

## UPUTSTVO ZA LEK

**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**

**vankomicin**

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri . Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

**U ovom uputstvu pročitacete:**

1. Šta je lek Vancomycin Riemser i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Vancomycin Riemser
3. Kako se primenjuje lek Vancomycin Riemser
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Vancomycin Riemser
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

## 1. Šta je lek Vancomycin Riemser i čemu je namenjen

Vankomicin je antibiotik iz grupe glikopeptida.

Prašak za rastvor za infuziju, posle rastvaranja (po uputstvu!) koristi se: oralno ili za intravensku infuziju.

### Oralna upotreba

Pošto se rastvori Vankomicin 500 mg/1000 mg prašak se može koristiti za tretman nekih tipova zapaljenja creva:

- Antibiotiski-udruženi pseudomembranozni enterokolitis (teško zapaljenje creva bolest prouzrokovana toksinom koje proizvodi Clostridium difficile npr.)
- Stafilokokni enterokolitis (zapaljenja creva bolest prouzrokovana stafilokokama)

Kada se daje intravenskom infuzijom, vankomicin nije efikasan kod ovih bolesti.

### Intravenska infuzija

Intravenska infuzija se primenjuje za teške infekcije prouzrokovane drugim, na antibiotike rezistentnim patogenima ili kod pacijenata sa alergijom na pojedine (beta-laktamske) antibiotike.

- endokarditis
- infekcije kostiju (osteitis, osteomijelitis) i zglobova
- zapaljenje pluća
- trovanje krvi (sepsis) - septikemija-prisustvo bakterija u krvi koje izaziva sepsu
- infekcije mekih tkiva

Za preoperativnu zaštitu u pripremi pacijent koji su u povećanom riziku od infekcije Gram pozitivnim patogenima, u kardiovaskularnoj 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.*, posebno *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.

## 2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Vancomycin Riemser

### **Lek Vancomycin Riemser ne smete primati:**

- Ako ste alergični (preosetljivi) na vankomicin ili bilo koji drugi sastojak leka (videti odeljak 6.).

### **Upozorenja i mere opreza**

Posebno treba voditi računa kod primene Vancomycina u slučajevima kod:

- pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i već postojećim oštećenjem sluha

Za starije osobe ne postoje posebne mere opreza, pod uslovom da nemaju ozbiljnu disfunkciju bubrega ili teško oštećenje sluha.

Za pacijente sa lošom funkcijom jetre, ne postoje posebne mere opreza.

Brza infuzija daje anafilaktoidne reakcije praćene padom krvnog pritiska i otežanim disanjem

Infuzija vankomicina se mora davati polako: ne brže od 10 mg/min, pojedinačne doze manje od 600 mg na bar 60 min., posle adekvatnog razblaženja (100 ml na 500 mg, po uputstvu).

Vankomicin je ototoksičan. Njegova upotreba se zato mora izbeći kod pacijenata sa oštećenjem sluha. Ako je vankomicin potreban kod takvih pacijenata, moraju se razmatrati samo niže doze. Nivo u krvi se mora redovno pratiti i prema tome uskladiti doze. Početnoj gluvoći može prethoditi zujanje u ušima. Rizik od oštećenja sluha, veći je kod starijih pacijenata.

Kod pacijenata koji tokom dužeg vremenskog perioda uzimaju/primaju vankomicin ili druge lekove koji mogu prouzrokovati neutropeniju ili agranulocitozu, potrebno je redovno pratiti stanje leukocita laboratorijskim testovima krvi.

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 vankomicina u serumu. Koncentracija vankomicina u krvi se mora pažljivo pratiti.

Anestezija: Upotreba anestetika tokom infuzije vankomicina može izazvati anafilaktoidne reakcije koje uključuju hipotenziju, eritem, urtikariju. Ove simptomi mogu se izbeći davanjem infuzije vankomicina bar 60 minuta pre uvođenja u anesteziju.

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili ukoliko se aminoglikozidi daju istovremeno sa vankomicinom, funkciju bubrega treba redovno pratiti a doziranje prilagoditi stepenu oštećene bubrežne funkcije. Praćenje vankomicina u serumu tokom terapije je indikovano u ovim slučajevima.

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.

Redovno praćenje nivoa vankomicina u krvi kao i funkcije sluha, naročito je važno tokom produženog vremena primene ovog leka kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili oštećenjem sluha kao i pri istovremenoj primeni ototoksičnih/nefrotoksičnih lekova.

### **Drugi lekovi i lek Vancomycin Riemser**

Molimo vas, kažite svom lekaru i farmaceutu ako uzimate ili ste do nedavno uzimali bilo koji drugi lek, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta.

Upozorenje: Kod pacijenata sa zapaljenskim infekcijama creva, klinički značajne koncentracije u serumu mogu da se jave i posle oralne primene vankomicina, naročito ako je u isto vreme oslabljena funkcija bubrega. U ovom slučaju su moguće interakcije kao posle intravenske infuzije.

Vankomicin/drugi lekovi koji potencijalno mogu da oštete bubrege ili sluh: kada se vankomicin daje u isto vreme, ili neposredno nakon lekova koji su potencijalno nefrotoksični ili ototoksični, nefrotoksičnost i/ili ototoksičnost se mogu povećati. U ovim situacijama potrebno je pažljivo praćenje terapije, kao i funkcije bubrega i funkcije sluha, posebno ako je uključena i primena aminoglikozida. Maksimalna doza vankomicina se mora ograničiti na 500 mg svakih 8 sati.

### Primena vankomicina i anestetika

Kada se istovremeno primenjuju vankomicin i anestetici, uočena je povećana učestalost neželjenih reakcija u vidu: pada krvnog pritiska, crvenila kože, alergijskih reakcija, koprivnjače i svraba (videti odeljak "Neželjena dejstva").

### Primena vankomicina i mišićnih relaksanasa

Ako se vankomicin prima u toku ili neposredno posle hirurške intervencije, zajedno , ili neposredno posle mišićnih

primene mišićnih relaksanasa (kao što je sukcinilholin) efekat neuromišićne relaksacije može biti potenciran ili produžen.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Pre nego što počnete da uzimate neki lek, posavetujte se sa svojim lekrom ili farmaceutom.

#### **Trudnoća**

Nema dovoljno odgovarajućih podataka o primeni Vancomycin Riemser u periodu trudnoće. Međutim vankomicin prolazi kroz placentu i potencijalni rizik od embrionalne i neonatalne ototoksičnosti i nefrotoksičnosti se ne sme isključiti. 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 prolazi u majčino mleko i zbog toga ga treba koristiti tokom dojenja samo kada druga antibiotska terapija nije dala zadovoljavajuće rezultate. Kod dece koja se hrane majčinim mlekom mogu se tada javiti poremećaji intestinalne flore sa dijarejom, kolonizacijom gljivicama, kao i mogućom senzibilizacijom. Prekid dojenja treba razmotriti, imajući u obzir značaj ovog leka po zdravlje majke.

### **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

Nije poznato da Vancomycin Riemser utiče na sposobnost vožnje i rukovanje mašinama.

Pacijenti koji uzimaju vankomicin treba da rade periodične analize krvi, urina, funkcije jetre i bubrega.

### **3. Kako se primenjuje lek Vancomycin Riemser**

Lek Vancomycin Riemser primenjujte uvek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar. Ako niste sasvim sigurni, proverite sa svojim lekarom ili farmaceutom.

Ako drukčije nije propisano, primenjuju se sledeća uputstva:

#### **Samo pri oralnoj upotrebi**

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

Deca: 40 mg/kg telesne mase 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 mlađu 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 koncentracija leka u serumu.

#### 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 prilagoditi 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).

Doza leka se određuje prema laboratorijskoj vrednosti klirensa kreatinina:

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:

Udarna 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]:

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

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 i ascitesom, iznureni, nehranjeni ili imobilisani pacijenti. Gde god je to moguće, klirens kreatinina treba direktno odrediti.

## **Metode upotrebe**

### **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 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 adekvatnog razblaženja (bar 100 mL po 500 mg). 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:

Rekonstituisani rastvor se mora dalje razblažiti sa kompatibilnim rastvorom za infuziju. Koncentracije vankomicina ne smeju biti veće od 2,5 -5 mg/mL. Sadržaj jedne bočice se rastvori u 10 mL vode za injekciju i dalje se razblažuje do 100-200 mL sa drugim rastvorima za infuziju.

### **Kompatibilnost sa intravenskim tečnostima**

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.

### **Glavne inkompatibilije**

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, metacilin, natrijum-hidrogenkarbonat, natrijum-hidrofurantoin, novobiocin, natrijum-fenitoin, natrijumsulfadiazin, sulfafurazol dietanolamin.

Ako se pomešaju rastvori vankomicina i beta-laktamskih antibiotika pokazuju fizičku inkompatibilnost. Slično se precipitacija povećava kod većih koncentracija vankomicina. Preporuka je da se intravenske tube

dobro ispiraju posle primene ovih antibiotika. Rastvori vankomicina treba da budu razblaženi do koncentracije od 5 mg/mL ili niže.

#### Kombinovana terapija

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

#### **Trajanje tretmana**

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

Molimo Vas popričajte sa Vašim lekarom ili farmaceutom ako Vam se učini da su efekti leka Vancomycin Riemser 500mg/1000 mg suviše jaki ili suviše slabi.

#### **Ako ste primili više leka Vancomycin Riemser nego što treba**

Nisu poznati slučajevi trovanja u užem smislu. Uz brojne rizične situacije, kao što su zapaljenje creva i teško oštećenje bubrežne (renalne) funkcije može doći do povećanja koncentracije leka u serumu što za posledicu može imati oštećenje sluha i ravnoteže (ototoksični efekti) i oštećenje bubrega (nefrotoksični efekti).

#### *Mere u slučaju predoziranja*

- Ne postoji specifičan antidot
- Koncentracije u serumu se mogu efikasno smanjiti procesom hemodijalize, korišćenjem polisulfonskih membrana, kao i hemofiltracijom ili hemoperfuzijom sa polisulfonskim smolama.
- U slučajevima predoziranja potreban je simptomatski tretman i održavanje bubrežne funkcije.

#### **Ako ste zaboravili da primite lek Vancomycin Riemser**

Terapiju lekom vankomicin, će te dobiti pod stručnim nadzorom u zdravstvenoj ustanovi, tako da je malo verovatno da nećete dobiti propisanu dozu leka. Ne uzimajte duplu dozu leka kako bi nadoknadili preskočenu. Nastavite tretman u sledeće predviđeno vreme.

#### **Ako naglo prestanete da primite lek Vancomycin Riemser**

Ne prekidajte uzimanje/primenu leka Vancomycin Riemser 500 mg/1000 mg bez dogovora sa Vašim lekarom, inače možete da ugrozite oporavak i da podstaknete razvoj rezistentnih patogenih mikroorganizama (oni izazivaju infekciju).

U slučaju bilo kakvih nedoumica oko primene ovog leka, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu.

#### **4. Moguća neželjena dejstva**

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

#### *Učestalost neželjenih dejstava prikazuje se na sledeći način:*

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek):

Nepoznata učestalost: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka.

#### **Koja se neželjena dejstva mogu javiti kada primite Vancomycin Riemser 500 mg/1000 mg ?**

#### ***Posle oralne upotrebe:***

Aktivna količina vankomicina, uzeta oralno obično ne prelazi iz digestivnog trakta u krv, tako se neželjena dejstva, koja se javljaju posle intravenske upotrebe obično ne dešavaju posle uzimanja leka oralnim putem.

Međutim, kod pacijenata sa izraženim zapaljenjem sluzokože creva, postoji mogućnost da se ponekad pojave klinički signifikantni nivoi leka u serumu posle ponovljenih oralnih doza. što je naročito zapaženo kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije. Iz tih razloga korisno je stalno praćenje nivoa vankomicina u serumu kod ovih pacijenata. Takođe treba pratiti funkciju bubrega. Savetuje se praćenje čula sluha, naročito kod pacijenata sa već oštećenom funkcijom.

Pojačan rast neosetljivih patogena može da se desi u toku produženog tretmana. Lekar koji vodi terapiju mora biti obazriv na pojavu znakova superinfekcije.

#### ***Posle intravenske primene objavljena su sledeća neželjena dejstva:***

Kratko posle brze infuzije vankomicina mogu se desiti alergijske reakcije (anafilaktoidne reakcije), koje se manifestuju padom krvnog pritiska, otežanim disanjem, koprivnjačom ili svrabom. Crvenilo gornjeg dela tela ("crveni vrat" ili "crveni čovek") mogu se takođe javiti, kao i grč u grudima ili mišićima leđa. Po prestanku infuzije ovakve reakcije obično nestaju za 20 minuta do nekoliko sati.

#### ***Reakcije preosetljivosti:***

Često se može javiti osip na koži sa i bez svraba, kao i zapaljenje sluzokože.

Povremeno se javljaju teške reakcije preosetljivosti praćene simptomima povećane telesne temperature, groznicom, eozinofilijom, drhtavicom i zapaljenjem krvnih sudova (vaskulitis). Mogu se javiti reakcije različitih stepena preosetljivosti od blažih do najtežih uključujući i šok.

Teške anafilaktoidne reakcije, zahtevaju odgovarajuće hitne mere u najbližoj zdravstvenoj ustanovi.

Bilo je retko prijavljenih slučajeva teških kožnih manifestacija neželjenih dejstava koja su bila u vezi sa intravenskom primenom vankomicina. Ovo su bile opasne po život, ugrožavajuće reakcije: IgA-linearni, ekfolijativni dermatitis *Stevens-Johnson* sindrom i *Lyell's* sindrom.

Veoma retko javljala se teška lakrimacija (prekomerno lučenje suza) koja traje do 10 sati, takođe se dovodi u vezu sa intravenskom primenom vankomicina.

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

Oštećenja bubrega, uglavnom prepoznata po povećanim koncentracijama kreatinina i uree u serumu, su često primećeni uglavnom kod pacijenata koji primaju velike doze vankomicina primaju ga istovremeno sa aminoglikozidima ili je kod njih već postojala oštećena funkcija bubrega.

Veoma retko su opisani zapaljenje bubrega (intersticijalni nefritis) i/ili akutno otkazivanje bubrega.

U većini slučajeva ova neželjena dejstva se povlače posle prekida primene vankomicina.

Pacijenti sa postojećim oštećenjem bubrežne funkcije ili istovremenim davanjem aminoglikozida moraju se pratiti i doze se moraju prilagođavati u odnosu na koncentraciju vankomicina u krvi. Preporučuje se laboratorijsko praćenje koncentracije vankomicina testovima krvi tokom terapije lekom vankomicin.

#### ***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 bubrežnu 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 prolazni smanjenje pojedinih krvnih ćelija (neutropenija). Obično se javlja jednu nedelju posle početka tretmana ili infuzije pri ukupnoj dozi koja prelazi 25 g. U većini slučajeva krvna slika se vraća na normalu po prestanku primene vankomicina.

Veoma retko se javlja reverzibilna agranulocitoza (smanjenje specifičnih krvnih ćelija). Međutim u tom slučaju nije dokazana kauzalna veza sa tretmanom vankomicinom. Kod pacijenata koji uzimaju vankomicin u dugom periodu i primaju i druge lekove može doći do neutropenije ili agranulocitoze. Leukociti se moraju redovno kontrolisati laboratorijskim testovima krvi.

Poremećaji drugih krvnih ćelija (trombocitopenija i eozinofilija) javljaju se povremeno a opisani su izolovani slučajevi leukopenije.

*Gastrointestinalni poremećaji:*

Retko - može se javiti mučnina.

Veoma retko, opisan je pseudomembranozni enterokolitis kod pacijenata koji vankomicin primaju intravenski. Dolazi do pojave teškog perzistentnog proliva, u toku ili posle intravenske terapije, pri čemu se odmah mora primeniti odgovarajuća klinički efikasna terapija (videti odeljak 4.9 Sažetka karakteristika leka).

*Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*

Zapaljenje vena (flebitis), koji se može javiti, izbegava se laganom infuzijom i razblaženim rastvorom (250-500 mg/100 mL) i promenom mesta infuzije. Neadekvatna ekstravaskularna ili intramuskularna primena leka dovodi do bola, iritacije tkiva i nekroze.

*Infekcije i infestacije:*

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

Česta neželjena reakcija u ovakvim situacijama je pojava oralne kandidiaze.

*Hepatobiliarni poremećaji:*

Povećanje enzima jetre, samo u izolovanim slučajevima dovodi do zapaljenja jetre (hepatitis) i prebojenosti kože i sluzokoža žutom bojom (žutica).

*Poremećaji nervnog sistema:*

Primećeni su izolovani slučajevi poremećaja senzibiliteta (parestezije), pospanosti, konvulzija, glavobolje i tremor. U izolovanim slučajevima opisani su konfuzija, halucinacije i uznemirenost.

***Mere koje treba preduzeti ako se neke od neželjenih reakcija dese:***

Sledeće, ekstremno retke neželjene reakcije, mogu u nekim situacijama da ugrožavaju život. Zbog toga, ukoliko se jave, morate se odmah javiti lekaru.

*Pseudomembranozni kolitis:*

U ovom slučaju lekar treba da prekine terapiju vankomicinom, i zavisno od indikacija i potrebe odmah uvede odgovarajuću terapiju nekim od specifičnih antibiotika sa proverenom kliničkom efikasnošću. Lekovi koji inhibiraju peristaltiku creva ne smeju se primenjivati.

*Teške akutne reakcije preosetljivosti (anafilaksa):*

U situacijama teških anafilaktoidnih reakcija, terapiju vankomicinom treba obustaviti i preduzeti odgovarajuće hitne mere u smislu upotrebe antihistaminika, kortikosteroida, simpatikomimetika i ako je neophodno veštačko disanje.

Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite 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  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **5. Kako čuvati lek Vancomycin Riemser**

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Vancomycin Riemser posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju („Važi do“). Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.

Čuvanje neotvorenog leka:

Neotvorene bočice leka čuvati na temperaturi do 25 °C.

Čuvanje leka nakon rekonstitucije:

Za intravensku infuziju, 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.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

## **6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije**

### **Šta sadrži lek Vankomycin Riemser**

Aktivna supstanca je vankomicin u obliku vankomicin-hidrohlorida.

Aktivna supstanca:

Vancomycin Riemser, 500 mg:

Jedna bočica sa praškom za rastvor za infuziju sadrži: 500 mg vankomicina (u obliku vankomicin-hidrohlorida sa efikasnošću od bar 1,050 IU po mg bezvodne supstance).

Vancomycin Riemser, 1000 mg:

Jedna bočica sa praškom za rastvor za infuziju sadrži: 1000 mg vankomicina (u obliku vankomicin-hidrohlorida sa efikasnošću od bar 1,050 IU po mg bezvodne supstance).

Pomoćne supstance su:

hlorovodonična kiselina za podešavanje pH.

### **Kako izgleda lek Vancomycin Riemser i sadržaj pakovanja**

Prašak za rastvor za infuziju je beo do slabo braon prašak.

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

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija, u kojoj se nalazi 5 staklenih bočica i Uputstvo za lek.

### **Proizvođač**

RIEMSER PHARMA GMBH

Greifswald-Insel Riems, An der Wiek 7, Nemačka

### **Nosilac dozvole**

BEOHEM -3 D.O.O.

Trstenjakova 9, Beograd-Rakovica

### **Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

Mart. 2017.

## Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

## Broj i datum dozvole:

Vancomycin Riemser 1000 mg 515-01-02425-16-001 od 28.03.2017.  
Vancomycin Riemser 500 mg 515-01-02424-16-001 od 28.03.2017.

---

## SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA

### 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 enterocollitis*)

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.

### 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 mlađu 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 Posebna upozorenja I mere opreza pri upotrebi leka).

### 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:

Udarna 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, nehranjeni 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).***

#### Kontraindikacije

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

#### 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.

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 Doziranje i način primene i Posebna upozorenja I mere opreza pri upotrebi leka).

*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 takođe odeljak Neželjena dejstva).

*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.

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.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

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 Predoziranje)

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 Doziranje i način primene).

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, eksfolijativni 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 Posebna upozorenja I mere opreza pri upotrebi leka).

#### *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  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### 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 antibiotički/hemoterapeutski tretman sa proverenom kliničkom efikasnošću. Lekovi koji inhibiraju peristaltiku ne smeju se uzimati.

Lista pomoćnih supstanci

hlorovodonična kiselina za podešavanje pH.

**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.

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.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 ° C.

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. .

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.*