

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Vankomicin MIP[®], 500 mg, prašak za rastvor za infuziju
Vankomicin MIP[®], 1000 mg, prašak za rastvor za infuziju

INN: vankomicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vankomicin MIP, 500 mg, prašak za rastvor za infuziju:

Jedna bočica leka Vankomicin MIP sadrži 500 mg vankomicin-hidrohlorida, što odgovara 500 000 IU vankomicina.

Vankomicin MIP, 1000 mg, prašak za rastvor za infuziju:

Jedna bočica leka Vankomicin MIP sadrži 1000 mg vankomicin-hidrohlorida, što odgovara 1 000 000 IU vankomicina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.

Fini liofilizirani prašak bele boje, blago ružičastog do smeđeg odsjaja, bez specifičnog mirisa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Intravenska primena

Lek Vankomicin MIP je indikovano u svim uzrasnim grupama za lečenje sledećih infekcija (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1):

- komplikovane infekcije kože i mekih tkiva (engl. *complicated skin and soft tissue infections*, cSSTI)
- infekcije kostiju i zglobova
- vanbolnički stečena pneumonija (engl. *community acquired pneumonia*, CAP)
- bolnička pneumonija (engl. *hospital acquired pneumonia*, HAP) uključujući pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom
- infektivni endokarditis

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

Oralna upotreba

Lek Vankomicin MIP je indikovano u svim uzrasnim grupama za lečenje infekcije uzrokovane bakterijom *Clostridium difficile* (engl. *clostridium difficile* infection, CDI) (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1):

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

Intravenska primena

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

Pacijenti uzrasta 12 godina i stariji

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

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

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

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

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

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

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

PMA (engl. *post-menstrual age*): 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 uzrasnim 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 funkcije bubrega kod starijih pacijenata.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega 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 funkcije bubrega ili onih kod kojih se primenjuje terapija zbog transplantacije bubrega (engl. *Renal replacement therapy*, RRT), zbog različitih faktora koji mogu uticati na koncentraciju vankomicina.

Kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega, početna doza se ne sme smanjiti. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega 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 reakcije (videti odeljak 4.4).

Vankomicin se slabo dijalizuje intermitentnom hemodijalizom. Međutim, korišćenje visoko permeabilnih membrana i kontinuirana terapija zbog transplantacije bubrega (engl. *continuous renal replacement therapy*, 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 (engl. *glomerular filtration rate estimated*, eGFR) prema sledećoj formuli:

Muškarci: $[(\text{telesna masa (kg)} \times (140 - \text{godine (starost)}))] / [72 \times \text{kreatinin u serumu (mg/dl)}]$

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 funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 20 ml/min) ili onih koji su na terapiji zbog transplantacije bubrega, režim doziranja u velikoj meri zavisi od modaliteta RRT i treba da bude baziran na koncentraciji vankomicina u serumu i rezidualnoj funkciji bubrega (videti odeljak 4.4). U zavisnosti od kliničke situacije, trebalo bi razmotriti odlaganje naredne doze leka, dok se čekaju rezultati koncentracije vankomicina u serumu.

Kod pacijenata u kritičnoj fazi bolesti koji imaju insuficijenciju bubrega, 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:

$$eGFR \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = (\text{Visina (cm)} \times 0,413) / \text{kreatinin u serumu (mg/dl)}$$

$$eGFR \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = (\text{Visina (cm)} \times 36,2) / \text{kreatinin u serumu (}\mu\text{mol/l)}$$

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

Orijentacione 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)	i.v. 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 koncentracijama vankomicina*
Intermitentna hemodijaliza		
Peritonealna dijaliza		
Kontinuirana terapija zbog transplantacije bubrega (CRRT)	15 mg/kg	Ponovno doziranje zasnovano na koncentracijama vankomicina*

*Odgovarajući vremenski period i količina naknadnih doza u velikoj meri zavisi od modaliteta RRT i treba da se zasniva na koncentracijama 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 koncentracija vankomicina u serumu.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze.

Trudnoća

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

Gojazni pacijenti

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

Oralna upotreba

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 odgovarajuću nadoknadu tečnosti i elektrolita.

Praćenje koncentracije vankomicina u serumu

Učestalost terapijskog monitoringa lekova (engl. *therapeutic drug monitoring*, TDM) 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 očuvanom funkcijom bubrega, koncentraciju vankomicina u serumu treba odrediti drugog dana lečenja, neposredno pre sledeće doze.

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

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

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

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

Način primene

Intravenska primena

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

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

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

Za informacije o pripremi rastvora za infuziju videti odeljak 6.6.

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

Oralna upotreba

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

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

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu.

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije preosetljivosti

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

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

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

Spektar antibakterijske aktivnosti

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

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

Ototoksičnost

Ototoksičnost, koja može biti prolazna ili trajna (videti odeljak 4.8), prijavljena je kod pacijenata sa prethodno postojećim oštećenjem sluha, pacijenata kojima su primenjivane velike 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. Iskustva 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.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni efekti

Prijavljeni su slučajevi *Kounis*-ovog sindroma kod pacijenata lečenih vankomicinom. *Kounis*-ov sindrom se definiše kao sekundarna pojava kardiovaskularnih simptoma u odnosu na alergijsku reakciju ili reakciju preosetljivosti povezanu sa suženjem koronarnih arterija koji potencijalno dovode do infarkta miokarda.

Reakcije povezane sa intravenskom infuzijom

Brza bolus injekcija (tokom nekoliko minuta) može izazvati prekomernu hipotenziju (uključujući šok i retko srčani zastoj), odgovora sličnog onom koji 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 brзом infuzijom leka. Prekid primene infuzije obično dovodi do brzog prestanka ovih reakcija.

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

Teške neželjene reakcije na koži (engl. *Severe cutaneous adverse reactions, SCAR*)

Kod lečenja vankomicinom prijavljene su teške neželjene reakcije na koži koje mogu biti životno ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom, kao što su: *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*) i akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) (videti odeljak 4.8). Većina ovih reakcija pojavljuje se u toku nekoliko prvih dana do osam nedelja nakon početka primene leka.

Za vreme lečenja pacijente treba obavestiti o znacima i simptomima neželjenih reakcija kože i pažljivo ih pratiti. Ako se pojave znaci i simptomi koji ukazuju na ove reakcije, primenu vankomicina treba odmah obustaviti i razmotriti drugu terapiju. Ako je pacijent tokom primene vankomicina razvio teške neželjene reakcije na koži (SCAR), lečenje vankomicinom se ne sme ponovo započeti.

Reakcije povezane sa mestom primene

Bol na mestu primene i tromboflebitis mogu se javiti kao povremeno teške reakcije kod mnogih pacijenata koji primaju vankomicin intavenskim putem. Učestalost i ozbiljnost tromboflebitisa može se svesti na minimum ukoliko se lek primenjuje polako, kao razblaženi rastvor (videti odeljak 4.2) i ako se redovno menja mesto primene leka.

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

Nefrotoksičnost

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

Kontinuirano praćenje koncentracije vankomicina u krvi indikovano je u terapiji velikim dozama i kod dugotrajne primene, posebno kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega ili oštećenjem sluha kao i kod pacijenata koji su bili na istovremenoj terapiji sa drugim nefrotoksičnim ili ototoksičnim lekovima (videti odeljak 4.2 i 4.5).

Poremećaji oka

Vankomicin nije odobren za intrakameralnu ili intravitrealnu upotrebu, uključujući profilaksu endoftalmitisa. Hemoragijski okluzivni vaskulitis retine (engl. *hemorrhagic occlusive retinal vasculitis, HORV*), uključujući trajni gubitak vida, primećen je u pojedinačnim slučajevima nakon intrakameralne ili intravitrealne upotrebe vankomicina tokom ili nakon operacije katarakte.

Pedijatrijska populacija

Trenutne preporuke za intravensko doziranje kod pedijatrijske populacije, posebno za decu uzrasta mlađeg od 12 godina, 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 funkcije bubrega i mogućeg povećanja koncentracije vankomicina u serumu. 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 amfotericin B,

povezana je sa povećanim rizikom od nefrotoksičnosti (videti odeljak 4.5) i zahteva pažljivije praćenje koncentracije vankomicina u serumu i funkcije bubrega.

Stariji pacijenti

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

Interakcije sa anestetima

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

Pseudomembranozni enterokolitis

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

Superinfekcija

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 upotreba

Intravenska upotreba 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 velike 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 druge etiologije kako bi se potvrdio enterokolitis izazvan bakterijom *Clostridium difficile*.

Potencijal za sistemske resorpcije

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 funkcije bubrega je neophodno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili kod kojih se istovremeno primenjuju aminoglikozidi ili drugi nefrotoksični lekovi.

Ototoksičnost

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

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

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

Razvoj bakterijske rezistencije

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena vankomicina i anestetika povezana je sa pojavom eritema, crvenila sličnog onom koji izaziva histamin i anafilaktoidnih reakcija (videti odeljak 4.4).

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, piperacilin/tazobaktam i NSAIL mogu povećati toksičnost vankomicina i ako je indicirana njihova primena, potrebno je odgovarajuće praćenje i oprezna upotreba (videti odeljak 4.4).

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Studije teratogenosti sprovedene na pacovima sa dozama koje su 5 puta veće od doza primenjenih kod ljudi i kod kunića sa dozama koje su 3 puta veće od doza primenjenih kod ljudi, nisu pružile dokaze o oštećenju fetusa usled primene vankomicina. U kontrolisanoj kliničkoj studiji, potencijalni ototoksični i nefrotoksični uticaj 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.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije primenljivo.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbedonosnog profila

Najčešće neželjene reakcije su flebitis, pseudoalergijske reakcije i naleti crvenila kože u gornjem delu tela

(„red neck syndrome”), koji su u vezi sa prebrzom primenom intravenske infuzije vankomicina.

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

Teške neželjene reakcije na koži (SCAR), uključujući: *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP), prijavljene su u vezi sa lečenjem vankomicinom (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

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

Neželjene reakcije su navedene prema MedDRA klasifikaciji sistema 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 ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10\ 000$); 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
Nepoznato	Hemolitička anemija
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
Nepoznato	<i>Kounis</i> -ov sindrom
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
Hepatobilijarni poremećaji:	
Često	Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze,

	povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	
Često	Crvenilo gornjeg dela tela („ <i>red man syndrome</i> ”), egzantem i inflamacija mukoze, pruritus, urtikarija
Veoma retko	Eksfolijativni dermatitis, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), linearna IgA bulozna dermatitoza,
Nepoznato	Eozinofilija i sistemski simptomi (DRESS sindrom), AGEP (akutna generalizovana egzantematozna pustuloza)
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:	
Često	Insuficijencija bubrega koja se primarno manifestuje smanjenjem kreatinina i uree u serumu
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	Povišena telesna temperatura usled primene leka, drhtavica, bol i spazam grudnih i leđnih mišića

Opis odabranih neželjenih reakcija:

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Savetuje se simptomatska terapija, uz održavanje glomerularne filtracije.

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibiotici, glikopeptidni antibakterijski lekovi.

ATC šifra: A07AA09 za oralnu upotrebu, J01XA01 za intravensku upotrebu.

Mehanizam dejstva:

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

Odnos farmakokinetika/farmakodinamika

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

Mehanizam rezistencije

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

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

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

Sinergizam

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

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

Osetljivost

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

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

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

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

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

<u>UOBIČAJENO OSETLJIVE VRSTE</u>
Gram pozitivne: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin rezistentan Koagulaza negativan <i>Staphylococci</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>

<i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp. Anaerobni mikroorganizmi: <i>Clostridium</i> spp. izuzev <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Vrste kod kojih stečena rezistencija može da predstavlja problem:</u> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Prirodno rezistentne:</u> Sve Gram negativne bakterije Gram pozitivne aerobne vrste <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Heterofermentative Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp. Anaerobne vrste <i>Clostridium innocuum</i>
Pojava rezistencije na vankomicin se razlikuje od jedne bolnice do druge tako da treba kontaktirati lokalnu mikrobiološku laboratoriju za relevantne lokalne informacije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Vankomicin se primenjuje intravenski za terapiju sistemskih infekcija.

Kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega, intravenskom upotrebom ponovljenih doza od 1 g vankomicina (15 mg/kg) u vidu infuzije tokom 60 minuta postižu se prosečne koncentracije u plazmi od 50-60 mg/l, 20-25 mg/l i 5-10 mg/l, odmah, 2 sata i 11 sati nakon završetka infuzije, ovim redosledom. Koncentracije u plazmi nakon ponovljenog doziranja su slične onima koje se postižu nakon primene jedne doze.

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

Distribucija

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

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

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

Nakon oralne primene, samo deo primenjene doze se može naći u urinu. Nasuprot tome, visoke koncentracije vankomicina se nalaze u fecesu (> 3100 mg/kg sa dozama od 2 g/dan).

Linearnost/nelinearnost

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

Karakteristike u određenim grupama

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika vankomicina nije promenjena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Trudnice

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

Gojazni pacijenti

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

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

Pedijatrijska populacija

Vankomicin je pokazao široku inter-individualnu varijabilnost kod prevremeno rođene i novorođenčadi rođene u terminu. Kod novorođenčadi, nakon intravenske upotrebe, volumen distribucije vankomicina varira između 0,38 i 0,97 l/kg, slično kao kod odraslih, dok klirens varira između 0,63 i 1,4 ml/kg/min. Poluvreme

eliminacije varira između 3,5 i 10 sati i duže je nego kod odraslih, što odražava uobičajeno niže vrednosti za klirens kod novorođenčadi.

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

6.2. Inkompatibilnost

Rastvori vankomicina imaju nisku pH-vrednost. Ovo može dovesti do hemijske ili fizičke nestabilnosti ako se mešaju sa drugim supstancama. Treba izbegavati mešanje sa baznim rastvorima.

Pokazalo se da postoji fizička inkompatibilnost između rastvora vankomicina i beta-laktamskih antibiotika, kada se rastvori pomešaju. Verovatnoća za pojavu taloga se povećava pri većim koncentracijama vankomicina. Preporučuje se da se intravenski putevi dobro isperu između primene ovih antibiotika. Takođe se savetuje da se rastvori vankomicina razblaže na koncentraciju od 5 mg/ml ili manju.

Iako intravitrealna injekcija ne spada u odobrene načine primene vankomicina, prijavljena je pojava precipitacije posle intravitrealne injekcije vankomicina i ceftazidima za lečenje endoftalmitisa, pri korišćenju različitih špricova i igala. Precipitati su se postepeno rastvorili, a za potpuno čišćenje očne duplje bilo je potrebno dva meseca, sa poboljšanjem oštine vida.

Kompatibilnost sa intravenskim tečnostima

Za pravljenje infuzionog rastvora pogodni su:

- voda za injekcije
- 5% rastvor glukoze
- fiziološki rastvor natrijum-hlorida

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Dokazana je fizička i hemijska stabilnost rastvora nakon rekonstitucije sa vodom za injekcije u toku 96 sati na temperaturi do 25 °C stepeni.

Mikrobiološka stabilnost rastvora nije potvrđena. Sa mikrobiološke tačke gledišta rekonstituisani rastvor se mora upotrebiti odmah.

Rok upotrebe nakon razblaženja:

Dokazana je fizička i hemijska stabilnost rastvora nakon razblaženja sa vodom za injekcije, 0,9% rastvorom natrijum-hlorida i 5% rastvorom glukoze u toku 96 sati u frižideru na temperaturi od 2 do 8 °C.

Mikrobiološka stabilnost rastvora nije potvrđena.

Sa mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu. Ako se lek ne upotrebi odmah, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, i obično ne bi smeli da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako razblaživanje nije obavljeno u strogo kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Vankomicin MIP, 500 mg, prašak za rastvor za infuziju:

Bočica od bezbojnog stakla tip I, sa zatvaračem od brombutil gume. Na zatvaraču se nalazi fiksirana aluminijska kapica i zaštitni plastični poklopac od polipropilena.

Kartonska kutija sadrži 5 bočica (5 x 500 mg) i Uputstvo za lek.

Vankomicin MIP, 1000 mg, prašak za rastvor za infuziju:

Bočica od bezbojnog stakla tip I, sa zatvaračem od brombutil gume. Na zatvaraču se nalazi fiksirana aluminijska kapica i zaštitni plastični poklopac od polipropilena.

Kartonska kutija sadrži 5 bočica (5 x 1000 mg) i Uputstvo za lek.

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

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

Priprema rastvora:

Neposredno pre primene leka, dodati 10 ml sterilne vode za injekcije u bočicu koja sadrži vankomicin-hidrohlorid, 500 mg, prašak za rastvor za infuziju. Slično tome, dodajte 20 ml sterilne vode za injekcije u bočicu koja sadrži vankomicin-hidrohlorid, 1000 mg, prašak za rastvor za infuziju. Bočice koje se rekonstituišu na ovaj način daju rastvor koncentracije 50 mg/ml. Dalje rastvaranje je neophodno u zavisnosti od načina primene leka.

Intermitentna infuzija (preporučen način primene)

Rekonstituisani rastvor koji sadrži 500 mg vankomicina treba razblažiti sa najmanje 100 ml rastvarača.

Rekonstituisani rastvor koji sadrži 1000 mg vankomicina treba razblažiti sa najmanje 200 ml rastvarača.

Pogodni rastvarači su rastvor natrijum-hlorida ili rastvor glukoze. Željenu dozu treba primeniti kao intravensku infuziju u trajanju od najmanje 60 minuta. Ako se primenjuje većom brzinom ili u većoj koncentraciji, postoji mogućnost indukovanja značajne hipotenzije uz tromboflebitis. Brza primena može dovesti do crvenila i prolaznog osipa na vratu i ramenima.

Kontinuirana primena (treba primenjivati samo kada intermitentna infuzija nije izvodljiva)

1000 mg ili 2000 mg vankomicina se može dodati u dovoljnu količinu 0,9% rastvora natrijum-hlorida ili 5% rastvora glukoze da bi se postigla željena doza koju treba primeniti kao infuziju tokom 24 sata. Preporučuje se da koncentracija vankomicina ne bude veća od 5 mg/ml. Kod određenih pacijenata kod kojih je ograničen unos tečnosti, smeju se koristiti koncentracije leka do 10 mg/ml. Brzina infuzije ne sme biti veća od 10 mg/min.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razblaženja videti odeljak 6.3.

Pre primene, rekonstituisani i razblaženi rastvor treba vizuelno proveriti na prisustvo čestica i obojenost. Samo bistar i bezbojan rastvor bez vidljivih čestica sme da se koristi.

U cilju sprečavanja greške važno je vidljivo obeležiti pripremljene rastvore kako bi bili sigurni da je lek koji se priprema i daje namenjen za oralnu odnosno intravensku upotrebu.

7. NOSILAC DOZVOLE

MIP PHARMA D.O.O. BEOGRAD,
Bulevar Mihajla Pupina 10z, sprat 2,
Beograd - Novi Beograd

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

Vankomicin MIP, prašak za rastvor za infuziju, 5 x (500 mg): 002144503 2025

Vankomicin MIP, prašak za rastvor za infuziju, 5 x (1000 mg): 002144607 2025

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

Datum prve dozvole: 10.09.2004.

Datum poslednje obnove dozvole: 04.05.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2026.