

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

VANCO SALA, 1g, prašak za rastvor za infuziju

INN: vankomicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica staklena sadrži 1 g vankomicin-hlorida (što odgovara 1000000 i.j. vankomicina).

Kada se rekonstituiše sa 20 mL vode za injekcije, rastvor za infuziju sadrži 50 mg/mL vankomicina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6. 1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.

Izgled praška: porozni kolač bele do sivobele ili ružičaste boje.

Izgled rastvora nakon rekonstitucije: bistar rastvor bez čestica.

pH vrednost rastvora nakon rekonstitucije je 2,5-4,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Intravenska primena

Lek VANCO SALA je indikovano u svim starosnim grupama za lečenje sledećih infekcija (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1):

- komplikovane infekcije kože i mekih tkiva (cSSTI)
- infekcije kostiju i zglobova
- vanbolnički stečena pneumonija (CAP)
- bolnička pneumonija (HAP) uključujući pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom
- infektivni endocarditis

Lek VANCO SALA je takođe indikovano u svim starosnim grupama za perioperativnu antibakterijsku profilaksu kod pacijenata koji su u visokom riziku od razvoja bakterijskog endokarditisa pri velikim hirurškim intervencijama.

Oralna primena

Lek VANCO SALA je indikovano u svim starosnim grupama za lečenje infekcije uzrokovane bakterijom *Clostridium difficile* (CDI) (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1):

Prilikom određivanja terapije treba uzeti u obzir zvanične preporuke za racionalno korišćenje antimikrobnih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Kada je odgovarajuće, vankomicin treba primeniti u kombinaciji sa drugim antibakterijskim lekovima.

Intravenska primena

Početna doza treba da bude bazirana na telesnoj masi pacijenta. Kasnije prilagođavanje doze bazira se na određivanju serumskih koncentracija leka kako bi se postigla ciljna koncentracija. Prilikom prilagođavanja doze treba uzeti u obzir i bubrežnu funkciju pacijenta i interval primene leka.

Pacijenti uzrasta 12 godina i stariji

Preporučena doza je 15 do 20 mg/kg telesne mase svakih 8 do 12 sati (ne više od 2 g po dozi).

Kod ozbiljno bolesnih pacijenata, udarna doza od 25-30 mg/kg telesne mase može se koristiti za brzo postizanje ciljne terapijske koncentracije vankomicina u serumu.

Odojčad i deca uzrasta od 1 meseca do manje od 12 godina

Preporučena doza je 10 do 15 mg/kg telesne mase svakih šest sati (videti odeljak 4.4).

Novorođenčad rođena u terminu (od rođenja do 27. postnatalnog dana) i prevremeno rođena (od rođenja do očekivanog termina porođaja plus 27 dana)

Za utvrđivanje režima doziranja kod novorođenčadi treba tražiti savet od lekara sa iskustvom u oblasti neonatologije. Jedan od mogućih načina doziranja vankomicina kod novorođenčadi je prikazan u sledećoj tabeli (videti odeljak 4.4):

PMA (nedelje)	Doza (mg/kg)	Interval primene (h)
< 29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

PMA: postmenstrualna starost [vreme proteklo od prvog dana poslednje menstruacije i rođenja (gestacijska starost) plus vreme nakon rođenja (postnatalna starost)].

Perioperativna profilaksa kod bakterijskog endokarditisa u svim starosnim grupama

Preporučena doza je inicijalna doza od 15 mg/kg pre indukcije anestezije. U zavisnosti od trajanja operacije, može biti potrebna druga doza vankomicina.

Trajanje terapije

Predloženo trajanje terapije je dato u tabeli u nastavku. U svakom slučaju, trajanje terapije treba da bude prilagođeno tipu i težini infekcije i individualnom kliničkom odgovoru.

Indikacija	Trajanje terapije
Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva	
- Nenekrotizirajuće	7 do 14 dana
- Nekrotizirajuće	4 do 6 nedelja*
Infekcije kostiju i zglobova	4 do 6 nedelja**
Vanbolnička pneumonija	7 do 14 dana
Bolnička pneumonija, pneumonija povezana sa mehaničkom ventilacijom	7 do 14 dana
Infektivni endokarditis	4 do 6 nedelja***

*Nastaviti terapiju dok debridman postane nepotreban, do kliničkog poboljšanja pacijenta i kada je pacijent afebrilan 48 do 72 sata

**U slučaju protetskih zglobnih infekcija treba razmotriti dugotrajniju oralnu supresivnu terapiju odgovarajućim antibiotikom

***Trajanje i potreba za kombinovanom terapijom je bazirana na tipu valvule i vrsti mikroorganizma.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Mogu biti potrebne manje doze održavanja zbog smanjenja bubrežne funkcije kod starijih osoba.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije inicijalno treba razmotriti primenu početne doze i potom pratiti minimalne koncentracije vankomicina u serumu, a ne planirati režim doziranja, posebno kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili onih kod kojih se primenjuje terapija zamene bubrežnih funkcija (*engl. Renal replacement therapy (RRT)*), zbog različitih faktora koji mogu uticati na nivoe vankomicina.

Kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem bubrežne funkcije, početna doza se ne sme smanjiti. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije poželjnije je produžiti interval između doza nego primeniti manju dnevnu dozu.

Treba razmotriti istovremenu primenu lekova koji mogu da smanje klirens vankomicina i/ili potenciraju njegove neželjene efekte (videti odeljak 4.4).

Lek Vankomicin se slabo dijalizuje intermitentnom hemodijalizom. Međutim, korišćenje visoko permeabilnih membrana i kontinuirana terapija zamene bubrežnih funkcija (CRRT) povećava klirens vankomicina i generalno zahteva zamenu doziranja (obično nakon terapije hemodijalize u slučaju intermitentne hemodijalize).

Odrasli

Prilagođavanje doze kod odraslih pacijenata može se bazirati na proceni brzine glomerularne filtracije (eGFR) prema sledećoj formuli:

Muškarci: $[Telesna\ masa(kg) \times 140 - godine\ starosti] / 72 \times serumski\ kreatinin\ (mg/dL)$

Žene: $0,85 \times izračunata\ vrednost\ dobijena\ upotrebom\ formule\ za\ muškarce$

Uobičajena početna doza kod odraslih pacijenata je 15 do 20 mg/kg koja se može primenjivati na svaka 24 sata kod pacijenata sa klirensom kreatinina između 20 i 49 mL/min. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ispod 20 mL/min) ili onih koji su na terapiji zamene bubrežnih funkcija, dozni režim u velikoj meri zavisi od modaliteta RRT i treba da bude baziran na vrednostima nivoa vankomicina u serumu i rezidualnoj funkciji bubrega (videti odeljak 4.4). U zavisnosti od kliničke situacije, trebalo bi razmotriti odlaganje naredne doze leka, dok se čekaju rezultati nivoa vankomicina u serumu.

Kod pacijenata u kritičnoj fazi bolesti koji imaju renalnu insuficijenciju, inicijalna udarna doza (25 do 30 mg/kg) ne treba da se smanjuje.

Pedijatrijska populacija

Prilagođavanje doze kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 1 godine i više, može se bazirati na proceni brzine glomerularne filtracije (eGFR) prema revidiranoj *Schwartz* formuli:

$eGFR\ (mL/min/1,73m^2) = (Visina\ (cm) \times 0,413) / serumski\ kreatinin\ (mg/dL)$

$eGFR\ (mL/min/1,73m^2) = (Visina\ (cm) \times 36,2) / serumski\ kreatinin\ (\mu mol/L)$

Revidirana *Schwartz* formula nije primenljiva za novorođenčad i odojčad uzrasta ispod 1 godine, te je potrebno potražiti stručni savet.

Orjentacione preporuke za doziranje kod pedijatrijske populacije prikazane su u sledećoj tabeli na osnovu istih principa kao kod odraslih pacijenata.

GFR (mL/min/1,73m ²)	Intravenska doza	Učestalost doziranja
50-30	15 mg/kg	svakih 12 sati
29-10	15 mg/kg	svaka 24 sata
<10	10-15 mg/kg	Ponovno doziranje zasnovano na nivoima vankomicina*
Intermitentna hemodijaliza		
Peritonealna dijaliza		
Kontinuirana terapija zamene bubrežne funkcije (CRRT)	15 mg/kg	Redoziranje zasnovano na nivoima vankomicina*

*Odgovarajući vremenski period i količina naknadnih doza u velikoj meri zavisi od modaliteta RRT i treba da se zasniva na nivoima vankomicina u serumu izmerenih pre doziranja i rezidualnoj funkciji bubrega. U zavisnosti od kliničke situacije, trebalo bi razmotriti odlaganje naredne doze leka, dok se čekaju rezultati merenja nivoa vankomicina u serumu.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze.

Trudnoća

Postizanje terapijske koncentracije u serumu kod trudnica može zahtevati značajno povećanje doza (videti odeljak 4.6).

Gojazni pacijenti

Kod gojaznih pacijenata, početnu dozu treba individualno prilagoditi prema ukupnoj telesnoj masi kao kod pacijenata koji nisu gojazni.

Oralna primena

Pacijenti uzrasta 12 godina i stariji

Lečenje infekcija uzrokovanih bakterijom *Clostridium difficile* (CDI):

Preporučena doza vankomicina je 125 mg svakih 6 sati tokom 10 dana za prvu epizodu blagih do umerenih infekcija uzrokovanih bakterijom *Clostridium difficile* (CDI). Ova doza se može povećati na 500 mg svakih 6 sati tokom 10 dana, u slučaju teške ili komplikovane bolesti. Maksimalna dnevna doza ne treba biti veća od 2 g.

Kod pacijenata sa višestrukim recidivom, za terapiju trenutne epizode CDI može se razmotriti primena vankomicina od 125 mg četiri puta dnevno tokom deset dana, nakon čega sledi smanjenje doze, doza se postepeno smanjuje do 125 mg dnevno ili se primenjuje „*pulse regimen*“ tj. dnevna doza 125-500 mg svaka 2-3 dana u trajanju od najmanje 3 nedelje.

Novorođenčad, odojčad i deca uzrasta do 12 godina

Preporučena doza vankomicina je 10 mg/kg, oralno, svakih 6 sati tokom 10 dana. Maksimalna dnevna doza ne treba da bude veća od 2g.

Trajanje lečenja sa vankomicinom se individualno prilagođava kliničkom toku svakog pacijenta. Kada god je to moguće, lečenje antibiotikom za kog se sumnja da je izazvao CDI, treba prekinuti. Treba osigurati adekvatnu nadoknadu tečnosti i elektrolita.

Praćenje serumske koncentracije vankomicina

Učestalost terapijskog monitoringa lekova (TOM) treba da bude određena individualno, prema kliničkoj situaciji i odgovoru na terapiju i od svakodnevnog uzimanja uzoraka koji je potreban kod nekih hemodinamski nestabilnih pacijenata do najmanje jednom nedeljno kod stabilnih pacijenata koji pokazuju odgovor na terapiju. Kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom, koncentraciju vankomicina u serumu treba odrediti drugog dana lečenja, neposredno pre sledeće doze.

Kod pacijenata na intermitentnoj hemodijalizi, nivo vankomicina se obično kontroliše pre početka sledeće terapije hemodijalize.

Nakon oralne primene, treba pratiti serumske koncentracije vankomicina kod pacijenata sa intestinalnim inflamatornim bolestima (videti odeljak 4.4).

Terapijske (minimalne) koncentracije vankomicina u krvi trebalo bi da budu 10-20 mg/L, zavisno od mesta infekcije i osetljivosti mikroorganizama. Kliničke laboratorije obično preporučuju vrednosti minimalne koncentracije vankomicina u krvi od 15-20 mg/L da bi se bolje obuhvatili mikroorganizmi čija je osetljivost klasifikovana $MIC \geq 1\text{mg/L}$ (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Metode zasnovane na modelu mogu biti korisne u predviđanju individualnih doza potrebnih za postizanje adekvatne vrednosti AUC. Pristup zasnovan na modelu može se koristiti i za izračunavanje individualne početne doze i za prilagođavanje doze zasnovane na TDM rezultatima (videti odeljak 5.1).

Način primene

Intravenska primena

Intravenski vankomicin se obično primenjuje kao intermitentna infuzija i preporuke za doziranje koje su predstavljene u ovom odeljku za intravensku primenu odgovaraju ovom načinu administracije.

Vankomicin treba primenjivati samo sporom intravenskom infuzijom tokom vremenskog perioda koji nije kraći od sat vremena ili maksimalnom brzinom od 10 mg/min u razblaženom rastvoru (najmanje 100 mL na 500 mg ili 200 mL na 1000 mg) (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata kojima se mora ograničiti unos tečnosti, takođe se može primeniti rastvor koncentracije 500 mg/50 mL ili 1000 mg/100 mL, iako upotreba ovako visokih koncentracija može povećati rizik od neželjenih efekata povezanih sa infuzijom.

Za informacije o pripremi rastvora za infuziju videti odeljak 6.6.

Kontinuirana infuzija vankomicina se može razmotriti kod pacijenata sa nestabilnim klirensom vankomicina.

Oralna primena

Sadržaj bočica za parenteralnu primenu, može se primeniti i za oralnu primenu.

Dozu treba rekonstituisati u 30 mL vode i dati pacijentu da popije ili primeniti pomoću nazogastrične cevi (videti odeljak 6.6).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na vankomicin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Vankomicin se ne sme primenjivati intramuskularno zbog rizika od nekroze na mestu primene.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije preosetljivosti

Moguće su teške i povremeno fatalne reakcije preosetljivosti (videti odeljke 4.3 i 4.8). U slučaju reakcija preosetljivosti, terapija vankomicinom se mora odmah prekinuti i preduzeti odgovarajuće hitne mere.

Kod pacijenata koji su na terapiji vankomicinom tokom dužeg vremenskog perioda ili istovremeno sa drugim lekovima koji mogu uzrokovati neutropeniju ili agranulocitozu, broj leukocita treba pratiti u redovnim vremenskim intervalima. Kod svih pacijenata koji primaju vankomicin treba redovno sprovoditi hematološka ispitivanja, analize urina i testove funkcije jetre i bubrega.

Treba biti oprezan pri primeni vankomicina kod pacijenata koji su alergični na teikoplanin, jer može doći do unakrsne alergijske reakcije uključujući fatalni anafilaktički šok.

Spektar antibakterijske aktivnosti

Vankomicin ima spektar antibakterijske aktivnosti ograničen na Gram-pozitivne bakterije. Nije indikovano kao monoterapija za lečenje nekih infekcija, osim ako je dokumentovano, poznato ili postoji velika sumnja da se radi o infekcijama izazvanim mikroorganizmima osetljivim na vankomicin.

Racionalna upotreba vankomicina treba da uzme u obzir spektar antibakterijske aktivnosti, bezbednosni profil leka i pogodnost standardne antibakterijske terapije za lečenje određenog pacijenta.

Ototoksičnost

Ototoksičnost, koja može biti prolazna ili trajna (videti odeljak 4.8), prijavljena je kod pacijenata sa prethodno postojećim oštećenjem sluha, pacijenata kojima su primenjivane visoke intravenske doze ili pacijenata koji su bili na istovremenoj terapiji sa drugim ototoksičnim lekovima, kao što su aminoglikozidi. Vankomicin takođe treba izbegavati kod pacijenata sa prethodnim gubitkom sluha. Gluvoći može prethoditi tinitus. Isustva sa drugim antibioticima ukazuju da gluvoća može biti progresivna bez obzira na prekid terapije. Da bi se umanjio rizik od ototoksičnosti, neophodno je periodično praćenje koncentracije leka u krvi i sprovođenje testova za proveru sluha.

Stariji pacijenti su posebno osetljiviji na oštećenje sluha. Praćenje vestibularne i slušne funkcije kod starijih pacijenata neophodno je tokom i nakon terapije. Treba izbegavati istovremenu ili uzastopnu primenu drugih ototoksičnih lekova.

Reakcije povezane sa intravenskom infuzijom

Brza bolus injekcija (tokom nekoliko minuta) može izazvati prekomernu hipotenziju (uključujući šok i retko srčani zastoj), odgovora sličnog onom koje izaziva histamin i makulopapulozni ili eritematozni osip („red man syndrome” ili „red neck syndrome”). Vankomicin treba primenjivati kao sporu infuziju, u razblaženom rastvoru (2,5 - 5 mg/mL), brzinom ne većom od 10 mg/min i tokom vremenskog perioda koji nije kraći od 60 minuta da bi se izbegle reakcije udružene sa brzim infuzijom leka. Prekid primene infuzije obično dovodi do brzog prestanka ovih reakcija.

Učestalost reakcija povezanih sa infuzijom (hipotenzija, crvenilo, eritem, urtikarija i pruritus) povećava se sa istovremenom primenom anestetika (videti odeljak 4.5). Njihova pojava se može izbeći davanjem infuzije vankomicina najmanje 60 minuta pre uvođenja u anesteziju.

Teške bulozne reakcije

Stevens-Johnson –ov sindrom (SJS) je prijavljen kod primene vankomicina (videti odeljak 4.8). Ukoliko se pojave simptomi ili znaci SJS-a (progresivni kožni osip, često sa plikovima i mukoznim lezijama) odmah treba prekinuti primenu leka i proceniti stanje pacijenta od strane dermatologa.

Reakcije povezane sa mestom primene

Bol na mestu primene i tromboflebitis mogu se javiti kao povremeno teške reakcije kod mnogih pacijenata koji primaju vankomicin intravenskim putem. Učestalost i ozbiljnost tromboflebitisa može se svesti na minimum ukoliko se lek primenjuje polako, kao razblaženi rastvor i ako se redovno menja mesto primene leka.

Efikasnost i bezbednost vankomicina primenjenog intratekalnim, intralumbarnim i intraventrikularnim putem nije utvrđena.

Nefrotoksičnost

Vankomicin treba primenjivati sa posebnom pažnjom kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, uključujući anuriju, jer je mogućnost pojave toksičnih efekata znatno veća u slučaju produženih visokih koncentracija leka u krvi. Visoke koncentracije leka u krvi ili produženo trajanje terapije povećavaju rizik od toksičnosti.

Kontinuirano praćenje nivoa vankomicina u krvi indikovano je u terapiji visokim dozama i kod dugotrajne primene, posebno kod pacijenata sa renalnom disfunkcijom ili oštećenjem sluha kao i kod pacijenata koji su bili na istovremenoj terapiji sa drugim nefrotoksičnim ili ototoksičnim lekovima (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Trenutne preporuke za intravensko doziranje kod pedijatrijske populacije, posebno za decu uzrasta ispod 12 godina starosti, mogu dovesti do subterapijske koncentracije vankomicina kod značajnog broja dece. Međutim, bezbednost povećanja doze vankomicina nije procenjena na odgovarajući način i generalno se ne preporučuju doze veće od 60 mg/kg/dan.

Vankomicin se sa posebnom pažnjom mora primenjivati kod prevremeno rođene dece i novorođenčadi zbog nedovoljne razvijenosti bubrežne funkcije i mogućeg porasta serumske koncentracije vankomicina. Kod ove dece treba pažljivo pratiti koncentracije vankomicina u krvi. Istovremena primena vankomicina i anestetika je povezana sa pojavom eritema i crvenila sličnog onom koji izaziva histamin kod dece. Slično tome, istovremena primena sa nefrotoksičnim lekovima kao što su aminoglikozidni antibiotici, NSAIL- nesteroidni antiinflamatorni lekovi (npr. Ibuprofen za zatvaranje ductusa arteriosusa) ili amphotericin B, povezana je sa povećanim rizikom od nefrotoksičnosti (videti odeljak 4.5) i zahteva pažljivije praćenje nivoa vankomicina u serumu i bubrežne funkcije.

Stariji pacijenti

Prirodno smanjenje glomerularne filtracije kod starijih pacijenata može dovesti do povišenih koncentracija vankomicina u serumu ako doziranje nije prilagođeno (videti odeljak 4.2).

Interakcije sa anestheticima

Depresija miokarda izazvana anestheticima može biti pojačana vankomicinom. Tokom anestezije, doze moraju biti adekvatno razblažene i primenjene sporo uz pažljivo praćenje rada srca. Promene položaja treba odložiti do završetka infuzije, kako bi se omogućilo posturalno prilagođavanje (videti odeljak 4.5).

Pseudomembranozni enterokolitis

U slučaju teške perzistentne dijareje mora se uzeti u obzir mogućnost nastanka pseudomembranoznog enterokolitisa koji može ugroziti život pacijenta (videti odeljak 4.8). Antidijaroiici se ne smeju se primeniti.

Super infekcija

Produžena primena vankomicina može dovesti do proliferacije bakterijskih sojeva rezistentnih na lek. Pažljivo praćenje pacijenta je od suštinskog značaja. Ako se tokom terapije javi superinfekcija, treba preduzeti odgovarajuće mere.

Oralna primena

Intravenska primena vankomicina nije efektivna za lečenje infekcija uzrokovanih bakterijom *Clostridium difficile*. Vankomicin treba primeniti oralno za ovu indikaciju.

Test za potvrdu kolonizacije bakterijom *Clostridium difficile* ili njenih toksina se ne preporučuje kod dece mlađe od 1 godine zbog visoke stope asimptomatske kolonizacije, osim ako je prisutna teška dijareja kod odojčadi sa faktorima rizika za stanja kao što su Hiršprungova bolest, operativni zahvat kod analne atrezije ili drugi teški poremećaji motiliteta. Uvek treba razmotriti alternativne etiologije kako bi se potvrdio enterokolitis izazvan bakterijom *Clostridium difficile*.

Potencijal za sistemsku resorpciju

Resorpcija može biti pojačana kod pacijenata sa inflamatornim bolestima intestinalne mukoze ili sa pseudomembranoznim enterokolitisom izazvanim bakterijom *Clostridium difficile*. Ovi pacijenti mogu biti izloženi većem riziku od pojave neželjenih reakcija, naročito ako istovremeno postoji i oštećenje funkcije bubrega. Što je veće oštećenje funkcije bubrega, veći je i rizik od pojave neželjenih reakcija povezanih sa parenteralnom primenom vankomicina. Potrebno je praćenje koncentracije vankomicina u serumu kod pacijenata sa inflamatornim bolestima intestinalne mukoze.

Nefrotoksičnost

Redovno praćenje bubrežne funkcije je neophodno kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom ili kod kojih se istovremeno primenjuju aminoglikozidi ili drugi nefrotoksični lekovi.

Ototoksičnost

Redovno praćenje funkcije čula sluha može biti od pomoći kako bi se smanjio rizik od ototoksičnosti kod pacijenata sa postojećim gubitkom sluha ili kod kojih se istovremeno primenjuju ototoksični lekovi kao što su aminoglikozidi.

Interakcije sa lekovima koji smanjuju motilitet gastrointestinalnog trakta i inhibitorima protonske pumpe

Treba izbegavati primenu lekova koji smanjuju motilitet gastrointestinalnog trakta a primenu inhibitora protonske pumpe dodatno razmotriti.

Razvoj bakterijske rezistencije

Oralna primena vankomicina povećava mogućnost pojave populacije enterokoka rezistentnih na vankomicin u gastrointestinalnom traktu. Preporučuje se racionalna upotreba oralno primenjenog vankomicina.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena vankomicina i anestetika povezana je sa pojavom eritema, crvenila sličnog onom koji izaziva histamin i anafilaktoidnih reakcija (videti odeljak 4.8).

Prijavljeno je da se učestalost događaja povezanih sa primenom infuzije povećava sa istovremenom primenom anestetika. Događaji uzrokovani primenom infuzije se mogu značajno smanjiti primenom vankomicina u obliku infuzije od 60 minuta pre indukcije anestetika. Ukoliko se vankomicin primenjuje tokom anestezije, doze se moraju razblažiti do najmanje 5 mg/mL i primeniti sporo uz pažljivo praćenje rada srca. Promene položaja treba odložiti do završetka infuzije, kako bi se omogućilo posturalno prilagođavanje.

Istovremena ili uzastopna sistemska ili lokalna primena sa drugim potencijalno ototoksičnim i nefrotoksičnim lekovima, kao što su amfotericin B, aminoglikozidi, bacitracin, polimiksin B, kolistin, viomicin, cisplatin, diuretici Henleove petlje i NSAID mogu povećati toksičnost vankomicina i ako je indikovana njihova primena, potrebno je odgovarajuće praćenje i oprezna upotreba.

Oralna primena: Treba razmotriti prekid terapije inhibitorima protonske pumpe i lekovima koji smanjuju motilitet gastrointestinalnog trakta u skladu sa lokalnim smernicama za lečenje infekcija uzrokovanih bakterijom *Clostridium difficile*.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Studije teratogenosti sprovedene na pacovima sa dozama koje su 5 puta više od humanih doza i kod kunića sa dozama koje su 3 puta više od humane doze, nisu pružile dokaze o oštećenju fetusa usled primene vankomicina. U kontrolisanoj kliničkoj studiji, potencijalni ototoksični i nefrotoksični efekat vankomicin hidrohlorida kod odojčadi je primećen kada je lek primenjivan kod trudnica sa ozbiljnim stafilokoknim infekcijama nastalim kao komplikacija intravenske zloupotrebe narkotika. Vankomicin hidrohlorid je pronađen u krvi pupčane vrpce. Nisu zabeleženi senzorneuralni gubitak sluha ili nefrotoksičnost koji se mogu pripisati vankomicinu. Kod jednog deteta, čija je majka primila vankomicin tokom trećeg trimestra, došlo je do konduktivne gluvoće koja nije dovedena u vezu sa primenom vankomicina. S obzirom na to da je

vankomicin primenjivan samo tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće, nije poznato da li uzrokuje oštećenje fetusa. Vankomicin treba primenjivati u trudnoći samo ako je to jasno indikovano, i potrebno je pažljivo pratiti koncentracije leka u krvi kako bi se rizik od fetalne toksičnosti sveo na minimum. Međutim, prijavljeno je da je kod trudnica ponekad potrebno povećati dozu vankomicina da bi se postigle terapijske koncentracije leka u serumu.

Dojenje:

Vankomicin hidrohlorid se izlučuje u majčino mleko. Neophodan je oprez kada se vankomicin primenjuje kod žena koje doje. Malo je verovatno da odojče može da resorbuje značajnu količinu vankomicina iz gastrointestinalnog trakta.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije primenljivo.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbedonosnog profila

Najčešće neželjene reakcije su flebitis, pseudoalergijske reakcije i naleti crvenila kože u gornjem delu tela („red neck syndrome”), koji su u vezi sa prebrzom primenom intravenske infuzije vankomicina.

Parenteralne formulacije za oralnu primenu: Resorpcija vankomicina iz gastrointestinalnog trakta je zanemarljiva. Međutim, kod teške inflamacije intestinalne mukoze, naročito u kombinaciji sa bubrežnom insuficijencijom, mogu se pojaviti neželjene reakcije nakon parenteralne primene vankomicina.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije su navedene u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Neželjene reakcije su navedene prema MeDRA klasifikaciji sistemima organa i kategoriji učestalosti.

Kategorije učestalosti definisane su na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije
Poremećaji krvi i limfnog sistema:	
Retko	Reverzibilna neutropenija, agranulocitoza, eozinofilija, trombocitopenija, pancitopenija
Poremećaji imunskog sistema:	
Retko	Reakcije preosetljivosti, anafilaktičke reakcije
Poremećaji uha i labirinta:	
Povremeno	Prolazni ili trajni gubitak sluha
Retko	Vertigo, tinitus, vrtoglavica
Kardiološki poremećaji:	
Veoma retko	Srčani zastoj
Vaskularni poremećaji	
Često	Sniženje krvnog pritiska
Retko	Vaskulitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni	

poremećaji:	
Često	Dispneja, stridor
Gastrointestinalni poremećaji:	
Retko	Nauzeja
Veoma retko	Pseudomembranozni enterokolitis
Nepoznato	Povraćanje, dijareja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	
Često	Crvenilo gornjeg dela tela („red man syndrome”), egzantem i inflamacija mukoze, pruritus, urtikarija
Veoma retko	Eksfolijativni dermatitis, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, <i>Lyell's</i> - ov sindrom, linearna IgA bulozna dermatoza
Nepoznato	Eozinofilija i sistemski simptomi (DRESS sindrom), AGEP (akutna generalizovana egzantematozna pustuloza)
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:	
Često	Bubrežna insuficijencija koja se primarno manifestuje smanjenjem serumskog kreatinina i serumske uree
Retko	Intersticijski nefritis, akutna insuficijencija bubrega
Nepoznato	Akutna tubularna nekroza
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:	
Često	Flebitis, crvenilo gornjeg dela tela i lica
Retko	Groznica usled primene leka, drhtanje, bol i spazam grudnih i leđnih mišića

Opis odabranih neželjenih reakcija:

Reverzibilna neutropenija koja obično počinje jednu ili više nedelja nakon intravenske terapije ili posle ukupne doze veće od 25 g.

Tokom ili ubrzo nakon brze intravenske infuzije se može javiti anafilaktička/anafilaktoidna reakcija, uključujući otežano disanje. Intenzitet reakcije se smanjuje kada se prekine sa primenom leka, obično između 20 minuta i 2 sata. Vankomicin treba primenjivati sporom intravenskom infuzijom (videti odeljke 4.2 i 4.4). Nakon intramuskularne primene, može se javiti nekroza na mestu primene.

Tinitus, koji ponekad prethodi nastanku gluvoće, treba smatrati indikacijom za prekid terapije.

Ototoksičnost je primarno bila prijavljena kod pacijenata kojima su primenjene velike doze, ili koji su bili na istovremenoj terapiji sa drugim ototoksičnim lekovima kao što su aminoglikozidi, ili kod pacijenata koji su imali prethodno postojeće smanjenje bubrežne funkcije ili sluha.

Ukoliko se sumnja na bulozni poremećaj, treba prekinuti primenu leka i proceniti stanje pacijenta od strane dermatologa.

Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil je generalno konzistentan kod primene kod dece i odraslih pacijenata. Nefrotoksičnost je opisana kod dece, uglavnom u kombinaciji sa drugim nefrotoksičnim lekovima kao što su aminoglikozidi.

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
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Savetuje se simptomatska terapija, uz održavanje glomerularne filtracije.

Vankomicin se slabo uklanja iz krvi hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Primećeno je da metoda haemoperfuzije sa Amberlite resin XAD-4 ima ograničeno delovanje.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibiotici, glikopeptidni antibakterijski lekovi

ATC šifra: A07AA09 za oralnu primenu, J01XA01 za intravensku primenu

Mehanizam dejstva:

Vankomicin je triciklični glikopeptidni antibiotik koji inhibira sintezu ćelijskog zida osetljivih bakterija vezivanjem visokim afinitetom za terminalnu D-alanil-D-alanina funkciju u prekursorskoj jedinici ćelijskog zida. Lek ispoljava sporo baktericidno delovanje u fazi deobe mikroorganizama. Pored toga, vankomicin smanjuje permeabilnost bakterijske ćelijske membrane i sinteze RNK.

Odnos farmakokinetika/farmakodinamika

Vankomicin pokazuje aktivnost nezavisno od koncentracije pri čemu je površina ispod krive koncentracije (AUC) podeljena minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIC) za ciljni mikroorganizam (AUC/MIC), primarni prediktivni parametar efikasnosti. Na bazi podataka koji su dobijeni *in vitro*, podataka dobijenih ispitivanjem na životinjama i ograničenih podataka kod ljudi, odnos AUC/MIC od 400 utvrđen je kao ciljni odnos PK/PD za postizanje kliničke efikasnosti vankomicina. Da bi se postigao ovaj cilj, kada su MICs $\geq 1,0$ mg/L, potrebno je primeniti doze iz gornjeg dela opsega doza i održavati trajno visoke minimalne koncentracije vankomicina u serumu (15-20 mg/L) (videti odeljak 4.2).

Mehanizam rezistencije

Stečena rezistencija na glikopeptide je najčešća kod enterokoka i zasniva se na sticanju različitih kompleksa u genu rezistencije na vankomicin (gena „van“) koji menjaju ciljnu D-alanil-D-alaninsku deo u D-alanil-D-laktatni ili D-alanil-D-serinski koji slabo vezuju vankomicin. U nekim zemljama, porast broja slučajeva rezistencije je primećen posebno kod enterokoka; pojava multirezistentnih sojeva *Enterococcus faecium* je posebno alarmantna.

Van geni su retko pronađeni kod *Staphylococcus aureus*, gde promene u strukturi ćelijskog zida rezultiraju „intermedijarnom” osetljivošću, koja je najčešće heterogena. Takođe, prijavljeni su i meticilin rezistentni sojevi *Staphylococcus aureus* (MRSA) sa smanjenom osetljivošću na vankomicin. Smanjena osetljivost ili rezistencija na vankomicin kod *Staphylococcus* nije u potpunosti shvaćena. Potrebno je nekoliko genetskih elemenata i višestrukih mutacija.

Ne postoji unakrsna rezistencija između vankomicina i drugih klasa antibiotika. Prijavljena je unakrsna rezistencija sa drugim glikopeptidnim antibiotikom kao što je teikoplanin. Sekundarni razvoj rezistencije tokom terapije je redak.

Sinergizam

Kombinacija vankomicina sa aminoglikozidnim antibioticima ima sinergistički efekat protiv mnogih sojeva *Staphylococcus aureus*, ne-enterokokne grupe D streptokoka, enterokoka kao i streptokoka iz Viridans grupe. Kombinacija vankomicina sa cefalosporinima ima sinergistički efekat protiv nekih oksacilin rezistentnih sojeva *Staphylococcus epidermidis*, kombinacija vankomicina sa rifampicinom ima sinergistički efekat protiv *Staphylococcus epidermidis* i parcijalni sinergistički efekat protiv nekih sojeva *Staphylococcus aureus*. Kako vankomicin u kombinaciji sa cefalosporinima može imati antagonistički efekat protiv nekih sojeva *Staphylococcus epidermidis* i u kombinaciji sa rifampicinom protiv nekih sojeva *Staphylococcus aureus*, prethodno testiranje sinergizma je veoma korisno.

Treba uzeti uzorke za bakterijske kulture kako bi se izolovali i identifikovali uzročnici i odredila njihova osetljivost na vankomicin.

Osetljivost

Vankomicin je aktivan protiv gram-pozitivnih bakterija, kao što su stafilokoke, streptokoke, enterokoke, pneumokoke i klostridije. Gram-negativne bakterije su rezistentne na vankomicin.

Učestalost stečene rezistencije za određene vrste može se razlikovati geografski i vremenski, zato su poželjni lokalni podaci o rezistenciji, posebno kod lečenja teških infekcija. Ako je status lokalne rezistencije takav da postoji sumnja u uspešnost vankomicina barem kod nekih tipova infekcija, treba tražiti stručni savet. Ova informacija daje samo približne smernice o tome da li su mikroorganizmi osetljivi na vankomicin.

Sledeće vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) su utvrđene od strane Evropskog komiteta za testiranje osetljivosti na antibiotike (engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST):

MIKROORGANIZAM	OSETLJIVOST	REZISTENCIJA
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Koagulaza-negativni <i>staphylococci</i>	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
Streptococcus spp. grupe A,B,C i G	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Gram-pozitivni anaerobi	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L

¹ S.aureus sa vrednostima MIC za vankomicin od 2mg/L su na granici distribucije divljeg tipa i može doći do smanjenog kliničkog odgovora

UOBIČAJENO OSETLJIVE VRSTE
<p>Gram pozitivne: Enterococcus faecalis Staphylococcus aureus Staphylococcus aureus meticilin rezistentan Koagulaza negativan Staphylococci Streptococcus spp. Streptococcus pneumoniae Enterococcus spp. Staphylococcus spp.</p> <p>Anaerobni mikroorganizmi: Clostridium spp. izuzev Clostridium innocuum Eubacterium spp. Peptostreptococcus spp.</p>
<p>Vrste kod kojih stečena rezistencija može da predstavlja problem:</p> <p style="text-align: center;">Enterococcus faecium</p>
<p style="text-align: center;">Prirodno rezistentne: Sve Gram negativne bakterije</p> <p>Gram pozitivne aerobne vrste Erysipelothrix rhusiopathiae Heterofermentative Lactobacillus Leuconostoc spp. Pediococcus spp.</p> <p>Anaerobne vrste Clostridium innocuum</p>
<p>Pojava rezistencije na vankomicin se razlikuje od jedne bolnice do druge tako da treba kontaktirati lokalnu mikrobiološku laboratoriju za relevantne lokalne informacije.</p>

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Vankomicin se primenjuje intravenski za terapiju sistemskih infekcija.

Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, intravenskom primenom ponovljenih doza od 1000 mg vankomicina (15 mg/kg) u vidu infuzije tokom 60 minuta postižu prosečne koncentracije u plazmi od 50-60 mg/L, 20-25 mg/L i 5-10 mg/L, odmah, 2 sata i 11 sati nakon završetka infuzije, ovim redosledom. Koncentracije u plazmi nakon ponovljenog doziranja su slične onima koje se postižu nakon primene jedne doze.

Oralno primenjeni vankomicin obično ne prolazi u sistemsku cirkulaciju. Međutim, postoji mogućnost resorpcije nakon oralne primene kod pacijenata sa (pseudomembranoznim) kolitisom. Ako postoji oštećenje bubrežne funkcije postoji mogućnost kumulacije vankomicina.

Distribucija

Volumen distribucije je oko 60 L/1,73 m² površine tela. Pri koncentracijama vankomicina u serumu od 10 do 100 mg/L, procenat vezivanja vankomicina za proteine plazme je 30-55%, izmereno ultrafiltracijom.

Vankomicin lako prelazi u krv pupčane vrpce preko placente. Ukoliko ne postoji inflamacija moždanih ovojnica, vankomicin prolazi kroz krvno moždanu barijeru u maloj meri.

Biotransformacija

Vankomicin se metaboliše u maloj meri. Nakon parenteralne primene, skoro potpuno se eliminiše kao mikrobiološki aktivna supstanca (oko 75-90% u roku od 24 sata) putem bubrega glomerularnom filtracijom.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije vankomicina je 4-6 sati kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom, dok je kod dece 2,2-3 sata. Klirens plazme je oko 0,058 L/kg/h a bubrežni klirens je 0,048 L/kg/h. Tokom prva 24 sata, približno 80% primenjene doze vankomicina se izluči putem urina glomerularnom filtracijom. Ukoliko je bubrežna funkcija oštećena, izlučivanje vankomicina je produženo. Kod anefričnih pacijenata poluvreme eliminacije je 7,5 dana. Zbog ototoksičnosti kod terapije vankomicinom, neophodno je praćenje koncentracija leka u plazmi.

Bilijarno izlučivanje je zanemarljivo (manje od 5% doze leka).

Iako se vankomicin ne eliminiše efikasno hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom, prijavljeni su slučajevi povećanja klirensa vankomicina kod hemoperfuzije i hemofiltracije.

Nakon oralne primene, samo deo primenjene doze se može naći u urinu. Nasuprot tome, visoke koncentracije vankomicina se nalaze u fecesu (> 3100 mg/kg sa dozama od 2000 mg/dan).

Linearnost/nelinearnost

Koncentracija vankomicina se uglavnom povećava srazmerno povećanju doze. Koncentracije u plazmi nakon primene ponovljenih doza su slične sa onim nakon primene pojedinačne doze.

Karakteristike u specifičnim grupama

Oštećenje funkcije bubrega

Vankomicin se primarno eliminiše glomerularnom filtracijom. Kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije, poluvreme eliminacije vankomicina je produženo, a ukupni klirens smanjen. Optimalnu dozu treba izračunati u skladu sa preporukama za doziranje navedenim u odeljku 4.2 Doziranje i način primene

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika vankomicina nije promenjena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Trudnice

Kod trudnica je ponekad potrebno značajno povećanje doze vankomicina da bi se postigle terapijske koncentracije leka u serumu (videti odeljak 4.6).

Gojazni pacijenti

Distribucija vankomicina se može promeniti kod pacijenata sa povećanom telesnom masom zbog povećanja volumena distribucije i renalnog klirensa kao i mogućih promena vezivanja proteina u plazmi.

U ovim subpopulacijama, koncentracije vankomicina u serumu bile su veće od očekivanih kod zdravih, odraslih muških osoba (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Vankomicin je pokazao široku inter-individualnu varijabilnost kod prevremeno rođene i novorođenčadi rođene u terminu. Kod novorođenčadi, nakon intravenske primene, volumen distribucije vankomicina varira između 0,38 i 0,97 L/kg, slično kao kod odraslih, dok klirens varira između 0,63 i 1,4 mL/kg/min. Poluvreme eliminacije varira između 3,5 i 10 sati i duže je nego kod odraslih, što odražava uobičajeno niže vrednosti za klirens kod novorođenčadi.

Kod novorođenčadi i starije dece, volumen distribucije je između 0,26-1,05 L/kg, dok je klirens između 0,33-1,87 mL/kg/min.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Dugotrajne studije na životinjama za procenu kancerogenog potencijala nisu sprovedene, u standardnim laboratorijskim testovima nije pronađen mutageni potencijal vankomicina. Nisu izvedena definitivna ispitivanja plodnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

6.2. Inkompatibilnost

Rastvor vankomicina ima nisku pH vrednost. To može da dovede do hemijske ili fizičke nestabilnosti kada se meša sa drugim supstancama. Treba izbegavati mešanje sa alkalnim rastvorima.

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

Iako intravitrealna injekcija nije odobren način primene vankomicina, zabeleženo je taloženje nakon intravitrealne injekcije vankomicina i ceftazidima u terapiji endoftalmitisa, korišćenjem različitih šriceva i igala. Talog se postepeno rastvara, sa potpunim čišćenjem očne šupljine tokom dva meseca i sa poboljšanjem vizuelne preciznosti.

Kompatibilnost sa rastvorima za intravensku primenu

Prema studijama sa 0,5% rastvorima vankomicina, sledeći rastvori su hemijski i fizički kompatibilni nakon rekonstitucije i razblaženja:

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

Ako ne postoji dokaz o fizičko-hemijskoj kompatibilnosti sa drugim rastvorima za infuziju, rastvor vankomicina se mora primenjivati odvojeno.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 3 godine

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost rastvora nakon rekonstitucije sa vodom za injekcije u toku 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Sa mikrobiološkog stanovišta, proizvod treba odmah primeniti. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, osim ako se razblaživanje vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima. U tim uslovima rok upotrebe rekonstituisanog rastvora iznosi 24 sata u uslovima čuvanja na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost rastvora nakon razblaživanja sa rastvorom za infuziju glukoze 5% i rastvorom za infuziju natrijum-hlorida, 0,9% u toku 8 sati na temperaturi ≤ 25 °C i 14 dana na temperaturi 2 do 8 °C.

U slučaju razblaživanja sa nekim od sledećih rastvora za infuziju:

- 5% rastvor glukoze sa 0,9% natrijum-hloridom,
- Ringerov laktatni rastvor,
- Ringerov acetatni rastvor,
- glukoza, 5% u Ringer laktatnom rastvoru,

dokazana je hemijska i fizička stabilnost u toku 96 sati na temperaturi 2 – 8 °C.

Sa mikrobiološkog stanovišta, rastvor treba odmah upotrebiti. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, osim ako se razblaživanje vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima. U tim uslovima rok upotrebe rekonstituisanog rastvora iznosi 24 sata u uslovima čuvanja na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Prašak u originalnom pakovanju:

Lek čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati lek u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tip II hidrolitičke otpornosti sa zatvarčem od hlorbutil gume i aluminijumskom kapičom i „*flip-off*“ poklopcem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalzi jedna bočica (1x1 g) i Uputstvo za lek.

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

Priprema rekonstituisanog rastvora

Neposredno pre upotrebe, dodati 20 mL vode za injekcije u bočicu sa praškom. Na taj način se dobija rastvor 50 mg/mL. Rastvor je bistar, bez vidljivih čestica.

Za uslove čuvanja rekonstituisanog leka, pogledati odeljak 6.3.

DALJE RAZBLAŽIVANJE JE OBAVEZNO. Pročitati uputstva koja slede:

Intermitentna infuzija je način primene koji se preporučuje. Rekonstituisani rastvori koji sadrži 1g vankomicina se mora razblažiti sa najmanje 200 mL intravenske infuzije natrijum-hlorida BP ili sa 5% rastvorom dekstroze u vidu intravenske infuzije. Željena doza treba da se primeni kao intravenska infuzija u trajanju od najmanje 60 minuta. Ukoliko se primeni u kraćem vremenskom intervalu ili u većoj koncentraciji, postoji mogućnost indukovanja primetne hipotenzije pored tromboflebitisa. Brza primena takođe može dovesti do crvenila i prolaznog osipa vrata i ramena.

Kontinuirana infuzija (treba da se primenjuje samo kada intermitentna infuzija nije moguća). Jedna do dve bočice (1-2g) se može dodati u dovoljno veliku količinu intravenske infuzije natrijum-hlorida BP ili 5% rastvor dekstroze da bi se omogućilo da se željena dnevna doza primenjuje sporo intravenskom infuzijom u toku 24 sata.

Koncentracija vankomicina u rastvoru za infuziju ne sme preći koncentraciju od 5 mg/mL. Kod određenih pacijenata kod kojih se zahteva restrikcija tečnosti, koncentracije od najviše 10 mg/mL se mogu koristiti (videti odeljak 4.2)

Svaka doza se može primeniti brzinom od najviše 10 mg/minuti.

Za uslove čuvanja razblaženog leka, videti odeljak 6.3. Pre primene, rekonstituisan i razblažen rastvor treba vizuelno pregledati na boju i prisutnost čestica. Može se primeniti samo bistar i bezbojan rastvor bez vidljivih čestica.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMIX DOO BEOGRAD, Koče Kapetana 36, Beograd

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

515-01-04962-17-001

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

Datum prve dozvole: 20.06.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2019.