

UPUTSTVO ZA LEK

VANCO SALA, 1g, prašak za rastvor za infuziju

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

1. Šta je lek VANCO SALA i čemu je namenjen

Lek VANCO SALA je antibiotik koji pripada antibioticima iz grupe glikopeptida. Lek VANCO SALA deluje tako što eliminiše određene bakterije koje uzrokuju infekcije.

Lek VANCO SALA se može primeniti kao rastvor za infuziju ili kao oralni rastvor.

Lek VANCO SALA se koristi primenjen kao intravenska infuzija u svim starosnim grupama za lečenje sledećih ozbiljnih infekcija:

- Infekcije kože i potkožnog tkiva
- Infekcije kostiju i zglobova
- Infekcije pluća (pneumonija)
- Infekcije unutrašnjeg sloja srčanog mišića (endokarditis) i sprečavanje endokarditisa kod pacijenata koji su pod rizikom tokom velikih hirurških intervencija
- Infekcije centralnog nervnog sistema
- Infekcije krvi povezane sa gore navedenim infekcijama

Lek VANCO SALA se može primeniti oralno kod odraslih i dece za lečenje infekcije crevne sluznice praćene oštećenjem sluznice (pseudomembranozni kolitis), uzrokovane bakterijom *Clostridium difficile*.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek VANCO SALA

Lek VANCO SALA ne smete primenjivati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na vankomicin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što primenite lek VANCO SALA:

- ako ste ranije imali alergijsku reakciju na teikoplanin, jer to ukazuje da ste možda alergični na vankomicin
- ako imate poremećaj sluha, pogotovo ako ste starija osoba (biće potrebno ispitivati sluh tokom lečenja)
- ako imate poremećaj funkcije bubrega (potrebno je da radite analize krvi i funkcije bubrega tokom lečenja)
- ako primete lek VANCO SALA putem intravenske infuzije, umesto oralno, za lečenje dijareje povezane sa infekcijom koja je uzrokovana bakterijom *Clostridium difficile*

Razgovarajte sa svojim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom tokom lečenja lekom VANCO SALA:

- ako primete lek VANCO SALA tokom dužeg vremena (potrebno je da radite analize krvi i funkcije jetre i bubrega tokom lečenja)
- ako vam se tokom lečenja pojavi bilo kakva reakcija na koži
- ako se javi ozbiljna i dugotrajna dijareja tokom ili nakon lečenja lekom VANCO SALA, odmah obavestite svog lekara. To može biti znak zapaljenja creva (pseudomembranozni kolitis), koji prati lečenje antibioticima.

Deca

Lek VANCO SALA treba primenjivati sa posebnom pažnjom kod prevremeno rođene dece i novorođenčadi uopšte zbog nedovoljne razvijenosti bubrežne funkcije i moguće akumulacije vankomicina u krvi. Za ovu starosnu grupu možda će biti potrebni testovi za kontrolu koncentracija vankomicina u krvi.

Istovremena primena vankomicina i anestetika povezana je sa pojavom crvenila kože (eritema) i alergijskih reakcija kod dece.

Takođe, istovremena primena vankomicina i drugih lekova kao što su aminoglikozidni antibiotici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL, ibuprofen) ili amphotericin B (lek protiv gljivičnih infekcija),

može povećati rizik od oštećenja bubrega i zbog toga su neophodne česte analize krvi i testovi funkcije bubrega.

Drugi lekovi i lek VANCO SALA

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta.

Poseban oprez je potreban ako se lek VANCO SALA uzima zajedno sa sledećim lekovima:

- anestetici - ovo može uzrokovati crvenilo, nesvesticu, kolaps ili čak zastoj srca. Trebalo bi da obavestite svog lekara ako uzimate vankomicin a treba da imate operaciju
 - bilo koji lek koji utiče na nerve ili bubrege kao što je amphotericin B (lek protiv gljivičnih infekcija), aminoglikozidi, bacitracin, polimiksin B, kolistin (lekovi za lečenje infekcija uzrokovani bakterijama), viomycin (antibiotik) ili cisplatin (hemoterapijski lek)
 - NSAID(lekovi protiv bolova)
 - snažni diuretici (lekovi koji se koriste u svrhu pospešivanja izlučivanja urina) kao što je furosemid
- Vaš lekar će odlučiti da li je i dalje pogodno da uzimate ovaj lek.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, posavetujte se sa svojim lekarom ili farmaceutom pre uzimanja ovog leka.

Trudnoća:

Studije na životinjama ne ukazuju na direktna štetna dejstva na embrio/fetalni razvoj ili gestacioni period. Međutim, vankomicin prolazi kroz placentu i mogući rizik od oštećenja sluha i bubrega kod ploda se ne sme zanemariti. Zbog toga se lek VANCO SALA sme koristiti tokom trudnoće, samo ukoliko je neophodno i posle detaljne procene odnosa koristi i rizika.

Dojenje:

Lek Vankomycin Alvogen 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.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek VANCO SALA nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

3. Kako se primenjuje lek VANCO SALA

Lek VANCO SALA će Vam davati zdravstveni radnik u bolnici. Vaš lekar će odrediti dozu leka i koliko dugo će trajati primena leka.

Doziranje

Doza leka koju ćete primiti zavisi od:

- Vaše starosne dobi
- Vaše telesne mase
- vrste infekcije koju imate
- stanja Vaše funkcije bubrega
- stanja Vašeg čula sluha
- drugih lekova koje uzimate

Intravenska primena

Odrasli i adolescenti (uzrasta 12 godina i stariji)

Doza leka koju ćete primiti, izračunaće se na osnovu Vaše telesne mase. Uobičajena doza je 15-20 mg po kg telesne mase kao intravenska infuzija, svakih 8 do 12 sati. U nekim slučajevima, Vaš lekar može odlučiti da inicijalna doza bude 30 mg po kg telesne mase. Maksimalna dnevna doza ne treba da bude veća od 2 g.

Primena kod dece

Deca uzrasta od 1 meseca do 12 godina starosti

Doza leka se određuje na osnovu telesne mase. Uobičajena doza je 10-15 mg po kg telesne mase kao intravenska infuzija, svakih 6 sati.

Novorođenčad, prevremeno rođeni i rođeni u terminu (0-27 dana)

Doza leka se određuje na osnovu postmenstrualne starosti PMA (vreme proteklo od prvog dana poslednje menstruacije i rođenja (gestaciona starost) plus vreme nakon rođenja (postnatalna starost)).

Za starije pacijente, trudnice i pacijente sa oštećenom bubrežnom funkcijom, uključujući i one na dijalizi, možda će biti potrebno drugačije doziranje.

Oralna primena

Odrasli i adolescenti (uzrasta od 12 do 18 godina)

Preporučena doza vankomicina je 125 mg svakih 6 sati. U nekim slučajevima, Vaš lekar može odlučiti da poveća dozu na 500 mg svakih 6 sati. Maksimalna dnevna doza ne treba da bude veća od 2 g.

Ukoliko ste ranije imali infekcije sluznice, možda će biti potrebno drugačije doziranje i drugačije trajanje terapije.

Primena kod dece

Novorođenčad, odojčad i deca uzrasta do 12 godina

Preporučena doza vankomicina je 10 mg po kg telesne mase, svakih 6 sati. Maksimalna dnevna doza ne treba da bude veća od 2 g.

Način primene

Lek se primenjuje kao intravenska infuzija što znači da lek prelazi iz infuzione boce ili vrećice kroz tubu u Vaše krvne sudove i Vaše telo. Vaš lekar ili medicinska sestra će uvek primeniti vankomicin u krv, ne u mišić. Primena leka u venu će trajati najmanje 60 minuta.

Ukoliko se lek primenjuje za lečenje želudačnih poremećaja (pseudomembranozni kolitis), mora se primeniti kao rastvor za oralnu upotrebu (preko usta).

Trajanje terapije

Ukupno trajanje primene leka zavisi od tipa infekcije i može trajati nekoliko nedelja. Trajanje lečenja može biti različito, u zavisnosti od individualnog odgovora svakog pacijenta.

U toku lečenja, možete imati dodatne analize krvi, urina i čula sluha kako bi se otkrili mogući neželjeni efekti leka.

Ako ste primenili više leka VANCO SALA nego što treba

Lek će Vam davati zdravstveni radnik u bolnici, mala je verovatnoća da ćete dobiti veću ili manju dozu od propisane. Ipak, obavestite svog lekara ili medicinsku sestru ako imate bilo kakve sumnje. Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

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.

Ako ste zaboravili da uzmete lek VANCO SALA

Terapiju lekom VANCO SALA ćete dobijati pod stručnim nadzorom u zdravstvenoj ustanovi, tako da je

malo verovatno ćete dobiti pogrešnu dozu leka.

Ako naglo prestanete da uzimate lek VANCO SALA

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

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom 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.

Lek VANCO SALA može izazvati alergijske reakcije, mada su ozbiljne alergijske reakcije (anafilaktički šok) retke. Obavestite svog lekara odmah ako se javi iznenadno peckanje, otežano disanje, crvenilo gornjeg dela tela, osip ili svrab.

Resorpcija vankomicina iz gastrointestinalnog trakta je zanemarljiva. Međutim, ako imate zapaljenje digestivnog trakta, naročito ako imate i poremećaj bubrežne funkcije, mogu se pojaviti neželjene reakcije nakon parenteralne primene vankomicina.

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

- Pad krvnog pritiska
- Nedostatak vazduha (kratak dah), zvučno disanje (neprijatan zvuk koji nastaje zbog opstrukcije prolaska vazduha u gornjem delu disajnih puteva)
- Osip, zapaljenje sluznice usta, svrab, crvenilo, otok
- Problemi sa bubrežima koji se mogu otkriti analizom krvi
- Crvenilo gornjeg dela tela i lica, zapaljenje vene

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

- Privremeni ili trajni gubitak sluha

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

- Smanjenje broja belih krvnih zrnaca, crvenih krvnih zrnaca i trombocita (krvnih ćelija odgovornih za koagulaciju krvi); Povećanje broja nekih loza belih krvnih zrnaca u krvi
- Gubitak ravnoteže, zujanje u ušima, vrtoglavica
- Zapaljenje krvnih sudova
- Mučnina (osećaj slabosti)
- Zapaljenje bubrega i bubrežna insuficijencija
- Bol u grudima i mišićima leđa
- Povišena temperatura, groznica, bol i spazam grudnih i leđnih mišića

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

- Nagla pojava ozbiljne alergijske reakcije na koži sa pojavom plikova i perutanjem kože. Ova reakcija može biti udružena sa povišenom telesnom temperaturom i bolovima u zglobovima
- Zastoj srca
- Oštećenje sluha
- Zapaljenje creva koje uzrokuje abdominalni bol i dijareju (pseudomembranozni kolitis), moguća je i pojava krvi u stolici

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

- Osećaj malaksalosti (povraćanje), dijareja
- Konfuzija, pospanost, nedostatak energije, otok, zadržavanje tečnosti, smanjeno izlučivanje putem urina
- Osip sa otokom i bolom iza ušiju, na vratu, preponama, ispod brade i pazuha (uvećani limfni čvorovi), analize krvi i funkcije jetre pokazuju neuobičajene vrednosti

– Osip sa plikovima i temperaturom

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. 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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek VANCO SALA

Čuvati van vidokruga i domašaja dece!

Ne smete koristiti lek VANCO SALA posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju „Važi do: ”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Prašak u originalnom pakovanju:
Lek čuvati na temperaturi do 30°C.
Čuvati lek u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

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.

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 VANCO SALA

Lek sadrži samo aktivnu supstancu.

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

Kako izgleda lek VANCO SALA i sadržaj pakovanja

Prašak za rastvor za infuziju.

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

Izgled rastvora nakon rekonstitucije: bistar rastvor.

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

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

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

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole

FARMIX DOO, Koče Kapetana 36, Beograd

Proizvođač

LABORATORIO REIG JOFRE S.A., c/Gran Capita 10, Sant Joan Despi (Barselona), Španija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Jun, 2019.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-04962-17-001 od 20.06.2019

<----->

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Intravenska primena

Lek VANCO SALA je indikovano u svim starosnim grupama za lečenje sledećih infekcija (videti odeljke *Doziranje i način primene*, *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Farmakodinamski podaci Sažetka karakteristika leka*):

- 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 *Doziranje i način primene, Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Farmakodinamski podaci Sažetka karakteristika leka*):

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

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 ciljane 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 *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

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 *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*):

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 - Nekrotizirajuće	7 do 14 dana 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 *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

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

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

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 *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). 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:

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

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

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 *Plodnost, trudnoća i dojenje*).

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

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 1mg/L (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Farmakodinamski podaci Sažetka karakteristika leka*).

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 *Farmakodinamski podaci Sažetka karakteristika leka*).

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

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

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

Kontraindikacije

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

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

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije preosetljivosti

Moguće su teške i povremeno fatalne reakcije preosetljivosti (videti odeljke *Kontraindikacije* i *Neželjena dejstva*). 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 *Neželjena dejstva*), 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 brzom 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 *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*). 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 *Neželjena dejstva*). 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 *Doziranje i način primene*).

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 *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*) 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 *Doziranje i način primene*).

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 *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Pseudomembranozni enterokolitis

U slučaju teške perzistentne dijareje mora se uzeti u obzir mogućnost nastanka pseudomembranoznog enterokolitisa koji može ugroziti život pacijenta (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Antidiaroiici 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.

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 *Neželjena dejstva*).

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 indicirana 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*.

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 indicirano, 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.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije primenljivo.

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 sindroma”), 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 serumске 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

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

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

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.

FARMACEUTSKI PODACI

Lista pomoćnih supstanci

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

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.

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.

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 *Rok upotrebe*.

Priroda i sadržaj pakovanja

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

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

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 *Rok upotrebe*.

DALJE RAZBLAŽIVANJE JE OBAVEZNO. Pročitati uputstva koja slede:

Intermitenta 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 intermitetna 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 *Doziranje i način primene*)

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

Za uslove čuvanja razblaženog leka, videti odeljak *Rok upotrebe*. 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.