

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vankomicin PharmaS 125 mg tvrde kapsule

Vankomicin PharmaS 250 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vankomicin PharmaS 125 mg tvrde kapsule

Svaka kapsula sadrži 125 mg vankomicin hlorida, što odgovara 125 000 IU vankomicina.

Vankomicin PharmaS 250 mg tvrde kapsule

Svaka kapsula sadrži 250 mg vankomicin hlorida, što odgovara 250 000 IU vankomicina.

Za kompletan popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Vankomicin PharmaS 125 mg tvrde kapsule

Sivo-ružičaste tvrde kapsule veličine 17,8 x 4,40 mm koje sadrže bijelu do gotovo bijelu zgusnutu tečnu smjesu u obliku evrste mase.

Vankomicin PharmaS 250 mg tvrde kapsule

Smede tvrde kapsule veličine 21,4 ± 0,40 mm koje sadrže bijelu do gotovo bijelu zgusnutu tečnu smjesu u obliku evrste mase.

4. KLINICKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kapsule vankomicina indikovane su u bolesnika u dobi od 12 godina naviše za liječenje infekcije uzrokovane bakterijom *Clostridium difficile* (CDI) (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice koje se odnose na primjerenu upotrebu antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 do 18 godina

Preporučena doza vankomicinaje 125 mg svakih 6 sati tokom 10 dana za prvu epizodu blaže infekcije uzrokovane bakterijom *Clostridium difficile*. Ova se doza može povećati na 500 mg svakih 6 sati tokom 10 dana u slučaju teške ili komplikovane bolesti. Najviša dnevna doza ne smije prelaziti

U bolesnika s višestrukim recidivima može se uzeti u obzir liječenje trenutne epizode infekcije uzrokovane bakterijom *Clostridium difficile* primjenom vankomicina od 125 mg četiri puta dnevno tokom 10 dana, nakon čega slijedi postupno snižavanje doze do 125 mg dnevno ili doziranje prema pulsnom režimu, odnosno 125 — 500 mg/dan svakih 2 — 3 dana tokom najmanje 3 sedmice.

Trajanje liječenja vankomicinom potrebno je prilagoditi kliničkom toku u svakog bolesnika. Kad god je to moguće, potrebno je prekinuti liječenje antibiotikom za koji se sumnja da je uzrokovao infekciju bakterijom *Clostridium difficile*. Potrebno je uspostaviti odgovarajuću nadoknadu tečnosti i elektrolita.

Potrebno je provoditi nadzor nad koncentracijama vankomicina u serumu nakon peroralne primjene u bolesnika s upalnim bolestima crijeva (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

S obzirom na vrlo nisku sistemsku apsorpciju, malo je vjerovatno da će prilagodba doze biti potrebna, osim ako se postigne značajna oralna apsorpcija u slučaju upalnih bolesti crijeva ili pseudomembranoznog kolitisa uzrokovanog bakterijom *Clostridium difficile* (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Kapsule vankomicina nisu prikladne za liječenje djece mlađe od 12 godina i adolescenata koji ih ne mogu progutati. Za djecu mlađu od 12 godina potrebno je upotrebljavati formulaciju prikladnu za ovu dobnu grupu.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Kapsula se ne smije otvarati i potrebno ju je uzeti s većom količinom vode.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Samo za peroralnu primjenu

Ovaj je lijek namijenjen samo za peroralnu primjenu i ne apsorbira se sistemski. Peroralno primijenjene kapsule vankomicina nisu djelotvorne za druge vrste infekcija.

Potencijal za sistemsku apsorpciju

Apsorpcija može biti pojačana u bolesnika s upalnim poremećajima crijevne sluznice ili pseudomembranoznim kolitisom uzrokovanim bakterijom *Clostridium difficile*. Ovi bolesnici mogu biti izloženi riziku od razvoja nuspojava, posebno ako istovremeno imaju oštećenje funkcije bubrega. Što je veće oštećenje funkcije bubrega, to je veći rizik od razvoja nuspojava povezanih s parenteralnom primjenom vankomicina. Potrebno je provoditi nadzor nad koncentracijama vankomicina u serumu u bolesnika s upalnim poremećajima crijevne sluznice.

Nefrotoksičnost

Potrebno je redovno pratiti funkciju bubrega tokom liječenja bolesnika s podležim oštećenjem funkcije bubrega ili bolesnika koji istovremeno primaju terapiju aminoglikozidima ili drugim nefrotoksičnim lijekovima.

Ototoksičnost

Serijska ispitivanja funkcije sluha mogu biti korisna u minimizaciji rizika od ototoksičnosti u bolesnika s podležćim gubitkom sluha ili bolesnika koji istovremeno primaju terapiju ototoksićnim lijekom kao što je aminoglikozid.

Interakcije s antipropulzivima i inhibitorima protonske pumpe

Potrebno je izbjegavati antipropulzivne lijekove i preispitati upotrebu inhibitora protonske pumpe.

Teške kožne nuspojave (SCAR)

Teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), uključujući StevensJohnsonov sindrom (SJS), toksićnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, zabilježene su prilikom lijećenja vankomicinom (vidjeti dio 4.8). Većina tih reakcija dogodila se unutar nekoliko dana i do osam tjedana nakon početka lijećenja vankomicinom.

U vrijeme propisivanja lijeka bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome i pomno ih nadzirati zbog kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na ove reakcije, potrebno je prekinuti primjenu vankomicina i razmotriti alternativni način lijećenja. Ako je bolesnik uz primjenu vankomicina razvio teške kožne nuspojave, lijećenje vankomicinom ne smije se ponovno započinjati ni u jednom trenutku.

Razvoj rezistentnih bakterija

Dugotrajna upotreba vankomicina može dovesti do prekomjernog rasta mikroorganizama neosjetljivih na lijek. Stoga je nužno pažljivo pratiti bolesnike. Ako tokom terapije dode do superinfekcije, potrebno je preduzeti odgovarajuće mjere.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Parenteralna primjena vankomicina i anestetika može uzrokovati eritem i anafilaktićke reakcije.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i teškim kolitisom može doći do sistemske apsorpcije (vidjeti dio 4.4.), što dovodi do rizika od interakcija koje se obićno uočavaju tek nakon parenteralne primjene.

Potrebno je pažljivo pratiti stanje bolesnika koji istovremeno uzimaju druge potencijalno ototoksićne i/ili nefrotoksićne antibiotike, poput streptomocina, neomicina, gentamicina, cefaloridina, polimiksina B, kolistina, tobramicina ili amikacina (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno iskustva u primjeni vankomicina tokom trudnoće. Sigurna primjena vankomicina tokom trudnoće nije utvrđena. Studije o reproduktivnoj toksićnosti na životinjama pri dozama kojese ekvivalentne klinićkoj dozi na temelju tjelesne površine (mg/m³) ne pokazuju nikakve izravne ni neizravne učinke na embrionalni razvoj, fetus ili trudnoću.

Vankomicin se u trudnica smije primijeniti samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika. Uzimajući u obzir potencijalni ototoksićni učinak vankomicina, u slućaju primjene u trudnica potrebno je izvršiti procjenu funkcije sluha u novorođenćadi.

Dojenje

Vankomicin se izlučuje u majčino mlijeko te se stoga smije upotrebljavati tokom dojenja samo ako očekivana korist nadilazi potencijalne rizike. Preporučuje se prestanak dojenja tokom liječenja vankomicinom.

Plodnost

Ispitivanja uticaja lijeka na plodnost nisu provedena.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

U rijetkim slučajevima vankomicin uzrokuje vrtoglavicu i omaglicu. Bolesnike treba savjetovati da ne upravljaju vozilima ili mašinama ako primijete bilo koji Od prethodno navedenih simptoma.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Apsorpcija vankomicina iz probavnog frakta je zanemariva. Međutim, kod teških upala crijevne sluznice, posebno u kombinaciji s bubrežnom insuficijencijom, može doći do razvoja nuspojava koje se javljaju kod parenteralne primjene vankomicina. Stoga se u nastavku takode navode nuspojave i učestalosti povezane s parenteralnom primjenom vankomicina.

Teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP), zabilježene su prilikom liječenja vankomicinom (vidjeti dio 4.4).

Kada se vankomicin primjenjuje parenteralno, najčešće nuspojave uključuju flebitis, pseudoalergijske reakcije i nalete crvenila kože gornjeg dijela tijela („sindrom crvenog vrata“) koje su povezane s prebrzom intravenskom infuzijom vankomicina.

Tabelarni popis nuspojava

Nuspojave su navedene prema ozbiljnosti u padajućem nizu unutar svake klasifikacije učestalosti.

Nuspojave navedene u nastavku prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema i učestalosti:

Vrlo često (≥ 1/10); često (> 1/100 i < 1/10); manje često (> 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sistema	
Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sistema:	
Rijetko	Reverzibilna neutropenija ¹ , agranulocitoza, eozinofilija, trombocitopenija, pancitopenija
Poremećaji imunološkog sistema:	
Rijetko	Reakcije preosjetljivosti, anafilaktičke reakcije ²
Poremećaji uha i labirinta:	
Manje često	Prolazni ili trajni gubitak sluha ⁴
Rijetko	Vrtoglavica, omaglica, tinitus ³

Srđani poremećaji:	
Vrlo rijetko	Srđani zastoj
Kardiovaskularni poremećaji:	
Cesto	Pad krvnog pritiska
Rijetko	Vaskulitis
Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i medijastinuma:	
Cesto	Dispneja, stridor
Poremećaji probavnog sistema:	
Rijetko	Muđnina
Vrlo rijetko	Pseudomembranozni enterokolitis
Nepoznato	Povraćanje, proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	
Cesto	Naleti crvenila kože gornjeg dijela tijela („sindrom crvenog vrata“), egzantem i upala sluznice, svrbež, urtikarija
Vrlo rijetko	Eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, linearna IgA bulozna dermatitoza, toksićna epidermalna nekroliza (TEN)
Nepoznato	Eozinofilija i sistemski simptomi (DRESS sindrom), AGEP (akutna generalizovana egzantematозна pustuloza)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema:	
Cesto	Bubrežna insuficijencija primarno manifestovana povećanim serumskim kreatininom i serumskom urejom
Rijetko	Intersticijski nefritis Akutno zatajenje bubrega
Nepoznato	Akutna tubularna nekroza
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene:	
Cesto	Flebitis, crvenilo kože gornjeg dijela tijela i lica
Rijetko	Groznica uzrokovana lijekom, drhtanje, bol i spazam prsnih i lednih nuslca

Opis odabranih nuspojava

¹ Reverzibilna neutropenija obićno se pojavljuje jednu sedmicu ili više nakon poćetka intravenske terapije ili nakon ukupne doze veće Od 25 g.

² Intravenski vankomicin potrebno je primijeniti sporo i putem infuzije. Tokom ili neposredno nakon brze infuzije mogu se pojaviti anafilaktićeke/anafilaktoidne reakcije, uključujući zviđdanje u plućima pri disanju. Reakcije se smiruju nakon prestanka primjene, obiđno između 20 minuta i 2 sata. Nakon intramuskularne injekcije mođe doći do nekroze.

³ Tinitus, koji mođe prethoditi poćetku gluhoće, potrebno je smatrati znakom za prekid lijećenja.

4 Ototoksičnost je prvenstveno prijavljena u bolesnika koji su primili veliku dozu ili u bolesnika koji su istovremeno liječeni drugim ototoksičnim lijekom, primjerice aminoglikozidom, ili u bolesnika s postojećom smanjenom funkcijom bubrega ili sluha.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je Od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba.

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Liječenje pri predoziranju

Preporučuje se suportivna njega uz održavanje glomerularne filtracije. Vankomicin se slabo eliminiše hemodijalizom. Prijavljeno je da hemofiltracija i hemoperfuzija polisulfonskim smolama kao što je Amberlite XAD-4, imaju ograničenu korist.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamska svojstva

Farmakoterapijska grupa

Glikopeptidni antibiotici, ATC kod: A07AA09

Mehanizam djelovanja

Vankomicin je triciklički glikopeptidni antibiotik koji inhibiše sintem ćelijskog zida u osjetljivim bakterijama vezivanjem visokim afinitetom na D-alanil-D-alaninski kraj prekursorskih jedinica ćelijskog zida. Osim toga, ometa propusnost bakterijske ćelijske membrane i sintezu RNK. Lijek je baktericidan za mikroorganizme koji se dijele.

Mehanizam rezistencije

Stečena rezistencija na glikopeptide najčešća je kod enterokoka i temelji se na usvajanju različitih kompleksa van gena koji modifikuju D-alanil-D-alaninski dio u D-alanil-D-laktatni ili D-alanil-D-serinski koji slabo vežu vankomicin. U nekim je zemljama uočeno povećanje broja slučajeva rezistencije, posebno kod enterokoka; multirezistentni sojevi bakterije *Enterococcus faecium* posebno su alarmantni.

Van geni rijetko se pronalaze u bakteriji *Staphylococcus aureus*, gdje promjene u strukturi ćelijskog zida rezultiraju „srednjom” osjetljivošću, koja je najčešće heterogena. Prijavljeni su takode i sojevi bakterije *Staphylococcus* rezistentni na meticilin (MRSA) sa smanjenom osjetljivošću na vankomicin. Smanjena osjetljivost ili rezistencija na vankomicin kod bakterije *Staphylococcus* nijesasvim razjašnjena. Potrebno je nekoliko genetskih elemenata i višestrukih mutacija.

Ne postoji ukrštena rezistencija između vankomicina i drugih grupa antibiotika. Međutim, poznata je pojava ukrštene rezistencije s drugim glikopeptidnim antibioticima poput teikoplanina. Sekundarni razvoj rezistencije tokom terapije je rijedak.

Granične vrijednosti ispitivanja osjetljivosti

Prevalencija stečene rezistencije za odabrane vrste može se razlikovati geografski i vremenski, stoga su poželjni lokalni podaci o rezistenciji, posebno kod liječenja teških infekcija. U slučajevima kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je učinkovitost lijeka barem kod nekih vrsta infekcija upitna, potrebno je potražiti savjet stručnjaka. Ovi podaci daju samo približne smjernice o vjerovatnosti da su mikroorganizmi osjetljivi na vankomicin.

U nastavku su navedene granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije koje je odredila Europska komisija za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST):

	Osjetljiv	Otporan
<i>Clostridium difficile</i> ¹	2 mg/l	> 2 mg/l

¹ Granične vrijednosti temelje se na epidemiološkim graničnim (cut-off) vrijednostima (ECOFF), koje razlikuju izolate divljeg tipa od onih sa smanjenom osjetljivošću.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vankomicin se obično ne apsorbuje u krv nakon peroralne primjene. Međutim, apsorpcija se može povećati u bolesnika s upalnim poremećajima crijevne sluznice ili pseudomembranoznim kolitisom uzrokovanim bakterijom *Clostridium difficile*. To može dovesti do nakupljanja vankomicina u bolesnika s postojećim oštećenjem funkcije bubrega.

Eliminacija

Peroralna doza gotovo se isključivo izlučuje stolicom. Tokom višekratnog doziranja od 250 mg svakih 8 sati za 7 doza, koncentracije vankomicina u stolici dobrovoljaca premašile su 100 mg/kg u većini uzoraka. Koncentracija u krvi nije otkrivena, a dio izdvojen urinom nije prelazio 0,76 %.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza.

Ograničeni podaci o mutagenim učincima pokazuju negativne rezultate; dugotrajna ispitivanja na životinjama u vezi s kancerogenim potencijalom nisu dostupna. U ispitivanjima teratogenosti, gdje su štakori i kunići primali doze koje približno odgovaraju terapijskim dozama u ljudi na osnovu tjelesne površine (mg/m²), nisu uočeni direktni ni indirektni teratogeni učinci.

Ispitivanja na životinjama o primjeni tokom perinatalnog/postnatalnog perioda i s obzirom na učinke na plodnost, nisu dostupna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule.

polietilenglikol (makrogol) 6000

Kapica i tijelo kapsule:

želatin Boje:

željezo oksid, žuti (E1 72)

željezo oksid, crveni (E1 72)

titanijum dioksid (E1 71)

željezo oksid, crni (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok upotrebe

18 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Cuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakovanje (AL-PVC/PE/Aclar) sa28 (2 x 14) tvrdih kapsula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu sa nacionalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Rp — Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Strides Pharma (Cyprus) Limited

Themistokli Dervi 3, Julia House, Ist Floor, PC, 1066,

Nikozija, Kipar

Proizvodač (mjesto puštanja lijeka u promet)

Fairmed Healthcare GmbH
Maria-Goeppert- Straße 3
23562 Lübeck, Njemačka

8. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o. Sarajevo
Maršala Tita br. 2,
71000 Sarajevo, BiH

9. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vankomicin PharmaS 125 mg tvrde kapsule: 04-07.3-1-6270/23 od 06.03.2024. godine

Vankomicin PharmaS 250 mg tvrde kapsule: 04-07.3-1-6271/23 od 06.03.2024. godine