

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

VANCOMAX 500 mg

VANCOMAX 1000 mg

prašak za rastvor za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca:

VANCOMAX 500 mg: jedna bočica sadrži 512,6 mg vankomicin hidrohlorida što odgovara 500 mg vankomicina. Kada se rekonstituiše sa 10 ml vode za injekcije, dobije se rastvor koncentracije 50 mg/ml.

VANCOMAX 1000 mg: jedna bočica sadrži 1025,2 mg vankomicin hidrohlorida što odgovara 1000 mg vankomicina. Kada se rekonstituiše sa 20 ml vode za injekcije, dobije se rastvor koncentracije 50 mg/ml.

Pomoćne supstance: natrijum hidroksid ----- q.s.

Za cijeli popis pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.

Gotovo bijeli liofilizirani prašak, kada se rastvori u vodi prelazi u bistar rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Intravenska primjena

Vankomicin je namijenjen za sve starosne grupe za liječenje sljedećih infekcija (pogledati poglavlja 4.2, 4.4 i 5.1):

- komplikovane infekcije kože i mekog tkiva
- infekcije kostiju i zglobova
- vanbolnička pneumonija
- bolnički stečena pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu su mehaničkom ventilacijom
- infektivni endokarditis.

Vankomicin je takođe namijenjen za sve starosne grupe za perioperativnu antibakterijsku profilaksu kod pacijenata koji su u visokom riziku od razvoja bakterijskog endokarditisa kada se podvrgavaju velikim operativnim zahvatima.

Oralna primjena

Vankomicin je indiciran u svim dobnim grupama za liječenje infekcije izazvane bakterijom *Clostridium difficile* (CDI) (vidjeti poglavlja 4.2, 4.4 i 5.1).

Treba uzeti u obzir zvanične smjernice o odgovarajućoj upotrebi antibiotika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kada je to prikladno, vankomicin bi se trebao primjenjivati u kombinaciji sa ostalim antibakterijskim lijekovima.

Intravenska primjena

Početna doza se treba bazirati na ukupnoj tjelesnoj težini. Prilagođavanje narednih doza treba biti zasnovano na koncentracijama lijeka u serumu da bi se postigla ciljane terapijske koncentracije. Za naredna doziranja i intervale primjene treba uzeti u obzir stanje funkcije bubrega .

Pacijenti iznad 12 godina starosti

Preporučena doza je 15 do 20 mg/kg tjelesne težine svakih 8 do 12 sati (doza ne smije preći 2 g).

Kod teško bolesnih pacijenata može se koristiti udarna doza od 25 do 30 mg/kg tjelesne težine da bi se olakšalo brzo postizanje željenih koncentracija vankomicina u serumu.

Dojenčad i djeca uzrasta od jednog mjeseca do 12 godina

Preporučena doza je 10 do 15 mg/kg tjelesne težine svakih 6 sati (pogledati poglavlje 4.4).

Novorođenčad (od rođenja do 27. dana postnatalne starosti) i nedonoščad (od rođenja do očekivanog datuma poroda plus 27 dana)

Za uspostavljanje doznog režima kod novorođenčadi, potrebno je potražiti savjet ljekara koji se bavi neonatologijom. Jedan od mogućih načina doziranja vankomicina kod novorođenčadi je prikazan u sljedećoj tabeli: (pogledati poglavlje 4.4)

PMS (sedmice)	Doza (mg/kg)	Interval primjene (sati)
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

PMS-postmenstrualna starost [(vrijeme proteklo između 1. dana posljednjeg menstrualnog ciklusa i rođenja (gestacijska starost) plus vrijeme proteklo nakon rođenja (postnatalna starost)].

Perioperativna profilaksa bakterijskog endokarditisa u svim starosnim grupama

Preporučena doza je početna doza od 15 mg/kg prije uvođenja anestezije. Zavisno od trajanja operativnog zahvata, može biti potrebna druga doza vankomicina.

Trajanje liječenja

Predloženo trajanje liječenja je prikazano u tabeli ispod. U bilo kojem slučaju, trajanje liječenja je potrebno prilagoditi vrsti i težini infekcije i na osnovu individualnog kliničkog odgovora.

Indikacija	Trajanje liječenja
Komplikovane infekcije kože i mekog tkiva	
- Ne-nekrotizirajuće	7-14 dana
- nekrotizirajuće	4-6 sedmica*
Infekcije kostiju i zglobova	4-6 sedmica**
Vanbolnički stečena pneumonija	7-14 dana
Bolnički stečena pneumonija, uključujući i pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom	7-14 dana
Infektivni endokarditis	4-6 sedmica***

*nastaviti sve dok sljedeći debridman rane nije potreban, pacijentu se poboljša kliničko stanje i afebrilan je 48 do 72 sata

**treba razmotriti duže suzdržavanje od oralnog liječenja kod protetskih infekcija zglobova

***trajanje i potreba za kombinovanim liječenjem zavisi od vrste valvule i organizma

Posebne grupe pacijenata

Pacijenti starije životne dobi

Mogu biti potrebne niže doze održavanja zbog smanjene bubrežne funkcije usljed starosti organizma.

Oštećenje bubrega

Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem bubrega, trebalo bi uzeti u obzir početnu dozu praćenu najnižim nivoima vankomicina u serumu, a ne naspram planiranog doznog režima, naročito kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega ili onih koji se podvrgavaju bubrežnoj zamjenskoj terapiji (renal replacement therapy-RRT) zbog mnogih različitih faktora koji mogu da utiču na koncentraciju vankomicina.

Kod pacijenata sa blagom ili umjerenom bubrežnom insuficijencijom, početna doza se ne smije smanjivati. Kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom, poželjno je produžiti interval primjene, a ne davati niže dnevne doze.

Potrebno je razmotriti istvoremenu primjenu lijekova koji mogu smanjiti klirens vankomicina i/ili pojačati njegova neželjena dejstva (pogledati dio 4.4).

Vankomicin se slabo dijalizira intermitentnom hemodijalizom. Međutim, upotreba visoko propusnih membrana i kontinuirana bubrežna zamjenska terapija (continuous renal replacement therapy -CRRT) povećava klirens vankomicina i uglavnom zahtijeva zamjenu vremena doziranja (obično nakon hemodijalize u slučajevima intermitentne hemodijalize).

Odrasle osobe

Prilagođavanje doze kod odraslih pacijenata može biti zasnovano na procjeni brzine glomerularne filtracije prema sljedećoj formuli:

Muškarci: [težina (kg) x 140 - starost (u godinama)] / 72 x serumski kreatinin (mg/dl)

Žene: 0.85 x vrijednost izračunata prema gornjoj formuli.

Uobičajena početna doza za odrasle pacijente je 15 do 20 mg/kg koja se može primjeniti svaka 24 sata kod pacijenata sa klirensom kreatinina između 20 i 49 ml/min. Kod pacijenata sa teškim bubrežnim oštećenjem (klirens kreatinina manji od 20 ml/min) ili kod pacijenata na bubrežnoj zamjenskoj (nadoknadnoj) terapiji, odgovarajuće vrijeme i količina naredne doze u velikoj mjeri ovise o modalitetu RRT i trebaju se zasnivati na najnižim koncentracijama vankomicina u serumu i na osnovu rezidualne bubrežne funkcije (pogledati poglavlje 4.4). Na osnovu kliničkog stanja, trebala bi se razmotriti obustava naredne doze dok se čekaju rezultati nivoa vankomicina.

Kod kritično bolesnih pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, početna udarna doza (25 do 30 mg/kg) ne bi trebala biti smanjena.

Pedijatrijska populacija

Prilagođavanje doze kod pedijatrijskih pacijenata starosti od jedne godine i preko, treba biti zasnovano na procjeni glomerularne filtracije (eGFR) po revidiranoj Schwartzovoj formuli:

$eGFR (ml/min/1.73m^2) = (visina\ u\ cm \times 0.413/kreatinin\ u\ serumu\ (mg/dl))$

$eGFR (ml/min/1.73m^2) = (visina\ u\ cm \times 36.2/kreatinin\ u\ serumu\ (\mu mol/l))$

Za novorođenčad i dojenčad mlađu od godinu dana, potrebno je potražiti savjet stručnjaka jer revidirana Schwartzova formula za njih nije primjenjiva.

Orijentacione preporuke doziranja za pedijatrijsku populaciju su prikazane u tabeli ispod i slijede iste principe kao i za odrasle pacijente.

GFR (ml/min/1.73 m ²)	IV doza	Učestalost
50-30	15 mg/kg	Na 12 sati
29-10	15 mg/kg	Na 24 sata
<10	10-15 mg/kg	Redoziranje se zasniva na koncentraciji*
Intermitentna hemodijaliza		
Peritonealna dijaliza	15 mg/kg	Redoziranje se zasniva na koncentraciji*
Kontinuirana bubrežna zamjenska (nadoknadna) terapija		

*odgovarajuće vrijeme i količina naredne doze u velikoj mjeri ovisi o modalitetu RRT i trebaju se zasnivati na koncentraciji vankomicina u serumu dobivenom prije doziranja i na rezidualnoj bubrežnoj funkciji. Zavisno od kliničke situacije, potrebno je razmotriti obustavljanje naredne doze dok se ne dobiju rezultati koncentracije vankomicina.

Pacijenti sa oštećenjem jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem jetre.

Trudnoća

Možda će biti potrebno značajno povećanje doze da bi se postigle serumske koncentracije kod trudnica (pogledati poglavlje 4.6).

Pretili pacijenti

Kod gojaznih pacijenata, početnu dozu treba individualno prilagoditi na osnovu ukupne tjelesne težine kao i kod negojaznih pacijenata.

Oralna primjena

Pacijenti starosti 12 godina i preko

Liječenje infekcije uzrokovane bakterijom *Clostridium difficile* (CDI):

Preporučena doza vankomicina je 125 mg svakih 6 sati tokom 10 dana za prvu epizodu CDI koji nije težeg oblika. Doza se može povećati na 500 mg svakih 6 sati tokom 10 dana u slučaju teške ili komplikovane bolesti. Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 2 g.

Kod bolesnika s višestrukim recidivima može se razmotriti liječenje trenutne epizode CDI-ja vankomicinom 125 mg četiri puta dnevno tokom 10 dana, a zatim slijedi ili smanjenje doze, tj. postepeno smanjivanje do 125 mg dnevno, ili režim pulsa, tj. 125-500 mg/dan svaka 2-3 dana u trajanju od najmanje 3 sedmice.

Novorođenčad, dojenčad i djeca mlađa od 12 godina

Preporučena doza vankomicina je 10 mg/kg oralno svakih 6 sati tokom 10 dana. Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 2 g.

Možda će biti potrebno prilagoditi dužinu trajanja liječenja vankomicinom pema kliničkom toku pojedinačnih pacijenata. Kad god je moguće, potrebno je ukinuti antibiotike za koje se sumnja da su prouzrokovali CDI. Treba osigurati odgovarajuću nadoknadu tečnosti i elektrolita.

Praćenje i kontrola koncentracije vankomicina u serumu

Učestalost praćenja terapijske kontrole lijeka (TDM - *therapeutic drug monitoring*) treba se individualizirati na osnovu kliničke situacije i odgovora na liječenje, sa rasponom od dnevnog uzimanja uzoraka koje može biti potrebno kod nekih hemodinamički nestabilnih pacijenata, do najmanje jednom sedmično kod stabilnih pacijenata koji pokazuju odgovor na liječenje. Kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom, serumske koncentracije vankomicina treba kontrolisati drugi dan liječenja, neposredno prije sljedeće doze.

Kod pacijenata na intermitentnoj hemodijalizi, koncentraciju vankomicina obično treba odrediti prije početka procesa hemodijalize.

Nakon oralne primjene, potrebno je pratiti koncentraciju vankomicina u serumu kod pacijenata sa upalnim poremećajima crijeva (pogledati poglavlje 4.4).

Najniža koncentracija vankomicina u krvi trebala bi normalno biti 10-20 mg/l, ovisno od mjesta infekcije i osjetljivosti patogena. Minimalne vrijednosti od 15-20 mg/l se obično preporučuju od strane kliničkih laboratorija kako bi se bolje pokrilo djelovanje klasifikovano osjetljivih patogena sa MIC \geq 1 mg/l (pogledati poglavlje 4.4 i 5.1).

Metode zasnovane na modelu mogu biti korisne u predviđanju pojedinačnih potreba doziranja kako bi se postigao odgovarajući AUC. Pristup zasnovan na modelu može biti koristan i kod izračunavanja individualnih početnih doza i za prilagođavanje doze na osnovu TDM rezultata (pogledati poglavlje 5.1).

Način primjene

Intravenska primjena

Intravenski vankomicin se obično primjenjuje kao intermitentna infuzija i preporuke za intravensko doziranje koje su navedene u ovom poglavlju, odgovaraju ovoj vrsti primjene.

Vankomicin se smije primjenjivati samo kao spora intravenska infuzija u trajanju od najmanje jedan sat ili maksimalnom brzinom od 10 mg/min (zavisno što duže traje), koja je dovoljno razblažena (najmanje 100 ml za 500 mg ili 200 ml za 1000 mg) (vidjeti poglavlje 4.4).

Pacijenti kod kojih unos tečnosti mora biti ograničen mogu također primiti rastvor od 500 mg/50 ml ili 1000mg/100 ml, iako rizik od neželjenih djelovanja zbog infuzione primjene može biti povećan sa ovim većim koncentracijama.

Za informacije o pripremi rastvora, molimo Vas pogledajte poglavlje 6.6.

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

Oralna primjena

Može se koristiti sadržaj bočice za parenteralnu primjenu.

Svaka doza se može pripremiti u 30 ml vode i dati pacijentu da popije, ili primijeniti putem nazogastrične cjevčice (vidjeti također poglavlje 6.6).

U rastvor se mogu dodati uobičajeni sirupi za aromatizaciju u vrijeme primjene radi poboljšanja okusa.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu.

Vankomicin se ne smije primjenjivati intramuskularno zbog rizika od nekroze na mjestu primjene.

4.4 Posebna upozorenje i mjere opreza pri upotrebi

Reakcije preosjetljivosti

Moguće su ozbiljne i povremeno fatalne reakcije preosjetljivosti (pogledati dio 4.3 i 4.8). U slučaju reakcija preosjetljivosti, liječenje vankomicinom je potrebno odmah obustaviti i moraju se poduzeti odgovarajuće mjere hitnog zbrinjavanja.

Kod pacijenata koji primaju vankomicin tokom dužeg perioda ili istovremeno dobijaju i lijekove koji mogu prouzrokovati neutropeniju ili agranulocitozu, potrebno je u redovnim intervalima kontrolisati broj leukocita. Svim pacijentima koji primaju vankomicin se trebaju periodično raditi hematološke analize, analize urina, testovi funkcije jetre i bubrega.

Vankomicin se treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa alergijskim reakcijama na teikoplanin, jer se može javiti unakrsna reakcija preosjetljivosti, uključujući i anafilaktički šok sa smrtnim ishodom.

Spektar antibakterijske aktivnosti

Vankomicin ima spektar antibakterijske aktivnosti ograničen na Gram-pozitivne mikroorganizme. Nije pogodan za upotrebu kao pojedinačni lijek za liječenje određenih vrsta infekcija, osim ako je patogen već potvrđen sa poznatom osjetljivošću ili postoji visoka sumnja da će liječenje vankomicinom biti pogodno za većinu vjerovatnih patogena.

Za racionalnu upotrebu vankomicina treba uzeti u obzir bakterijski spektar aktivnosti, sigurnosni profil i prikladnost standardne antibakterijske terapije za liječenje pojedinačnog pacijenta.

Ototoksičnost

Ototoksičnost, koja može biti privremena ili stalna (pogledati poglavlje 4.8), prijavljena je kod pacijenata sa prethodnom gluhoćom, koji su dobijali prekomjerne intravenske doze ili koji su se istovremeno liječili i drugom ototoksičnom aktivnom supstancom, kao što su aminoglikozidi. Vankomicin također treba izbjegavati kod pacijenata sa prethodnim gubitkom sluha. Gluhoći može da prethodi tinitus. Iskustvo sa ostalim antibioticima pokazuje da gluhoća može biti progresivna uprkos prekidu liječenja. Da bi se smanjio rizik od ototoksičnosti, periodično se treba odrediti koncentracija lijeka u krvi i periodično testirati auditornu funkciju.

Stariji pacijenti su naročito podložni oštećenju sluha. Praćenje vestibularne i auditorne funkcije kod starijih osoba bi se trebalo uraditi za vrijeme i nakon liječenja. Istovremena ili kasnija upotreba ostalih ototoksičnih supstanci se treba izbjegavati.

Reakcije vezane za infuzionu primjenu

Brza bolusna primjena (tj. u toku nekoliko minuta) može biti povezana sa pretjeranom hipotenzijom (uključujući šok i rijetko srčani zastoj), odgovorom sličnim histaminskoj reakciji i makulopapularnim ili eritematoznim osipom („sindrom crvenog čovjeka“ ili „sindrom crvenog vrata“). Vankomicin se treba primjenjivati kao spora infuzija u razblaženom rastvoru (2.5 do 5.0 mg/ml) sa brzinom ne većom od 10 mg/min i tokom perioda ne kraćeg od 60 minuta, kako bi se izbjegle reakcije povezane sa brzom primjenom infuzije. Zaustavljanje infuzije obično dovodi do brzog prekida ovih reakcija.

Učestalost reakcija vezanih za infuzionu primjenu (hipotenzija, napadi crvenila, eritem, urtikarija i pruritus) povećava se istovremenom primjenom anestetika (pogledati poglavlje 4.5). Ovo se može smanjiti primjenom infuzije vankomicina tokom najmanje 60 minuta, prije indukcije anestetika.

Teške kožne neželjene reakcije

Teške kožne neželjene reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju lijeka sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP), koje mogu biti opasne po život ili fatalne, su prijavljene kod upotrebe vankomicina (pogledati poglavlje 4.8). Većina ovih reakcija je nastupila u roku od nekoliko dana do osam sedmica nakon započinjanja liječenja vankomicinom.

Prilikom propisivanja lijeka pacijente treba savjetovati o znakovima i simptomima te detaljno pregledati kožne reakcije. Ako su simptomi ili znaci ovog stanja prisutni, liječenje vankomicinom treba odmah prekinuti i potražiti alternativni način liječenja. Ako je pacijent dobio tešku kožnu neželjenu reakciju pri primjeni vankomicina, liječenje vankomicinom se nikada ne smije opet započinjati.

Reakcije na mjestu primjene lijeka

Bol i tromboflebitis, povremeno ozbiljni, mogu se javiti kod mnogih pacijenata koji primaju vankomicin intravenski. Učestalost i ozbiljnost tromboflebitisa mogu se umanjiti sporom primjenom lijeka u obliku razblaženog rastvora (pogledati poglavlje 4.2) i redovnom promjenom mjesta primjene infuzije.

Učinkovitost i sigurnost primjene vankomicina nije utvrđena kod intratekalne, intralumbalne i intraventrikularne primjene.

Nefrotoksičnost

Vankomicin se treba oprezno primjenjivati kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, uključujući anuriju, jer je mogućnost razvoja toksičnih efekata mnogo veća u prisustvu dugotrajno visokih koncentracija vankomicina u krvi. Rizik od toksičnosti raste sa visokim koncentracijama u krvi ili produženim liječenjem.

Redovno praćenje koncentracije vankomicina u krvi je indicirano kod primjene visokih doza i dugotrajne primjene, naročito kod pacijenata sa renalnom disfunkcijom ili oštećenom sposobnošću sluha, kao i kod istovremene primjene nefrotoksičnih ili ototoksičnih supstanci (pogledati poglavlje 4.2).

Poremećaji oka

Vankomicin nije odobren za intrakameralnu ili intravitrealnu primjenu, uključujući profilaksu endoftalmitisa. Hemoragični okluzivni retinalni vaskulitis (HORV), uključujući trajni gubitak vida, prijavljen je kod pojedinačnih slučajeva nakon intrakameralne ili intravitrealne primjene vankomicina tokom ili nakon operacije katarakte.

Pedijatrijska populacija

Trenutno važeće preporuke za intravensko doziranje kod pedijatrijske populacije, naročito kod djece mlađe od 12 godina, mogu dovesti do subterapijske koncentracije vankomicina kod velikog broja djece. Međutim,

sigurnost povećanja doziranja vankomicina nije ispravno procijenjena i doze veće od 60 mg/kg/dan ne mogu služiti kao opšta preporuka.

Vankomicin treba sa posebnim oprezom primjenjivati kod nedonoščadi i mlađe dojenčadi, zbog njihove bubrežne nezrelosti i mogućnosti povećanja koncentracija vankomicina u serumu. Stoga je kod ove djece potrebno pažljivo pratiti nivo vankomicina u krvi. Istovremena primjena vankomicina i anestezika kod djece je povezana sa eritemom i napadima crvenila slično histaminskim reakcijama. Slično tome, istovremena upotreba nefrotoksičnih lijekova, kao što su aminoglikozidi, NSAID (npr. ibuprofen zbog zatvaranja ductus arteriosusa) ili amfotericina B je povezana sa povećanim rizikom od nefrotoksičnosti (pogledati poglavlje 4.5) i zbog toga je indicirano mnogo češće praćenje koncentracije vankomicina u serumu i bubrežne funkcije.

Primjena kod pacijenata starije dobi

Prirodno smanjenje glomerularne filtracije sa povećanjem starosti osobe može dovesti do povećanih koncentracija vankomicina u serumu ako doziranje nije prilagođeno (pogledati poglavlje 4.2).

Interakcije lijekova sa anestheticima

Anestheticima indukovana depresija miokarda može biti pojačana sa upotrebom vankomicina. Tokom anestezije, doze lijeka se moraju dovoljno razblažiti i primjeniti sporo uz strogi kardiološki monitoring. Promjene položaja treba odgoditi dok se infuzija ne završi i omogućiti se posturalno prilagođavanje (pogledati poglavlje 4.5).

Pseudomembranozni enterokolitis

U slučaju teške, uporne dijareje potrebno je uzeti u obzir mogućnost pojave pseudomembranoznog enterokolitisa koji može biti opasan po život (pogledati poglavlje 4.8). Ne smiju se davati lijekovi protiv dijareje.

Superinfekcija

Produžena upotreba vankomicina može rezultirati u prekomjernom porastu rezistentnih mikroorganizama. Neophodno je pažljivo praćenje pacijenta. Ako se superinfekcija javi tokom liječenja, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Oralna primjena

Intravenska primjena vankomicina nije efikasna u liječenju infekcije bakterijom *Clostridium difficile*. Za ovu indikaciju vankomicin treba primjenjivati oralno.

Ispitivanje toksina ili kolonizacije sa *Clostridium difficile* se ne preporučuje kod djece mlađe od 1 godine zbog velike stope asimptomatske kolonizacije, osim ako je kod novorođenčadi prisutna jaka dijareja sa faktorima rizika za zastoj kao što je Hirschsprung bolest, operisana analna atrezija ili drugi teški poremećaji pokretljivosti crijeva. Uvijek treba tražiti alternativne etiologije i dokazati enterokolitis *Clostridium difficile*.

Potencijal za sistemska apsorpciju

Apsorpcija se može povećati kod pacijenata sa upalnim poremećajima crijevne sluznice ili sa pseudomembranoznim kolitisom induciranim sa bakterijom *Clostridium difficile*. Ovi pacijenti mogu biti izloženi riziku od pojave neželjenih reakcija, posebno ako istovremeno postoji i oštećenje bubrega. Što je veće oštećenje bubrega, to je veći rizik od pojave neželjenih reakcija povezanih sa parenteralnom primjenom vankomicina. Treba pratiti nivo vankomicina u serumu kod pacijenata sa upalnim poremećajima crijevne sluznice.

Nefrotoksičnost

Serijski monitoring funkcije bubrega treba obaviti kada se liječe pacijenti sa već postojećom bubrežnom disfunkcijom ili pacijenti koji istovremeno primaju aminoglikozide ili druge nefrotoksične lijekove.

Ototoksičnost

Serijski monitoring auditorne funkcije može biti koristan za smanjenje rizika od ototoksičnosti kod

pacijenata sa postojećim gubitkom sluha ili kod onih koji istovremeno primaju ototoksične lijekove poput aminoglikozida.

Interakcije sa lijekovima za usporavanje rada crijeva i inhibitorima protonske pumpe

Treba izbjegavati lijekove za usporavanje rada crijeva, a primjenu inhibitora protonske pumpe treba ponovo razmotriti.

Razvoj bakterija otpornih na lijekove

Oralna upotreba vankomicina povećava mogućnost razvoja enterokoka rezistentnih na vankomicin u gastrointestinalnom traktu. Kao posljedica toga, savjetuje se oprez kod oralne primjene vankomicina.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmola (23 mg) natrija po bočici, odnosno u suštini ne sadrži natrij.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena primjena vankomicina i anestetika povezana je sa eritemom, napadima crvenila sličnim histaminskim napadima i anafilaktoidnim reakcijama (pogledati poglavlje 4.4).

Postoje izvještaji da se učestalost reakcija vezanih za infuzionu primjenu povećava sa istovremenom primjenom anestetika. Neželjenereakcije vezane za infuzionu primjenu se mogu umanjiti primjenom vankomicina kao 60-minutne infuzije prije indukcije anestetika. Kada se primjenjuje tokom anestezije, doza se mora razblažiti do 5 mg/ml ili manje i primijeniti sporo uz strogi kardiološki monitoring. Promjene položaja treba odgoditi dok se infuzija ne završi da bi se omogućilo posturalno prilagođavanje.

Istovremena ili sekvencijalna sistemska ili lokalna primjena drugih potencijalno ototoksičnih ili nefrotoksičnih lijekova, 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 potrebno da se primjenjuju, potrebno ih je koristiti uz oprez i adekvatan nadzor.

Oralna primjena: treba razmotriti ukidanje inhibitora protonske pumpe i lijekova za usporavanje rada crijeva u skladu s lokalnim smjernicama za infekciju bakterijom *Clostridium Difficile*.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja teratogenosti su provedena na pacovima sa dozama 5 puta većim od humanih i sa 3 puta većim dozama na zečevima i nisu dokazala štetnost vankomicina na fetus. U kontrolisanom kliničkom ispitivanju, potencijalni ototoksični i nefrotoksični efekti vankomicin hidrohlorida na dojenčad se procjenjivao kada se lijek primjenjivao kod trudnica zbog ozbiljnih stafilokoknih infekcija kombinovanih sa intravenskom zloupotrebom narkotika. Vankomicin hidrohlorid je pronađen u krvi pupčanika.

Nije uočen senzoneuralni gubitak sluha ili nefrotoksičnost pripisana vankomicinu.

Jedno novorođenče, čija majka je primala vankomicin u trećem trimestru, imalo je konduktivni gubitak sluha koji se nije mogao pripisati vankomicinu. S obzirom da se vankomicin primjenjivao samo u drugom i trećem trimestru trudnoće, nije poznato da li prouzrokuje štetnost na fetus.

Vankomicin bi se trebao primjenjivati u trudnoći samo ako je prijeko potreban i koncentracije u krvi bi se trebale pažljivo pratiti da bi se umanjio rizik od fetalne toksičnosti. Međutim, prijavljeno je da trudnice mogu zahtijevati značajno veće doze vankomicina da bi se postigle terapijske serumske koncentracije.

Dojenje

Vankomicin hidrohlorid se izlučuje u majčino mlijeko.

Potreban je oprez kada se vankomicin primjenjuje kod dojilja. Malo je vjerovatno da dojenče može apsorbovati značajnu količinu vankomicina iz svog probavnog sistema.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Nije od značaja.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće neželjene reakcije su flebitis, pseudoalergijske reakcije i napadi crvenila u gornjem dijelu tijela („sindrom crvenog vrata“) što je povezano sa prebrzom intravenskom infuzijom vankomicina.

Apsorpcija vankomicina iz gastrointestinalnog trakta je zanemarljiva. Međutim, kod teške upale crijevne sluznice, posebno u kombinaciji s bubrežnom insuficijencijom, mogu se pojaviti neželjene reakcije koje nastaju kada se vankomicin daje parenteralno.

Pri liječenju vankomicinom prijavljene su teške kožne neželjene reakcije (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju lijeka sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP) (vidjeti poglavlje 4.4.).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Unutar svake grupe učestalosti, neželjeni efekti su poredani po padajućoj ozbiljnosti.

Procjena učestalosti neželjenih dejstava se bazira na MedDRA konvenciji i klasi organskih sistema: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa organskog sistema	
Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaj krvi i limfnog sistema	
Rijetko	reverzibilna neutropenija, agranulocitoza, eozinofilija, trombocitopenija, pancitopenija
Poremećaji imunog sistema	
Rijetko	reakcije preosjetljivosti, anafilaktičke reakcije
Poremećaji uha i ravnoteže	
Manje često	prolazni ili trajni gubitak sluha
Rijetko	vertoglavica, zujanje u ušima, ošamućenost
Poremećaji srca	
Vrlo rijetko	srčani zastoj
Vaskularni poremećaji	
Često	pad krvnog pritiska
Rijetko	vaskulitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Često	dispneja, stridor
Poremećaji probavnog sistema	
Rijetko	mučnina
Vrlo rijetko	pseudomembranozni enterokolitis
Nepoznato	povraćanje, dijareja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	napadi crvenila u gornjem dijelu tijela („sindrom crvenog čovjeka“), egzantem i upala sluznice, pruritus, urtikarija

Vrlo rijetko	eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), Linearni IgA bulozni dermatitis
Nepoznato	eozinofilija i sistemski simptomi (DRESS sindrom), AGEP (akutna generalizovana egzantematozna pustuloza)
Poremećaji bubrega i urinarorg sistema	
Često	bubrežna insuficijencija primarno manifestovana povećanjem uree i kreatinina u serumu
Rijetko	intersticijalni nefritis, akutna bubrežna insuficijencija
Nepoznato	akutna tubularna nekroza
Opšti poremećaji i poremećaji na mjestu primjene lijeka	
Često	flebitis, crvenilo gornjeg dijela tijela i lica
Rijetko	povišena tjelesna temperatura izazvana lijekom, drhtavica, bol i spazam mišića u grudnom košu i mišićima leđa

Opis odabranih neželjenih reakcija lijeka

Reverzibilna neutropenija obično počinje sedmicu ili više nakon početka intravenske terapije ili nakon doze veće od 25 g.

U toku ili ubrzo nakon brze infuzije mogu da se jave anafilaktiče/anafilaktoidne reakcije, uključujući zviždanje u grudima. Reakcije se smanjuju kada se prekine primjena lijeka, obično između 20 minuta i 2 sata. Vankomicin je potrebno davati kao sporu infuziju (pogledati poglavlja 4.2 i 4.4). Nakon intramuskularne injekcije može se javiti nekroza.

Tinitus, koji može prethoditi nastanku gluhoće, treba se razmotriti kao indikacija za prekid liječenja.

Ototoksičnost je prvenstveno zabilježena kod pacijenata koji su primali visoke doze ili kod onih pacijenata koji su se istovremeno liječili i drugim ototoksičnim lijekovima kao što su aminoglikozidi, ili kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem bubrežne funkcije ili sluha.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil je uopšteno jednak kod djece i odraslih pacijenata. Nefrotoksičnost je opisana kod djece, obično povezana sa primjenom drugih nefrotoksičnih lijekova kao što su aminoglikozidi.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom 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 bezbjedonosnog 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 nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu 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 Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Kod predoziranja se savjetuju suportivne mjere, sa održavanjem glomerularne filtracije. Vankomicin se slabo uklanja iz krvi hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Hemoperfuzija sa Amberlite smolom XAD-4 je pokazala ograničenu korist.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamske karakteristike

Farmakoterapijska grupa: glikopeptidni antibiotici

ATC: J01XA01

Mehanizam djelovanja

Vankomicin je triciklični glikopeptidni antibiotik koji inhibira sintezu ćelijskog zida osjetljivih bakterija, vezujući se visokim afinitetom za D-alanil-D-alanin krajeve prekursorkih jedinica ćelijskog zida. Lijek je sporo baktericidan za mikroorganizme koje se dijele. Dodatno, smanjuje permeabilnost bakterijske ćelijske membrane i RNK sintezu.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Vankomicin pokazuje aktivnost neovisnu o koncentraciji sa površinom ispod krive (AUC) podijeljenom sa minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIC) ciljnog mikroorganizma kao primarnim prediktivnim parametrom za efikasnost.

Na osnovu *in vitro*, životinjskih i ograničenih humanih podataka, omjer AUC/MIC od 400 je utvrđen kao PK/DK cilj za postizanje kliničke efikasnosti vankomicina. Da bi se postigao ovaj cilj kada su vrijednosti MIC $\geq 1,0$ mg/l, potrebno je doziranje u gornjem rasponu doza i visoke minimalne koncentracije u serumu (15-20 mg/l) (pogledati poglavlje 4.2).

Mehanizam rezistencije

Stečena rezistencija na glikopeptide je najčešća kod enterokoka i zasniva se na postizanju različitih „van“ genskih kompleksa koji modifikuju D-alanil-D-alanin u D-alanil-D-laktat ili u D-alanil-D-serin koji slabo vezuju vankomicin. U nekim zemljama, primijećen je povećan broj slučajeva rezistencije, posebno kod enterokoka; multirezistentni sojevi *Enterococcus faecium* su posebno alarmantni.

„Van“ geni su rijetko pronađeni u *Staphylococcus aureus*, gdje promjene u strukturi ćelijskog zida dovode do „srednje“ osjetljivosti, koja je najčešće heterogena. Takođe, prijavljeni su meticilin rezistentni sojevi stafilokoka (MRSA) sa smanjenom osjetljivošću na vankomicin. Smanjena osjetljivost ili rezistencija na vankomicin se još uvijek dobro ne razumije kod *Staphylococcus-a*. Potrebno je nekoliko genetskih elemenata i višestrukih mutacija.

Ne postoji unakrsna rezistencija između vankomicina i ostalih grupa antibiotika. Dolazi do unakrsne rezistencije na druge glikopeptidne antibiotike, poput teikoplanina. Rijedak je sekundarni razvoj rezistencije za vrijeme liječenja.

Sinergizam

Kombinacija vankomicina sa aminoglikozidnim antibioticima ima sinergistički efekat protiv mnogih sojeva *Staphylococcus aureus*, ne-enterokoknih grupa D-streptokoka, enterokoka i streptokoka iz Viridans grupe. Kombinacija vankomicina sa cefalosporinima ima sinergistički efekat protiv nekih sojeva *Staphylococcus epidermidis* otpornih na oksacilin, dok kombinacija vankomicina sa rifampicinom ima sinergistički efekat na *Staphylococcus epidermidis* i djelomični sinergistički efekat protiv nekih sojeva *Staphylococcus aureus*. Budući da vankomicin u kombinaciji sa cefalosporinima može imati antagonistički efekat protiv nekih sojeva *Staphylococcus epidermidis* i u kombinaciji sa rifampicinom protiv nekih sojeva *Staphylococcus aureus*, korisno je prethodno ispitivanje sinergizma.

Trebali bi se uzeti uzorci za bakterijske kulture kako bi se identifikovali i izolovali uzročni mikroorganizmi i odredila njihova osjetljivost na vankomicin.

Prelomne tačke ispitivnja osjetljivosti

Vankomicin je djelotvoran protiv Gram-pozitivnih bakterija kao što su stafilokoke, streptokoke, enterokoke, pneumokoke i klostridiju. Gram-negativne bakterije su rezistentne.

Prevalenca stečene rezistencije može se razlikovati geografski i vremenski za određene vrste, tako da su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, naročito kada se liječe teške infekcije. Po potrebi, treba potražiti savjet stručnjaka ako je lokalna prevalenca rezistencije takva da je korist lijeka upitna u bar nekim vrstama infekcija. Ove informacije obezbjeđuju samo približne smjernice o vjerovatnoći osjetljivosti mikroorganizama na vankomicin.

Granične vrijednosti minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC) koje je utvrdio Evropski komitet za ispitivnje antimikrobne osjetljivosti (engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) su sljedeće:

	Osjetljive	Rezistentne
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulaza negativne stafilokoke ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 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 vrijednostima MIC-a vankomicina od 2 mg/l su na granici distribucije divljih sojeva i može doći do oslabljenog kliničkog odgovora.

Uobičajeno osjetljivi sojevi
Gram pozitivne bakterije <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Meticilin-rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i> Koagulaza-negativne stafilokoke <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp. Anaerobni sojevi <i>Clostridium</i> spp. izuzev <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Sojevi kod kojih stečena rezistencija može da bude problem
<i>Enterococcus faecium</i>
Urođeno rezistentni sojevi
Sve Gram-negativne bakterije

Gram-pozitivni anaerobni sojevi

Erysipelothrix rhusiopathiae,
Heterofermentative Lactobacillus,
Leuconostoc spp
Pediococcus spp.

Anaerobni sojevi

Clostridium innocuum

Pojava rezistencije prema vankomicinu razlikuje se od jedne bolničke ustanove do druge i zbog toga se treba obratiti lokalnom mikrobiološkom laboratoriju za dobijanje značajnih lokalnih podataka.

5.2 Farmakokinetičke karakteristikeApsorbcija

Vankomicin se primjenjuje intravenski za liječenje sistemskih infekcija.

Kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom, intravenska infuzija 1 g vankomicina (15 mg/kg) tokom 2 sata daje približne prosječne koncentracije u plazmi od 50 do 60 mg/l odmah nakon primjene lijeka, 20 do 25 mg/l nakon 2 sata i 5 do 10 mg/l nakon 11 sati nakon završetka infuzije.

Koncentracije u plazmi koje se dobiju nakon višestrukih doza, slične su onima koje se postižu nakon pojedinačne doze.

Vankomicin se obično ne apsorbuje u krv nakon oralne primjene. Međutim, do apsorpcije može doći nakon oralne primjene kod pacijenata sa (pseudomembranoznim) kolitisom. Ovo može dovesti do akumulacije vankomicina kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem bubrega.

Distribucija

Volumen distribucije je oko 60 l/1.73m² tjelesne površine. Pri serumskim koncentracijama vankomicina od 10 mg/l do 100 mg/l, vezivanje lijeka za proteine plazme iznosi približno 30-55 %, mjereno ultrafiltracijom. Vankomicin lako prolazi kroz placentu i raspodjeljuje se u krv pupčanika. Kod ne-upalnog meningitisa, vankomicin prolazi krvno-moždanu barijeru tek u malim količinama.

Biotransformacija

Metabolizam lijeka je veoma mali. Nakon parenteralne primjene izlučuje se gotovo u potpunosti kao mikrobiološki aktivna tvar (približno 75-90% tokom 24 sata) putem glomerularne filtracije bubrega.

Eliminacija

Poluživot izlučivanja vankomicina je 4 do 6 sati kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom i 2.2-3 sata kod djece. Klirens u plazmi je oko 0.058 l/kg/sat, a bubrežni klirens iznosi oko 0.048 l/kg/sat. U prva 24 sata približno 80% primijenjene doze vankomicina se izlučuje urinom putem glomerularne filtracije.

Bubrežna disfunkcija odlaže izlučivanje vankomicina. Kod pacijenta bez bubrega, prosječni poluživot je 7.5 dana. Zbog ototoksičnosti vankomicina potrebno je praćenje koncentracije vankomicina u plazmi.

Izlučivanje putem žuči je beznačajno (manje od 5% doze).

Iako se vankomicin ne izlučuje učinkovito putem hemodijalize ili peritonelane dijalize, postoje izvještaji o povećanom klirensu vankomicina kod hemoperfuzije i hemofiltracije.

Nakon oralne primjene, samo se dio primijenjene doze pojavljuje u urinu. Suprotno tome, u fesecu se javljaju visoke koncentracije vankomicina (>3100 mg/kg pri dozi od 2 g/dan).

Linearnost/nelinearnost

Koncentracije vankomicina uglavnom proporcionalno rastu sa povećanjem doze. Koncentracije u plazmi za vrijeme primjene višestrukih doza slične su koncentracijama nakon primjene pojedinačnih doza.

Karakteristike u određenim grupama pacijenata

Oštećenje bubrega

Vankomicin se prvenstveno izlučuje putem glomerularne filtracije. Kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom, terminalni poluživot eliminacije vankomicina je produžen, a ukupni tjelesni klirens je smanjen. Kao posljedica toga, optimalnu dozu treba preračunati u skladu sa preporukama za doziranje koje su navedene u poglavlju 4.2. Doziranje i način primjene.

Oštećenje jetre

Farmakokinetika vankomicina nije promijenjena kod pacijenata sa oštećenjem jetre.

Trudnice

Kod trudnica može biti potrebno značajno povećanje doze da bi se postigle terapijske koncentracije u serumu (pogledati poglavlje 4.6).

Gojazni pacijenti

Raspodjela vankomicina može biti izmijenjena kod gojaznih pacijenata zbog povećanog volumena distribucije, bubrežnog klirensa i mogućih promjena u vezivanju za proteine plazme. Kod ove subpopulacije pacijenata, uočeno je da su koncentracije vankomicina veće u serumu od onih koje se očekuju kod zdravih muškaraca (pogledati poglavlje 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika vankomicina je pokazala široku interindividualnu različitost kod nedonoščadi i termenske novorođenčadi. Kod novorođenčadi, nakon intravenske primjene, volumen distribucije vankomicina se kreće između 0.38 i 0.97 l/kg, slično vrijednostima kod odraslih osoba, dok klirens varira između 0.63 i 1.4 ml/kg/sat. Poluživot varira između 3.5 i 10 sati i duži je nego kod odraslih osoba, odražavajući obično niže vrijednosti klirensa kod novorođenčadi.

Kod dojenčadi i starije djece, volumen distribucije je u rasponu između 0.26 do 1.05 l/kg, dok klirens varira između 0.33 do 1.87 ml/kg/min.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Iako nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama za procjenu kancerogenog potencijala, u standardnim laboratorijskim testovima nije uočen mutageni potencijal vankomicina. Definitivne studije o uticaju na plodnost se nisu provodile.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Hlorovodonična kiselina i/ili natrijum hidroksid
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Rastvor vankomicina ima nisku pH vrijednost što može prouzrokovati fizičku ili hemijsku nestabilnost kada se miješa sa drugim jedinjenjima. Treba izbjegavati miješanje sa alkalnim rastvorima.

Mješavine rastvora vankomicina i beta-laktamskih antibiotika su pokazale fizičku nestabilnost.

Vjerovatnoća taloženja raste porastom koncentracija vankomicina. Preporučljivo je adekvatno isprati intravenske linije između primjene ovih antibiotika. Takođe je preporučeno razblaživanje rastvora vankomicina na 5 mg/ml ili manje.

Iako intravitrealna injekcija nije odobreni način primjene vankomicina, zabilježena je precipitacija nakon intravitrealne injekcije vankomicina i ceftazidima za endoftalmitis koristeći različite i šprice i igle. Talog se postepeno rastvara i potpuna čistoća vitrealne duplje i poboljšanje oštine vida se postiže u toku dva mjeseca.

6.3 Rok trajanja

24 mjeseca

Nakon pripreme sa rastvorom 0,9% natrijum hlorida, 5 % glukozom ili vodom za injekcije, hemijska i fizička stabilnost lijeka je 4 dana kada se čuva u aseptičnim uslovima i na temperaturi od 2-8°C.

Sa mikrobiološkog aspekta lijek treba iskoristiti odmah nakon pripreme. Ako se ne iskoristi odmah, za uslove i period čuvanja lijeka prije primjene odgovoran je korisnik, a period čuvanja lijeka ne smije biti duži od 24 sata na temperaturi od 2-8°C.

Rastvor namijenjen za oralnu upotrebu se može čuvati 96 sati na temperaturi od 2-8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati u originalnom pakovanju na sobnoj temperaturi ispod 25°C.

Za uslove skladištenja nakon rekonstitucije i razblaženja lijeka, pogledati poglavlje 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj pakovanja lijeka

VANCOMAX 500 mg prašak za rastvor za infuziju: jedna bezbojna bočica od 10 ml od stakla tipa I koja sadrži 500 mg praška, u kutiji zajedno sa uputstvom za pacijente. Kada se rekonstituiše sa 10 ml vode za injekcije, dobije se rastvor koncentracije 50 mg/ml.

VANCOMAX 1000 mg prašak za rastvor za infuziju: jedna bezbojna bočica od 20 ml od stakla tipa I koja sadrži 1000 mg praška, u kutiji zajedno sa uputstvom za pacijente. Kada se rekonstituiše sa 20 ml vode za injekcije, dobije se rastvor koncentracije 50 mg/ml.

6.6 Posebna upozorenja za odlaganje i rukovanje lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba odložiti u skladu sa lokalnim zahtjevima.

Priprema rastvora: za vrijeme predviđene primjene, dodati 10 ml vode za injekcije u bočicu od 500 mg, odnosno 20 ml u bočicu od 1000 mg. Kada se bočica rekonstituiše na ovaj način dobije se rastvor od 50 mg/ml.

DODATNO RAZBLAŽENJE JE POTREBNO. Pročitajte instrukcije navedene u tekstu ispod.

Naizmjenična (intermitentna) infuzija je poželjni način primjene lijeka.

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

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

Prikladni rastvarači su natrijum hlorid za intravensku infuziju ili 5% glukoza za intravensku infuziju. Željena doza se treba dati intravenskom infuzijom u trajanju od najmanje 60 minuta.

Ako se primijeni u kraćem periodu ili u većim koncentracijama, postoji mogućnost izazivanja značajne hipotenzije i tromboflebitisa. Brza primjena može takođe izazovati napade crvenila i prolazni osip na vratu i ramenima.

Kontinuirana infuzija (treba se koristiti samo kada naizmjenična infuzija nije izvodljiva)

1000 mg do 2000 mg može se dodati u dovoljno veliku količinu intravenske infuzije natrijum hlorida ili intravenske infuzije 5 % rastvora glukoze, kako bi se omogućila spora primjena željene dnevne doze u obliku drip infuzije (kapanjem) tokom perioda od 24 sata.

Oralna primjena

Može se koristiti sadržaj bočice za parenteralnu primjenu.

U vrijeme primjene, rastvoru se mogu dodati uobičajeni aromatski sirupi, radi poboljšanja ukusa.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje u zdravstvenim ustanovama sekundarnog i tercijernog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş.

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134
Sarıyer/İSTANBUL
Turska

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (mjesto puštanja serije lijeka u promet)

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi
Karaağaç Mah. Fatih Bulv. No: 38
Kapaklı/TEKİRDAĞ
Turska

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Unifarm d.o.o. Lukavac
Bistarac, Novo Naselje bb,
75 300 Lukavac
Bosna i Hercegovina
Tel: + 387 35 369 880
Fax: + 387 35 369 875
www.unifarm.ba

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vancomax 500 mg, prašak za rastvor za infuziju: 04-07.3-1-8407/21 od 03.10.2023. god
Vancomax 1000 mg, prašak za rastvor za infuziju: 04-07.3-1-8408/21 od 03.10.2023. god