkcija nije još u potpunosti razvijena i može doći do povećanja nivoa leka u serumu. Koncentracija vankomicina u krvi se mora pažljivo pratiti.

*Anestezija:* Upotreba anestetika u toku infuzije vankomicina može da dovede do raznih poremećaja uključujući hipotenziju, eritem, urtikariju i anafilaktičke reakcije. Ove pojave se mogu izbeći davanjem infuzije vankomicina bar 60 minuta pre uvođenja anestezije.   
Tretman se mora stalno pratiti kod pacijenata sa oštećenom renalnom funkcijom.

Pseudomembranozni kolitis, koji može da ugrozi život, treba da se, razmatra u slučaju teške perzistentne dijareje. U takvim slučajevima mora se prekinuti terapija Vankomicinom 500 mg i zavisno od indikacije uvodi se odmah, specifičan antibiotsko/hemoterapeutski tretman sa proverenom kliničkom efikasnošću. Lekovi koji inhibiraju peristaltiku creva, ne smeju se uzimati.

Vankomicin se mora primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji pokazuju reakcije preosetljivosti na teikoplanin, jer su prijavljene ukrštene alergijske reakcije između vankomicina i teikoplanina.

#### *Ostale informacije*

Jedan čas posle završetka infuzije terapijski nivoi u krvi bi trebalo da se kreću između 30 i 40 mg/L i najmanji nivoi su između 5 i 10 mg/L. Redovno praćenje nivoa u krvi je indikovano u slučajevima dugotrajne terapije, naročito kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili oštećenjem sluha, ili uz istovremenu primenu ototoksičnih ili nefrotoksičnih supstanci.

Kod pacijenata, koji primaju vankomicin, potrebno je vršiti periodične laboratorijske analize krvi, urina, funkcije jetre i bubrega.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### *Upozorenje:*

Kod pacijenata sa inflamatornim infekcijama creva, mogu se javiti klinički signifikantne koncentracije u serumu nakon oralnog uzimanja vankomicina, naročito ako su praćene oslabljenom renalnom funkcijom. U ovakvim slučajevima, mogu se desiti slične interakcije kao i posle intravenske infuzije.

#### *Primena vankomicina i drugih potencijalno nefrotoksičnih/ototoksičnih lekova*

Istovremena, ili neposredno posle, primena vankomicina i drugih potencijalno ototoksičnih ili nefrotoksičnih lekova može da poveća ototoksičnost i /ili nefrotoksičnost. (videti odeljke 4.2 i 4.4).

#### *Primena vankomicina i anestetika*

Kada se istovremeno primenjuju vankomicin i anestetici, povećana je učestalost pojave neželjenih reakcija kao što su: alergijske reakcije, hipotenzija, crvenilo kože, eritem, urtikarija i pruritis (videti takode odeljak 4.8).

#### *Primena vankomicina i mišićnih relaksanasa*

Ako se vankomicin prima u toku ili neposredno posle hirurške intervencije, zajedno, ili neposredno posle primene mišićnih relaksanasa (kao što je sukcinilholin) efekat neuromuskularne blokade može biti potenciran ili produžen.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka u pogledu bezbednosti primene vankomicina u toku trudnoće i efekata na fertilitet. Međutim vankomicin prolazi kroz placentu i potencijalni rizik od embrione i neonatalne ototoksičnosti i nefrotoksičnosti se ne sme zanematiti. Zato se lek Vankomicin 500/1000 mg sme dati ženi u toku trudnoće, samo posle detaljne studije rizika i koristi.   
Ispitivanja na životinjama nisu otkrila nikakve teratogene efekte.

#### Dojenje

Vankomicin se izlučuje u majčino mleko i zbog toga se u periodu laktacije sme koristiti samo ako drugi antibiotici ne deluju. Kod dece koja se hrane majčinim mlekom mogu se tada javiti poremećaji intestinalne flore sa dijarejom, kolonizacijom gljivicama, kao i mogućom senzibilizacijom.

Obzirom na sve ovo mora se razmotriti prekid dojenja ako je za majku od vitalnog značaja primena ovog leka.

#### Fertilitet

Nema dostupnih podataka o efektima vankomicina na fertilitet kod ljudi ili životinja.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Vankomicin nema, ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost za vožnju ili upravljanje mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Za evaluaciju neželjenih dejstava korišćene su sledeće učestalosti ispoljavanja:

veoma česta ( $\geq 1/10$ )

česta ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

povremena ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

retka ( $\geq 1/10.000$  i  $< 1/1000$ )

veoma retka ( $< 1/10.000$ )

nije poznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka)

#### *Upozorenje:*

Kod pacijenata sa inflamatornim infekcijama creva, mogu se javiti klinički signifikantne koncentracije u serumu i posle oralnog uzimanja vankomicina, naročito ako su praćene oslabljenom renalnom funkcijom. U ovim slučajevima, mogu se javiti neželjena dejstva kao i posle intravenske infuzije.

#### **Neželjene reakcije koje se mogu javiti pri primeni vankomicina intravenskom infuzijom**

##### *Reakcije preosetljivosti*

Tokom kratkog vremena, posle brze infuzije vankomicina, mogu se javiti anafilaktoidne reakcije uključujući pad krvnog pritiska, dispneu, urtikariju ili pruritis.

Teške anafilaktoidne reakcije mogu u nekim slučajevima zahtevati odgovarajuće vanredne mere (videti odeljak 4.9)

Kožne reakcije na telu crvenilo gornjeg dela tela ("crveni vrat" ili "crveni čovek") mogu se takođe javiti, kao i spazam u grudima ili mišićima leđa. Po prestanku infuzije ovakve reakcije obično nestaju za 20 minuta do nekoliko sati.

Ovakve neželjene reakcije dešavaju se retko posle spore infuzije, zbog toga vankomicin treba, posle adekvatne rekonstitucije i razblaženja davati polako, tokom dovoljno dugog perioda vremena (videti odeljak 4.2).

Ako se vankomicin injicira brzo, za nekoliko minuta, može se desiti teška hipotenzija uključujući šok i (povremeno) može doći do zastoja rada srca.

Često se može javiti egzantem, kao i zapaljenjske mukozne promene sa ili bez pruritisa.

Vrlo retko se dešava lakrimacija koja može da traje i do 10 sati nakon intravenske infuzije, privremenog je trajanja i dovodi se u vezu sa infuzijom vankomicina.

Povremeno se javljaju teške reakcije preosetljivosti sa simptomima kao što su groznica, eozinofilija, drhtavica i vaskulitis. Moguće su i reakcije preosetljivosti svih stepena ozbiljnosti uključujući i šok. Teške anafilaktoidne reakcije, zahtevaju odgovarajuće hitne mere.

Prijavljene su kao retke, teške manifestacije na koži sa opštim reakcijama koje ugrožavaju život, kao što su: IgA-linearne dermatoze, ekfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson* sindrom i *Lyell's* sindrom.

#### *Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:*

Oštećenja bubrega, uglavnom prepoznata po povećanim koncentracijama kreatinina i uree u serumu, su česta neželjena dejstva primećena, uglavnom kod pacijenata koji primaju velike doze vankomicina, primaju ga istovremeno sa aminoglikozidima ili je već postojala oštećena funkcija bubrega. Vrlo retko su opisani zapaljenje bubrega (intersticijalni nefritis) ili akutno otkazivanje bubrega. U većini slučajeva ova neželjena dejstva se povlače posle obustave terapije vankomicinom.

*Poremećaji uha i centra za ravnotežu:*

Povremeno su prijavljena prolazna ili permanentna oštećenja funkcije sluha. Ovi pacijenti su primali velike doze vankomicina ili, dodatno, drugih ototoksičnih lekova, ili su imali oštećenu renalnu funkciju ili je već prethodno postojalo oštećenje sluha. Kod ovih pacijenata mora se redovno pratiti funkcija sluha. Vrtoglavica i zujanje u ušima se javljaju povremeno.

*Poremećaji krvi i limfnog sistema:*

Povremeno se dešava prolazna neutropenija. Obično se javlja jednu nedelju posle početka tretmana ili infuzije pri ukupnoj dozi koja prelazi 25 g. U većini slučajeva krvna slika se normalizuje po obistavi terapije vankomicinom. Dodatno, povremeno se javljaju trombocitopenija i eozinofilija. Vrlo retko se javlja reverzibilna agranulocitoza. Međutim, u tom slučaju nije dokazana kauzalna veza sa tretmanom vankomicinom. Opisani su izolovani slučajevi pojave leukopenije.

*Gastrointestinalni poremećaji:*

Često - može se javiti mučnina.

Veoma retko, opisan je pseudomembranozni enterokolitis kod pacijenata koji su vankomicin primali intravenski.

Pseudomembranozni enterokolitis mora se uzeti u obzir na početku teške i perzistentne diareje, tokom i posle intravenske primene vankomicina, pri čemu se odmah mora primeniti odgovarajuća klinički efikasna terapija (videti odeljak 4.4).

*Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*

Flebitis, koji se može desiti, izbegava se laganom intravenskom infuzijom i razblaženim rastvorom (250-500 mg/100 mL) i promenom mesta infuzije. Neadekvatne ekstravaskularne ili intramuskularne injekcije dovode do bola, iritacije tkiva i nekroze.

*Infekcije i infestacije:*

Primena vankomicina može da dovede do preteranog porasta ne-osetljivih bakterija i gljivica.

Česta neželjena reakcija je oralna kandidijaza.

*Hepatobiliarni poremećaji:*

Povećani enzimi jetre, izolovani slučajevi hepatitisa i žutice.

*Poremećaji nervnog sistema:*

Može se javiti nesvestica. Primećeni su izolovani slučajevi parestezije, pospanosti, konvulzije, glavobolje i tremora. U izolovanim slučajevima opisani su konfuzija, halucinacije i anksioznost.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131

#### 4.9. Predoziranje

Nisu poznati slučajevi intoksikacije u užem smislu. Uz brojne rizične situacije, kao što su zapaljenje creva i teško oštećenje renalne funkcije može doći do previsokih koncentracija leka u serumu i mogu se javiti ototoksični /nefrotoksični efekti.

##### a) Mere u slučaju predoziranja

- Ne postoji specifičan antidot
- Koncentracije u serumu se mogu efikasno smanjiti hemodijalizom korišćenjem polisulfonske membrane, kao i hemofiltracijom ili hemoperfuzijom sa polisulfonskim smolama.
- U slučajevima predoziranja potreban je simptomatski tretman i održavanje renalne funkcije

##### b) Hitne mere

*Teške akutne reakcije preosetljivosti (npr. anafilaksa):*

U ovim slučajevima terapija vankomicinom se mora odmah obustaviti i moraju se preduzeti standardne mere za takve situacije (npr. antihistaminici, kortikosteroidi, simpatomimetici i (ako je neophodno) veštačka ventilacija).

*Pseudomembranozni kolitis*, koji može da ugrožava život, treba da se, razmatra u slučaju teške perzistentne diareje. U takvim slučajevima se prekida terapija sa Vankomicinom i, zavisno od indikacije uvodi se odmah, specifičan atibiotsko/hemoterapeutski tretman sa proverenom kliničkom efikasnošću. Lekovi koji inhibiraju peristaltiku ne smeju se uzimati.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Vankomicin je antibiotik iz grupe glikopeptida

**ATC šifra:** J01XA01; A07AA09

##### Mehanizam dejstva

Mehanizam dejstva vankomicina se zasniva na inhibiciji reakcije transglikolizacije, zbog čega se prekursori mureina ( N-acetilglukozamin i N-acetilmuramična kiselina) ne povezuju i ne mogu da se ugrađuju u zid bakterijske ćelije pa dolazi do baktericidnog efekta.

##### Farmakokinetika/farmakodinamika

Efikasnost, pre svega, zavisi od vremena za koje nivo leka dostigne minimalnu inhibitornu koncentraciju (MIC) na određene patogene.

##### Mehanizam rezistencije

Rezistencija na vankomicin se može zasnivati na sledećim mehanizmima:

- Promena u ciljanjoj strukturi  
Ovaj oblik rezistencije se dešava zadnjih nekoliko godina, naročito kod *Enterococcus faecium species*. Promena se zasniva na zameni terminalne D-alanin-D-alanin funkcije u bočnom lancu murein prekursora sa D-Ala-D-laktatom, što uslovljava da je afinitet prema vankomicinu značajno redukovano. Enzimi odgovorni za novoformiranu strukturu su D-laktat dehidrogenaza ili ligaza.
- Kod stafilokoka smanjena je osetljivost ili rezistencija na vankomicin koja nastaje usled prekomerne produkcije murein prekursora za koje je vankomicin vezan.

Postoji parcijalna ukrštena rezistencija između vankomicina i teikoplanina, glikopeptidnog antibiotika.



### Granične vrednosti MIC

Osetljivost bakterija na vankomicin se testira standardnom dilucionom metodom. Sledeće vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) su utvrđene od strane Evropskog komiteta za testiranje osetljivosti na antibiotike ( European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST):

<b>MIKROORGANIZAM</b>	<b>OSETLJIVOST</b>	<b>REZISTENCIJA</b>
Staphylococcus aureus	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Coagulase negative staphylococci	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
Streptococcus spp. (Grupe A,B,C,G)	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Streptococcus pneumoniae	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Viridans streptococci	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Gram-positive anaerobes	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Enterococcus spp	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L

Učestalost stečene rezistencije može da varira lokalno i tokom vremena. Zbog toga su lokalne informacije o statusu rezistencije potrebne, naročito za adekvatan tretman teških infekcija. Ako je status lokalne rezistencije takav da je uspešnost vankomicina pod znakom pitanja, treba tražiti savet od lekara ili farmaceuta. Naročito u slučaju ozbiljnih infekcija ili neuspešne terapije, treba da se uradi mikrobiološka dijagnoza sa potvrdom patogena i njegove osetljivosti na vankomicin.

<b>UOBIČAJENO OSETLJIVI SOJEVI</b>
<b><i>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</i></b>
Corynebacterium jeikeium*
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (uključujući meticilin rezistentne sojeve)
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus dysgalactiae subsp. Equisimilis* (streptokoke grupe C i G)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococci viridans* “
<b><i>Anaerobni mikroorganizmi</i></b>
Clostridium difficile*
Peptoniphilus spp.*
Peptostreptococcus spp.*
<b>Sojevi kod kojih stečena rezistencija može da predstavlja problem u toku primene</b>
<b><i>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</i></b>
Enterococcus faecium
<b><i>Prirodno rezistentni sojevi</i></b>

Sve Gram-negativne bakterije
<b><i>Drugi mikroorganizmi</i></b>
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Legionella pneumophila
Mycoplasma spp.

\* Nema trenutno objavljenih podataka u vreme objave tabele . Podaci su iz literature, radova i terapijskih preporuka.

“Zajedničko ime za heterogenu grupu streptokoknih vrsta.  
Rezistencija može da varira zavisno od prisutnih vrsta streptokoka.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Oralna primena

Pri oralnoj upotrebi, resorpcija vankomicina, koji je visoko polarizovan, praktično se ne dešava. Posle oralne primene vankomicin se pojavljuje u aktivnoj formi u fecesu i otuda predstavlja pogodan hemoterapeutski agens za pseudomembranozni i stafilokokni kolitis. Posle ponovljenih oralnih primena vankomicina, mogu ponekad da se jave signifikantne koncentracije leka u serumu kod pacijenata sa aktivnim pseudomembranoznim enterokolitisom.

### Intravenska infuzija

#### Distribucija

Nakon intravenske infuzije vankomicin se brzo distribuira u skoro sve tipove tkiva. Slične visoke koncentracije kao u plazmi dostižu se u pleuralnoj, perikardijalnoj, ascitnoj i sinovijalnoj tečnosti, kao i u miokardijumu i srčanim zaliscima. Podaci o koncentracijama vankomicina u kostima jako variraju. Ako nema zapaljenja meninga, vankomicin prolazi krvno-moždanu barijeru samo u neznatnoj količini. Vrednosti plazma koncentracije posle intravenske infuzije 1 g vankomicina u toku 60 minuta su oko 63 mikrograma/mL na kraju infuzije, oko 23 mikrograma/mL posle 2 časa i oko 8 mikrograma/mL posle 11 časova.

U studiji Boeckh, Lode i saradnika (*Antimicrob. Agents Chemother.* 32 (1988): 92-95), srednje plazma koncentracije posle intravenske infuzije 500 mg vankomicina u toku 60 minuta bile su oko 32 mg/L na kraju infuzije, oko 13 mg/L posle 1 časa i oko 5,7 mg/L posle 4 časa.

Vankomicin prolazi placentu i pojavljuje se u majčino mleko.

Dva sata nakon primene 50 mg/kg skotnim ženjkama pacova 13. dana gestacije, koncentracija vankomicina u plazmi majke je bila 20,0 U/mL; u plazmi fetusa 3,7 U/mL a 12,5 U/mL u amnijskoj tečnosti. U mleku mačaka koje doje posle intravenske primene vankomicina 1000 mg, koncentracija vankomicina je bila 2-3 puta veća nego u serumu.

#### Biotransformacija/eliminacija

Vankomicin je u plazmi 55% vezan za proteine. Samo mala frakcija se metaboliše.

Posle parenteralne primene, skoro se kompletno izlučuje, kao mikrobiološki aktivna supstanca, glomerularnom filtracijom preko bubrega (75-90% za 24 časa). Biliarna ekskrecija je zanemarljiva (manje od 5% u bilo kojoj dozi). Kod pacijenata sa normalnom renalnom funkcijom, poluvreme eliminacije vankomicina u serumu je oko 4-6 (5-11) h i 2,2-3 h kod dece. U slučaju oštećene renalne funkcije, poluvreme eliminacije vankomicina se može produžiti i do 7,5 dana. U takvim slučajevima, u toku terapije indikovano je praćenje koncentracije vankomicina u plazmi zbog njegove ototoksičnosti.

Klirens vankomicina iz plazme je, otprilike, u korelaciji sa stepenom glomerularne filtracije. Ukupni sistemski i renalni klirens vankomicina može biti smanjen kod starijih pacijenata. Metabolički klirens izgleda je vrlo nizak. Do danas nisu identifikovani metaboliti vankomicina kod čoveka.

Ako se vankomicin da intraperitonealnim putem u toku peritonealne dijalize, oko 60% prelazi u sistemsku cirkulaciju u toku 6 časova. Posle i.p. primene 30 mg/kg dostiže se nivo u serumu od oko 10 mg/L.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne otkrivaju opasnosti u humanoj terapiji sem upozorenja koja su već navedena u ovom SmPC i koja su zasnovana na konvencionalnim studijama i bezbednosnih farmakoloških studija sa ponovljenim dozama.

#### *Mutageni i tumorigeni potencijal*

Vankomicin nije ekstenzivno ispitivan na mutagene efekte. Rezultati dosadašnjih testova su negativni. Nema odgovarajućih podataka iz dugoročnih studija na životinjama o tumorogenim potencijalima vankomicina.

#### *Reproduktivna toksičnost*

U teratogenim studijama, pacovima su primenjivane intravenske doze, ekvivalentne humanim dozama, do 200 mg/kg telesne mase i kunićima do 120 mg/kg telesne mase, a da nisu primećeni nikakvi teratogeni efekti.

Nema podataka o uticaju leka na fertilitet, niti na peri/ postnatalni period kod životinja.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

hlorovodonična kiselina za podešavanje pH.

### 6.2. Inkompatibilnost

Rastvor vankomicina ima nizak pH. To može da dovede do hemijske ili fizičke nestabilnosti kada se meša sa drugim supstancama. Svi parenteralni rastvori treba da se pre upotrebe, pregledaju vizuelno na taloženje i promenu boje. Zamućenja se dešavaju kada se rastvori vankomicina mešaju sa rastvorima koji sadrže sledeće supstance: aminofilin, barbiturate, benzil-peniciline, hloramfenikol, sukcinat, hlorotiazide, deksametazon, heparin, meticilin, natrijum-hidrogenkarbonat, natrijum-hidrofurantoin, novobiocin, natrijum-fenitoin, natrijumsulfadiazin, sulfafurazol dietanolamin.

Potvrđeno je da su rastvori vankomicina i beta-laktamskih antibiotika fizički inkompatibilni ako se mešaju. Mogućnost precipitacije raste sa povećanjem koncentracije vankomicina. Preporučuje se da se rastvori vankomicina razblaže na koncentracije od 5 mg/mL ili manje. Takođe se preporučuje temeljno ispiranje infuzionih cevi između infuzija ovih antibiotika.

#### *Kompatibilnost sa intravenskim rastvorima*

Prema studijama sa 0,4% rastvorima vankomicina, sledeći rastvori su fizički i hemijski kompatibilni:

- 5% rastvor glukoze
- 5% rastvor glukoze sa 0,9% natrijum-hloridom
- Ringerov laktatni rastvor
- 5% rastvor glukoze u Ringerovom laktatnom rastvoru
- Fiziološki rastvor natrijum-hlorida
- Ringerov acetatni rastvor

Ako ne postoji dokaz o hemijsko/fizičkoj kompatibilnosti sa drugim rastvorima za infuziju, rastvor vankomicina se mora davati odvojeno.

#### *Kombinovana terapija*

Kada se primenjuje kombinovana terapija vankomicina i drugih antibiotika/hemioterapijskih agenasa, lekovi se moraju davati odvojeno.

### 6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe nerekonstituisanog leka:

3 godine.

Čuvanje leka nakon rekonstitucije:

Za intravensku primenu, sveže pripremljen rastvor se mora upotrebiti odmah, zbog rizika od mikrobiološke kontaminacije u toku razblaživanja.

Za oralnu upotrebu, pripremljen rastvor se može čuvati u frižideru (2-8 ° C) 96 sati.

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek čuvati na temperaturi do 25 ° C.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica sa gumenim zatvaračem i aluminijumskim (flip-off) poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi pet staklenih bočica i Uputstvo za lek. .

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Nema specijalnih zahteva.

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

*U cilju sprečavanja greške važno je vidljivo obeležiti pripremljene rastvore kako bi bili sigurni da je lek koji se priprema i dalje namenjen za oralnu odnosno intravensku primenu (videti odeljak 6.6).*

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

BEOHEM -3 D.O.O.

Trstenjakova 9, Beograd-Rakovica

#### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Vancomycin Riemser 500 mg: 515-01-02424-16-001

Vancomycin Riemser 1000 mg: 515-01-02425-16-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 09.09.2011

Datum poslednje obnove dozvole:

Vancomycin Riemser 1000 mg 28.03.2017.

Vancomycin Riemser 500 mg 28.03.2017.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2017.