

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Vancomycin Enterocaps, 250 mg, kapsula tvrda
INN: vankomicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca:

Jedna kapsula, tvrda sadrži: vankomicin-hidrohlorida (što je ekvivalentno najmanje 262,500 I.U.)

Pomoćne supstance:

Za kompletnu listu, pogledati odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Neprovidna želatinska kapsula, sa tamno plavom kapom i telom sive boje na kojem je utisnuta oznaka „250“ crveno- smeđe bojom.

Izgled punjenja kapsule: skoro bela do ružičastobraonkasta čvrsta masa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Vancomycin Enterocaps, je indikovano u terapiji određenih tipova enterokolitisa:

- Clostridium difficile (Clostridium difficile udružen sa diarejom i enterokolitisom)
- Stafilokokni enterokolitis

Primenjen kod drugih infekcija, vankomicin nije efikasan, jer se pri oralnoj primeni ne resorbuje značajno iz digestivnog trakta.

4.2. Doziranje i način primene

Ako drukčije nije propisano, primenjuju se sledeća uputstva za doziranje:

Odrasli i adolescenti (stariji od 12 godina)

Uobičajena dnevna doza vankomicina je 500 mg do 2 g, podeljena u 3 ili 4 doze.

Ukupna dnevna doza od 2 g ne sme se prekoračiti.

Pedijatrijska populacija

Deca (uzrasta 6 do 12 godina)

Uobičajena dnevna doza vankomicina je 40 mg/kg telesne mase dnevno, podeljena u 3 ili 4 doze. .Ukupna dnevna doza od 2 grama ne sme se prekoračiti.

Ako je količina vankomicina u kapsuli suviše velika za jednu dozu, može biti prikladno da se primeni lek Vancomycin Riemser, prašak za rastvor za infuziju, koji se može primeniti oralno (za doziranje i način primene leka pročitati Sažetak karakteristika leka za Vancomycin Riemser, prašak za rastvor za infuziju).

Deca mlađa od 6 godina.

Ovaj farmaceutski oblik nije pogodan za ovu starosnu grupu. Moraju se koristiti odgovarajući farmaceutski oblici.

Način primene

Oralna primena.

Kapsule se gutaju cele (ne žvaću se) sa nešto vode, uz obrok ili bez njega. Za terapiju enterokolitisa, vankomicin se daje 7-10 dana

Terapija traje obično 7-10 dana ali može biti produžena i do nekoliko nedelja, ako se javljaju ponovljene epizode infekcija sa C.difficile.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kod pacijenata sa inflamacijom intestinalne mukoze, postoji mogućnost pojave klinički signifikantne koncentracije vankomicina u serumu, posle ponovljenih oralnih doza, naročito kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Kod takvih pacijenata potrebno je praćenje koncentracije vankomicina u serumu. Takođe, kod takvih pacijenata, treba pratiti funkciju bubrega. Praćenje funkcije sluha može biti indicirano, naročito kod pacijenata koji su već prethodno imali oštećenja sluha.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kod pacijenata sa inflamatornim infekcijama creva, mogu se desiti klinički signifikantne koncentracije u serumu posle uzimanja vankomicina, naročito ako su praćene oštećenjem renalne funkcije. U ovakvim slučajevima, mogu se desiti slične interakcije kao posle primene leka intravenskom infuzijom. Renalna funkcija se mora pratiti, naročito ako se istovremeno primenjuje i potencijalno nefrotoksična terapija. Kod primene potencijalno ototoksične terapije, indicirano je kontrola funkcije sluha.

Istovremena parenteralna primena vankomicina i anestetika dovodi do eritema i crvenila kože (reakcija slična histaminskoj)

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost i trudnoća

Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

Nema podataka ili su podaci o primeni vankomicina kod trudnica ograničeni. Vankomicin kapsule daju se trudnicama samo ako je to zaista neophodno.

Dojenje

Vankomicin se izlučuje u majčino mleko. Poremećaji intestinalne flore sa diarejom, kolonizacijom gljivica, kao i moguća senzibilizacija mogu se desiti kod dece koja se doje. Kod žena koje doje treba razmotriti prednosti terapije za ženu i rizike za bebu, pa u skladu sa tim prekinuti terapiju ili dojenje (videti i odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Vancomycin Enterocaps nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva lekova se prema učestalosti ispoljavanja klasifikuju kao :

veoma česta ($\geq 1/10$)

česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

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

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

veoma retka ($< 1/10.000$)

učestalost pojavljivanja nije poznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka), pojedinačni slučajevi.

Gastrointestinalni poremećaji:

Retko: mučnina

Vankomicin se normalno ne resorbuje u značajnim količinama iz digestivnog trakta. Međutim, kod pacijenata sa inflamacijom intestinalne mukoze, postoji mogućnost da se ponekad pojave klinički značajne koncentracije u serumu posle ponovljenih oralnih doza, naročito ako je sve to praćeno oštećenjem reanalne funkcije. Zbog toga se kod ovih pacijenata posle oralne primene vankomicina mogu javiti neželjene reakcije koje nastaju posle intravenske primene. Povećan rast rezistentnih patogena može se dogoditi u toku produženog lečenja. Lekar koji sprovodi terapiju mora pažljivo da prati pojavu znakova superinfekcije.

Sledeća neželjena dejstva prijavljena su nakon intravenske primene leka:

Infekcije i infestacije

Često: oralna kandidijaza

Poremećaji krvi i limfatičnog sistema

Neutropenija, trombocitopenija, eozinofilija. Opisani su izolovani slučajevi leukopenije.

Hepatobilijarni poremećaji

Izolovani slučajevi porasta enzima jetre, hepatitisa i žutice.

Poremećaji nervnog sistema:

Vrtoglavica. Objavljeni su izolovani slučajevi parestezije, pospanosti, konvulzija, glavobolje i tremora.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:

Oštećenje bubrega su uglavnom prepoznata po povećanim koncentracijama kreatinina i uree u serumu i intersticijalnog nefritisa.

Poremećaji uha i labirinta:

Gubitak sluha, zujanje u ušima.

Reakcije preosetljivosti

Anafilaktoidne reakcije, osip na koži uključujući eksfolijativni dermatitis, linearne IgA dermatoze, *Stevens-Johnson*-ov sindrom, urtikarija, groznica, eozinofilija i, u izolovanim slučajevima, vaskulitis.

Retko, u toku ili kratko posle brze infuzije vankomicina, dešavale su se anafilaktoidne reakcije uključujući hipotenziju, zviždanje u grudima, dispneu, urtikariju, pruritis, crvenilo kože gornjeg dela tela (sindrom crvenog čoveka), bolni spazam u grudima i mišićima leđa. Objavljen je jedan slučaj takve reakcije i posle gutanja kapsule vankomicina.

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

Nisu poznati slučajevi intoksikacije u užem smislu. U rizičnim stanjima (npr. inflamacija creva, teško oštećenje funkcije bubrega) mogu se pojaviti vrlo visoke koncentracije u serumu i toksični /nefrotoksični efekti.

a) Mere u slučaju predoziranja

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

b) Hitne mere

Teške akutne reakcije preosetljivosti (npr. anafilaksa):

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Vankomicin je antibiotik iz glikopeptidne grupe.

ATC šifra: A07A A09

Mehanizam dejstva

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

Farmakokinetско/farmakodinamsko dejstvo

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

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na vankomicin se može zasnivati na sledećim mehanizmima:

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

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

Granične vrednosti MIC

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

MIKROORGANIZAM	OSETLJIV	REZISTENTAN
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Coagulase negative staphylococci</i>	≤ 4 mg/L	≤ 4 mg/L
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Streptococcus spp.</i> (Grupa A,B,C,G)	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococci viridans grupe</i>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Gram-pozitivni anaerobi	≤ 2 mg/L	≤ 2mg/L

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

UOBIČAJENO OSETLJIVE VRSTE
<i>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</i>
<i>Corynebacterium jeikeium</i> ^o
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (uključujući meticilin-rezistentne vrste)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>Equisimilis</i> (Group C&G streptococci) ^o
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptococci „Viridans“ grupe ^{o^}
<i>Anaerobni mikroorganizmi</i>
<i>Clostridium difficile</i> ^o
<i>Peptococcus</i> spp. ^o
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^o
Vrste kod kojih stečena rezistencija može da predstavlja problem u toku primene
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Prirodno rezistentne vrste</i>
Sve Gram-negativne bakterije
<i>Drugi mikroorganizmi</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>

Mycoplasma spp.
° Nema aktuelnih podataka u vreme publikovanja tabele. Podaci su iz literature, radova i terapijskih preporuka.
^ Zajedničko ime za heterogenu grupu streptokoknih vrsta. Rezistencija može da varira zavisno od prisutnih vrsta streptokoka.

5.2. Farmakokinetički podaci

Posle oralne primene vankomicin se ne resorbuje, jer je visoko polaran i praktično nije prisutan u cirkulaciji. Javlja se u aktivnoj formi u fecesu i zato je odgovarajući hemioterapeutski agens za *Clostridium difficile* sa diarejom i pseudomembranozni i stafilokokni kolitis. Posle višestrukih doza od 250 mg vankomicina na 8 sati, posle 7 doza, koncentracija vankomicina u većini uzoraka fecesa dobrovoljaca bila je veća od 100 mg/kg. U krvi nisu zabeležene merljive koncentracije vankomicina, dok koncentracije vankomicina izlučene urinom nisu bile veće od 0,76 %. Kod dva od pet pacijenata bez bubrega koji nisu imali inflamatorno obolenje creva, a primali su 2 g vankomicina dnevno u vidu oralnog rastvora u toku 16 dana, u krvi su izmerene jedva merljive koncentracije vankomicina od 0,66 mikrograma/mL. Kod druga tri pacijenta nije bilo merljivih vrednosti u krvi.

Nakon jednokratne oralne primene, vankomicin se obično ne javlja u sistemske cirkulaciji, čak i kada su prisutne inflamatorne lezije intestinuma. Međutim, nakon ponovljene oralne primene, mogu se kod pacijenata sa aktivnom infekcijom izazvanom *C.difficile* u serumu ponekad javiti merljive koncentracije, dok kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega može doći do akumulacije vankomicina.

Posle parenteralne primene vankomicina izmerene su koncentracije od 13,2 mikrograma/mL u krvi pupčanika i 12,7 µg/mL u majčinom mleku.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

a) Akutna toksičnost

LD ₅₀ (mg/kg telesne mase)			
	IV	IP	oralno
miš	489		>5000
pacov	319	2218	
pas	292		
zamorac		737	

Posle letalnih doza, pacovi i miševi su umrli odmah od toksičnih manifestacija na nervni sistem, dok su psi umrli nekoliko dana posle usled otkazivanja funkcije bubrega.

b) Hronična toksičnost

Posle oralne primene dnevne doze od 375 i 3000 mg/kg telesne mase pacovima u toku 35 dana, primećene su retikulocitoza i limfocitopenija pri dozama ≥ 1500 mg/kg, a poređenjem sa kontrolnom grupom dolazilo je do smanjenja slezine i timusa pri dozama ≥ 750 mg/kg telesne mase. Pri svim dozama dolazilo je do redukcije ukupnih proteina, glukoze i holesterola u serumu kao i vidljivih histoloških promena na mukoznom epitelu i cekumu.

Intravenske doze od 25 mg/kg kod pasa i 50 mg/kg kod majmuna kao i 50 mg/kg kod mačaka uglavnom su dovodile do lokalnih reakcija na mestu primene injekcije. Doze ≥ 50 mg/kg date intravenski kod pasa i ≥ 350 mg/kg IP kod pacova ispoljavale su nefrotoksične efekte.

c) Mutageni i tumorigeni potencijal

Nije poznato da je vankomicin opsežnije ispitivan na mutagene efekte. Za testove koji su rađeni rezultati su bili negativni. Ne postoje dugoročnije studije na životinjama koje bi ispitivale tumorogeni potencijal vankomicina.

d) Reproductivna toksičnost

U studijama teratogenosti vankomicin je primenjivan i.v. skotnim ženkama pacova (u dozama do 200 mg/kg telesne mase) i kunićima (u dozama do 120 mg/kg telesne mase), pri čemu nisu primećeni teratogeni efekti. Nema podataka o uticaju na fertilitet iz studija na životinjama, ili o dejstvu vankomicina u peri/post natalnom periodu

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćna supstanca u jezgru kapsule: Makrogol 6000

Mastilo za štampu:

- Šelak;
- Etanol, bezvodni;
- Izopropanol;
- Butanol;
- Propilenglikol;
- Amonijak, rastvor koncentrovan;
- Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172);
- Kalijum-hidroksid;
- Voda, prečišćena

Pomoćne supstance u omotaču kapsula No.0

- *Kapa kapsule:*
 - Želatin;
 - Voda, prečišćena;
 - Indigo carmine (E132)
 - Titan-dioksid E8171)
- *Telo kapsule:*
 - Želatin;
 - Voda, prečišćena;
 - Gvožđe (III)-oksid, crni (E172);
 - Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172);
 - Titan-dioksid (E8171)

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 30° C u originalnom pakovanju, zaštićen od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PE/PCTFE ili PVdC/PE/PCTFE), koji sadrži 10 kapsula tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister (ukupno 10 kapsula) 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.

7. NOSILAC DOZVOLE

BEOHEM-3 D.O.O
Trstenjakova 9, Beograd - Rakovica
Tel/fax +381 11 3676166
e-mail: office@beohem3.rs
www.beohem3.rs

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00678-16-001

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

Datum prve dozvole:	26.05.2011.
Datum poslednje obnove dozvole:	28.11.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2016.