

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Vancomycin Kabi 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Vancomycin Kabi 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 500 mg vankomicinklorida što odgovara 500 000 IU vankomicina.
Jedna bočica sadrži 1000 mg vankomicinklorida što odgovara 1 000 000 IU vankomicina.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.
Bijeli do svijetlosmeđi porozni kolačić.
Nakon rekonstitucije dobiva se otopina čiji je pH otprilike 3.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Intravenska primjena

Vankomicin je indiciran u svim dobnim skupinama za liječenje sljedećih infekcija (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1):

- komplicirane infekcije kože i mekih tkiva
- infekcije kostiju i zglobova
- izvanbolnički stečenu pneumoniju
- bolnički stečenu pneumoniju, uključujući pneumoniju povezanu s respiratorom
- infektivni endokarditis

Vankomicin je također indiciran u svim dobnim skupinama za perioperativnu antibakterijsku profilaksu u bolesnika s visokim rizikom od razvoja bakterijskog endokarditisa kod velikih kirurških zahvata.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice vezane uz primjerenu uporabu antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kada je prikladno, vankomicin treba primjenjivati u kombinaciji s drugim antibakterijskim lijekovima.

Intravenska primjena

Početnu dozu je potrebno temeljiti na ukupnoj tjelesnoj težini. Daljnje prilagodbe doze je potrebno temeljiti na koncentracijama u serumu kako bi se postigle ciljane terapijske koncentracije. Potrebno je uzeti u obzir funkciju bubrega za daljnje doze i interval primjene.

Bolesnici u dobi od 12 godina naviše

Preporučena doza iznosi 15 do 20 mg/kg tjelesne težine svakih 8 do 12 sati (ne smije prijeći 2 g po dozi).

U ozbiljno oboljelih bolesnika može se upotrijebiti udarna doza od 25-30 mg/kg tjelesne težine kako bi se olakšalo brzo postizanje najniže ciljane koncentracije vankomicina u serumu.

Dojenčad i djeca u dobi od jednog mjeseca do 12 godina

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

Novorođenčad rođena u terminu (od rođenja do 27 dana postnatalne dobi) i nedonoščad (od rođenja do očekivanog datuma rođenja plus 27 dana)

Za utvrđivanje režima doziranja u novorođenčadi, potrebno je potražiti savjet liječnika koji ima iskustva u liječenju novorođenčadi. Jedan od mogućih načina doziranja vankomicina u novorođenčadi je prikazan u sljedećoj tablici: (vidjeti dio 4.4)

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

PMD: postmenstrualna dob [vrijeme između prvog dana posljednje menstruacije i porođaja (gestacijska dob) plus vrijeme proteklo od porođaja (postnatalna dob)].

Perioperativna profilaksa bakterijskog endokarditisa u svim dobnim skupinama

Preporučena doza je početna doza od 15 mg/kg prije indukcije anestezije. Ovisno o trajanju kirurškog zahvata može biti potrebna druga doza vankomicina.

Trajanje liječenja

Predloženo trajanje liječenja prikazano je u sljedećoj tablici. U svakom slučaju, trajanje liječenja je potrebno prilagoditi vrsti i težini infekcije i individualnom kliničkom odgovoru.

Indikacija	Trajanje liječenja
Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva Ne-nekrotizirajuće	7 do 14 tjedana
Nekrotizirajuće	4 do 6 tjedana*
Infekcije kostiju i zglobova	4 do 6 tjedana**
Izvanbolnički stečena pneumonija	7 do 14 dana
Bolnički stečena pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s respiratorom	7 do 14 dana
Infektivni endokarditis	4 do 6 tjedana***

* Nastavite sve dok daljnji debridman ne bude neophodan, dok se ne zabilježi kliničko poboljšanje u bolesnika i dok bolesnik ne bude afebrilan 48 do 72 sata

** U slučaju infekcija umjetnih zglobova treba razmotriti dulja razdoblja oralne supresivne terapije odgovarajućim antibioticima.

*** Trajanje i potreba za kombiniranom terapijom temelje se na vrsti zaliska i organizmu

Posebne populacije

Starije osobe

Donja doza održavanja može biti potrebna zbog smanjenja funkcije bubrega povezane s dobi.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega potrebno je razmotriti početnu dozu prateći najniže koncentracije vankomicina u serumu, a ne slijediti raspored režima doziranja, osobito u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili onih koji su podvrgnuti bubrežnoj

nadomjesnoj terapiji (BNT) s obzirom na mnoge faktore koji mogu utjecati na razinu vankomicina u takvih bolesnika.

U bolesnika s blagim ili umjerenim zatajenjem bubrega, početna se doza ne smije smanjivati. U bolesnika s teškim zatajenjem bubrega poželjno je produljiti interval primjene, a ne primjenjivati niže dnevne doze.

Potrebno je odgovarajuće razmotriti istodobnu primjenu lijekova koji mogu smanjiti klirens vankomicina i/ili potencirati njegove nuspojave (vidjeti dio 4.4).

Vankomicin se slabo dijalizira intermitentnom hemodijalizom. Međutim, korištenje membrana s visokim protokom i kontinuirane bubrežne nadomjesne terapije (KBNT) povećava klirens vankomicina i općenito zahtijeva nadomjesno doziranje (obično nakon obavljene hemodijalize u slučaju intermitentne hemodijalize).

Odrasli

Prilagodba doze u odraslih bolesnika se može temeljiti na glomerularnoj filtraciji (eGFR) određenoj sljedećom formulom:

Muškarci: $[\text{težina (kg)} \times 140 - \text{dob (godine)}] / 72 \times \text{serumski kreatinin (mg/dl)}$

Žene: $0,85 \times \text{vrijednost izračunata gornjom formulom.}$

Uobičajena početna doza za odrasle bolesnike je 15 do 20 mg/kg i može se primjenjivati svaka 24 sata u bolesnika s klirensom kreatinina između 20 i 49 ml/min. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 20 ml/min) ili onih na bubrežnoj nadomjesnoj terapiji odgovarajuće vrijeme i količina naknadnih doza u velikoj mjeri ovise o modalitetu BNT-a i moraju se temeljiti na najnižim serumskim koncentracijama vankomicina i na rezidualnoj funkciji bubrega (vidjeti dio 4.4). Ovisno o kliničkoj situaciji, potrebno je uzeti u obzir uskraćivanje sljedeće doze dok se čekaju rezultati razine vankomicina.

U kritičnih bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, početna udarna doza (25 do 30 mg/kg) se ne smije smanjivati.

Pedijatrijska populacija

Prilagodba doze kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 i više godina može se temeljiti na glomerularnoj filtraciji (eGFR) određenoj revidiranom Schwartzovom formulom:

$e\text{GFR (mL/min/1,73 m}^2) = (\text{visina cm} \times 0,413) / \text{serumski kreatinin (mg/dl)}$

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

Za novorođenčad i dojenčad mlađu od jedne godine potrebno je potražiti stručni savjet, budući da revidirana Schwartzova formula nije primjenjiva na njih.

U sljedećoj tablici prikazane su preporuke orijentacijskih doza za pedijatrijsku populaciju koje slijede iste principe kao kod odraslih bolesnika.

GFR (mL/min/1,73 m²)	Intravenska doza	Učestalost
50-30	15 mg/kg	12-satna
29-10	15 mg/kg	24-satna
<10	10-15 mg/kg	Prilagodba doziranja temeljeno na razini*
Intermitentna hemodijaliza		
Peritonealna dijaliza		
Kontinuirana bubrežna nadomjesna terapija	15 mg/kg	Redoziranje temeljeno na razini*

* Odgovarajuće vrijeme i količina daljnjih doza u velikoj mjeri ovise o modalitetu BNT-a i trebaju se temeljiti na razinama serumskog vankomicina dobivenima prije doziranja i rezidualnoj funkciji bubrega. Ovisno o kliničkoj situaciji, može se uzeti u obzir uskraćivanje sljedeće doze dok se čekaju rezultati razine vankomicina.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre:

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s insuficijencijom jetre.

Trudnoća

Za postizanje terapijskih koncentracija u serumu kod trudnica može biti potrebno znatno povećanje doza (vidjeti dio 4.6).

Pretili bolesnici:

Kod pretilih bolesnika potrebno je prilagoditi početnu dozu individualno prema ukupnoj tjelesnoj težini kao kod bolesnika koji nisu pretili.

Praćenje serumske koncentracije vankomicina

Učestalost terapijskog praćenja koncentracije lijeka (engl. *therapeutic drug monitoring*, TDM) je potrebno individualizirati na temelju kliničke situacije i odgovora na liječenje, u rasponu od dnevnog uzorkovanja koje može biti potrebno u nekih hemodinamski nestabilnih bolesnika do barem jednom u tjednu u stabilnih bolesnika koji pokazuju odgovor na liječenje. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega koncentraciju vankomicina u serumu je potrebno pratiti drugi dan liječenja, neposredno prije sljedeće doze.

U bolesnika na intermitentnoj hemodijalizi razine vankomicina je obično potrebno postići prije početka epizode hemodijalize.

Nakon peroralne primjene potrebno je pratiti serumske koncentracije vankomicina u bolesnika s upalnim crijevnim poremećajima (vidjeti dio 4.4).

Najniža (minimalna) terapijska razina vankomicina u krvi obično treba iznositi 10 – 20 mg/l, ovisno o mjestu infekcije i osjetljivosti patogena. Najniže vrijednosti od 15 – 20 mg/l obično preporučuju klinički laboratoriji kako bi bolje pokrili osjetljivo-klasificirane patogene s MIK ≥ 1 mg/L (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Metode temeljene na modelu mogu biti korisne u predviđanju individualno potrebnih doza kako bi se dostigao odgovarajući AUC. Pristup temeljen na modelu može se koristiti u izračunu personalizirane početne doze i za prilagodbe doza na temelju rezultata TDM-a (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Intravenska primjena

Intravenski se vankomicin obično primjenjuje kao intermitentna infuzija i preporuke za doziranje opisane u ovom dijelu za intravensku primjenu odgovaraju ovoj vrsti primjene.

Vankomicin će se primijeniti samo kao spora intravenska infuzija u trajanju od najmanje jednog sata ili najveće brzine od 10 mg/min (ono što je duže) koja je dovoljno razrijeđena (najmanje 100 ml na 500 mg ili najmanje 200 ml na 1000 mg) (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici čiji unos tekućine mora biti ograničen mogu također primiti otopinu od 500 mg/50 ml ili 1000 mg/100 ml, premda se s tim većim koncentracijama može povećati rizik od pojave nuspojava povezanih s infuzijom.

Za informacije o pripremi otopine vidjeti dio 6.6.

Kontinuirana infuzija vankomicina se može uzeti u obzir, primjerice, u bolesnika s nestabilnim klirensom vankomicina.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.4). Vankomicin se ne smije davati intramuskularno zbog rizika od nekroze na mjestu primjene.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Moguće su ozbiljne reakcije preosjetljivosti koje ponekad mogu uzrokovati smrt (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). U slučaju reakcija preosjetljivosti liječenje vankomicinom je potrebno odmah prekinuti i potrebno je poduzeti odgovarajuće hitne mjere.

U bolesnika koji primaju vankomicin tijekom duljeg razdoblja ili istodobno s drugim lijekovima koji mogu uzrokovati neutropeniju ili agranulocitozu potrebno je redovito pratiti broj leukocita. Svi

bolesnici koji primaju vankomicin trebaju periodično obavljati hematološke pretrage, analizu urina i ispitivanje funkcije jetre i bubrega.

Vankomicin je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika s alergijskim reakcijama na teikoplanin jer se može pojaviti križna preosjetljivost, uključujući anafilaktički šok koji može uzrokovati smrt.

Spektar antibakterijske aktivnosti

Spektar antibakterijskog djelovanja vankomicina ograničen je na gram-pozitivne mikroorganizme.

Vankomicin nije pogodan za korištenje kao samostalan lijek za liječenje nekih vrsta infekcija, osim ako je patogen već dokumentiran i zna se da je osjetljiv ili postoji izrazita sumnja na određeni patogen koji će biti pogodan za liječenje vankomicinom.

Kod racionalnog korištenja vankomicina potrebno je uzeti u obzir spektar bakterijskog djelovanja, sigurnosni profil i prikladnost standardne antibakterijske terapije za liječenje pojedinog bolesnika.

Ototoksičnost

Ototoksičnost, koja može biti prolazna ili trajna (vidjeti dio 4.8), je uočena u bolesnika s prethodnom gluhoćom koji su primili prekomjerne intravenske doze ili su istodobno liječeni drugim ototoksičnim lijekovima, kao što su aminoglikozidi. Vankomicin također treba izbjegavati u bolesnika s prethodnim gubitkom sluha. Tinitus može prethoditi gluhoći. Iskustva s drugim antibioticima sugeriraju da gubitak sluha može biti progresivan unatoč prestanku liječenja. Kako bi se smanjio rizik od ototoksičnosti, potrebno je periodično ispitivati razinu vankomicina u krvi, a također se preporučuje periodično ispitivanje funkcije sluha.

Starije osobe su posebno podložne oštećenju funkcije sluha. Praćenje vestibularne i slušne funkcije u starijih osoba potrebno je provoditi tijekom i nakon liječenja. Potrebno je izbjegavati istodobno ili sekvencijalno korištenje drugih ototoksičnih tvari.

Reakcije na infuziju

Brza primjena bolusa (odnosno primjena kroz nekoliko minuta) može biti povezana s jakom hipotenzijom (uključujući šok i rijetko srčani zastoj), reakcijama nalik histaminskim i

makulopapularnim ili eritemskim osipom ("sindrom crvenog čovjeka" ili "sindrom crvenog vrata"). Vankomicin je potrebno sporo primijeniti u venu u razrijeđenoj otopini (2,5 do 5,0 mg/ml) pri brzini koja ne prelazi 10 mg/min i u trajanju od najmanje 60 minuta kako bi se izbjegle reakcije povezane s brзом infuzijom. Zaustavljanje infuzije obično rezultira brzim prestankom ovih reakcija.

Učestalost reakcija na infuziju (hipotenzija, naleti crvenila, eritem, urtikarija i svrbež) se povećava s istodobnom primjenom anestetika (vidjeti dio 4.5). Ovo se može reducirati primjenom infuzije vankomicina tijekom najmanje 60 minuta, prije početka anestezije.

Reakcije na mjestu primjene

Bol i tromboflebitis se mogu javiti kao povremeno teške reakcije u mnogih bolesnika koji primaju vankomicin intravenski. Učestalost i težina tromboflebitisa može se minimizirati sporom primjenom lijeka u obliku razrijeđene otopine (vidjeti dio 4.2) i redovitim mijenjanjem mjesta primjene.

Učinkovitost i sigurnost vankomicina nije utvrđena za intratekalni, intralumbalni i intraventrikularni put primjene.

Nefrotoksičnost

Vankomicin je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, uključujući anuriju jer je mogućnost razvoja toksičnih učinaka puno veća u prisustvu dugotrajno visokih koncentracija u krvi. Rizik od toksičnosti povećava se s visokim koncentracijama u krvi ili produljenim liječenjem.

Redovito praćenje razine vankomicina u krvi je indicirano u terapiji visokim dozama i pri dugotrajnoj primjeni, osobito u bolesnika s bubrežnom disfunkcijom ili oštećenjem funkcije sluha, kao i kod istodobne primjene nefrotoksičnih, odnosno ototoksičnih tvari (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Pedijatrijska populacija

Trenutne preporuke intravenskog doziranja za pedijatrijsku populaciju, osobito za djecu ispod 12 godina starosti, mogu dovesti do subterapijske razine vankomicina kod značajnog broja djece.

Međutim, sigurnost povećanog doziranja vankomicinom nije odgovarajuće utvrđena, stoga se doze veće od 60 mg/kg/dan ne mogu generalno preporučivati.

Vankomicin je potrebno koristiti s posebnim oprezom u nedonoščadi i male djece zbog nerazvijenosti njihovih bubrega i mogućeg povećanja serumske koncentracije vankomicina. Koncentracije vankomicina u krvi stoga treba pomno pratiti u ovakve djece. Istodobna primjena vankomicina i anestetika je povezana s eritemom i crvenilom nalik crvenilu uzrokovanom histaminom. Također, istodobna primjena s nefrotoksičnim agensima, kao što su aminoglikozidni antibiotici, NSAIL-i (npr. ibuprofen za zatvaranje ductusa arteriosusa) ili amfotericin B je povezana s povećanim rizikom od nefrotoksičnosti (vidjeti dio 4.5), stoga je potrebno učestalo praćenje serumske razine vankomicina i funkcije bubrega.

Primjena u starijih osoba

Prirodno smanjenje glomerularne filtracije s povećanjem starosne dobi može dovesti do povišenih koncentracija vankomicina u serumu ako doza nije prilagođena (vidjeti dio 4.2.).

Interakcije s anestetikima

Miokardijalna depresija izazvana anestetikom se može pojačati uporabom vankomicina. Tijekom anestezije doze moraju biti dobro razrijeđene i moraju se davati sporo, uz praćenje rada srca. Promjene položaja je potrebno odgoditi sve dok infuzija nije gotova, nakon čega je moguća posturalna prilagodba (vidjeti dio 4.5).

Pseudomembranozni enterokolitis

U slučaju teške perzistentne dijareje potrebno je uzeti u obzir mogući nastanak po život opasnog pseudomembranoznog enterokolitisa (vidjeti dio 4.8). Antidijaroici se ne smiju primjenjivati.

Superinfekcije

Dugotrajno korištenje vankomicina može rezultirati prekomjernim rastom neosjetljivih mikroorganizama. Neophodno je pažljivo praćenje bolesnika. Ako dođe do superinfekcije tijekom terapije, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Teške kožne nuspojave (SCAR)

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu 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 liječenja vankomicinom (vidjeti dio 4.8). Većina tih reakcija dogodila se unutar nekoliko dana do osam tjedana nakon početka liječenja 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 liječenja. Ako je bolesnik uz primjenu vankomicina razvio teške kožne nuspojave, liječenje vankomicinom ne smije se ponovno započinjati ni u jednom trenutku.

Poremećaji oka

Vankomicin nije odobren za intrakameralnu ili intravitrealnu primjenu, uključujući profilaksu endoftalmitisa.

Hemoragijski okluzivni vaskulitis mrežnice (engl. *haemorrhagic occlusive retinal vasculitis*, HORV), uključujući trajni gubitak vida, primijećen je u pojedinačnim slučajevima nakon intrakameralne ili intravitrealne primjene vankomicina tijekom ili nakon operacije katarakte.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena vankomicina i anestetika povezana je s eritemom, histaminskim crvenilom i anafilaktoidnim reakcijama.

Izvješća pokazuju da se učestalost infuzijom uzrokovanih događaja povećava s istovremenom primjenom anestetika. To se može smanjiti primjenom infuzije vankomicina u trajanju od 60 minuta prije uvođenja anestezije. Kada se primjenjuje tijekom anestezije, dose se moraju razrijediti na 5 mg/mL ili manje i primijeniti polako uz pažljivo praćenje rada srca.

Istovremena ili uzastopna sistemska ili topikalna primjena ostalih potencijalno ototoksičnih, ili nefrotoksičnih lijekova kao što su amfotericin B, aminoglikozidi, bacitracin, polimiksin B, piperacilin/tazobaktam, kolistin, viomicin, cisplatin, diuretici Henleyeve petlje ili NSAR može povećati toksičnost vankomicina i, ukoliko se moraju primjenjivati, potrebno je to činiti oprezno i uz prikladno praćenje (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno iskustva vezano uz sigurnost primjene vankomicina u trudnoći. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama ne pokazuju učinke na razvoj embrija i fetusa niti na razdoblje gestacije (vidjeti dio 5.3).

Međutim, vankomicin prolazi kroz placentu te se ne može isključiti potencijalni rizik od embrionalne i neonatalne ototoksičnosti i nefrotoksičnosti. Stoga se vankomicin u trudnoći smije primjenjivati samo u slučaju jasne potrebe i nakon pomne procjene rizika i koristi.

Dojenje

Vankomicin se izlučuje u majčino mlijeko te ga stoga u razdoblju dojenja treba koristiti samo ako je liječenje drugim antibioticima bilo neuspješno. Vankomicin treba davati dojiljama uz oprez zbog mogućih nuspojava u dojenčeta (poremećaja crijevne flore s proljevom, kolonizacije gljivica nalik kvascima i moguće senzibilizacije).

Uzimajući u obzir važnost ovog lijeka za dojilju, treba razmotriti odluku o prestanku dojenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vankomicin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Najčešće nuspojave su flebitis, pseudoalergijske reakcije i naleti crvenila kože u gornjem dijelu tijela („sindrom crvenog vrata”), povezane s brзом primjenom vankomicina u venu.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene po padajućoj ozbiljnosti unutar svake klasifikacije učestalosti.

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

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

Klasifikacija organskih sustava	
Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava:	
Rijetko	Reverzibilna neutropenija ¹ , agranulocitoza, eozinofilija, trombocitopenija, pancitopenija.

Poremećaji imunološkog sustava:	
Rijetko	Reakcije preosjetljivosti, anafilaktičke reakcije ²
Poremećaji uha i labirinta:	
Manje često	Prolazni ili trajni gubitak sluha ⁴
Rijetko	Vrtoglavica, tinitus ³ , omaglica
Srčani poremećaji:	
Vrlo rijetko	Srčani zastoj
Krvožilni poremećaji:	
Često	Pad krvnog tlaka
Rijetko	Vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:	
Često	Dispneja, stridor
Poremećaji probavnog sustava:	
Rijetko	Mučnina
Vrlo rijetko	Pseudomembranozni enterokolitis
Nepoznato	Povraćanje, proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	
Često	Naleti crvenila kože gornjeg dijela tijela („sindrom crvenog čovjeka”), egzantem i upala sluznice, svrbež, urtikarija
Vrlo rijetko	Eksfolijativni dermatitis, Toksična epidermalna nekroliza (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom, linearna IgA bulozna dermatitoza
Nepoznato	Eozinofilija i sistemski simptomi (DRESS sindrom), AGEP (Akutna generalizirana egzantematозна pustuloza)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:	
Često	Bubrežna insuficijencija primarno manifestirana povećanim serumskim kreatininom i serumskom urejom
Rijetko	Intersticijski nefritis, akutno zatajenje bubrega
Nepoznato	Akutna tubularna nekroza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:	
Često	Flebitis, crvenilo kože gornjeg dijela tijela i lica
Rijetko	Vrućica uzrokovana lijekom, drhtanje, bol i spazam prsnih i leđnih mišića

Opis odabranih nuspojava

¹Reverzibilna neutropenija obično počinje jedan tjedan ili više nakon početka intravenske terapije ili nakon ukupne doze veće od 25 g.

²Tijekom ili neposredno nakon brze infuzije može doći do anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija, uključujući zviždanje u plućima (pri disanju). Reakcije se smiruju nakon prestanka primjene, obično između 20 minuta i 2 sata. Vankomicin je potrebno primijeniti sporo infuzijom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Nakon intramuskularne injekcije može se pojaviti nekroza.

³Tinitus, koji može prethoditi početku gluhoće, potrebno je smatrati znakom za prekid liječenja.

⁴Ototoksičnost je prvenstveno prijavljena u bolesnika koji su primili veliku dozu vankomicina ili su se istodobno liječili drugim ototoksičnim lijekom, primjerice aminoglikozidom, ili u bolesnika s već postojećom smanjenom funkcijom bubrega ili sluha.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil je generalno konzistentan kod primjene u djece i odraslih bolesnika. Nefrotoksičnost je opisana u djece, obično kod istodobne primjene s drugim nefrotoksičnim lijekovima kao što su aminoglikozidi.

Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Preporuča se suportivna skrb s održavanjem glomerularne filtracije.

Vankomicin se slabo uklanja iz krvi hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom. Za smanjenje serumske koncentracije vankomicina korištena je hemofiltracija ili hemoperfuzija polisulfonskim smolama kao što je Amberlit XAD-4, uz ograničeni rezultat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, glikopeptidni antimikrobici, ATK oznaka: J01XA01

Mehanizam djelovanja

Vankomicin je triciklički glikopeptidni antibiotik koji inhibira sintezu stanične stijenke u osjetljivim bakterijama vezivanjem visokim afinitetom na D-alanil-D-alaninski kraj prekursorskih jedinica stanične stijenke. Osim toga, ometa i propusnost bakterijske stanične membrane i sintezu RNK. Baktericidan je za mikroorganizme koji se dijele.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Vankomicin pokazuje aktivnost neovisnu o koncentraciji s površinom ispod krivulje koncentracije (AUC) podijeljenom s minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIK) ciljnog organizma kao primarnim prediktivnim parametrom učinkovitosti. Na temelju in vitro podataka, u životinja i ograničenih podataka u ljudi, AUC/MIK omjer = 400 je utvrđen kao PK/PD cilj kako bi se postigla klinička učinkovitost vankomicina. Da bi se postigao ovaj odnos kada su MIK-ovi $\geq 1,0$ mg/l, potrebno je doziranje u gornjem rasponu i visoke najniže koncentracije u serumu (15-20 mg/l) (vidjeti dio 4.2).

Mehanizam rezistencije

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

Van geni su rijetko nađeni u vrsti *Staphylococcus aureus*, gdje promjene u strukturi stanične stijenke rezultiraju „srednjom” osjetljivošću koja je najčešće heterogena. Prijavljeni su također i sojevi stafilocoka rezistentni na meticilin (MRSA) sa smanjenom osjetljivošću na vankomicin. Smanjena osjetljivost ili rezistencija na vankomicin kod stafilocoka nije sasvim razjašnjena. Potrebno je nekoliko genetičkih elemenata i višestrukih mutacija.

Ne postoji križna rezistencija između vankomicina i drugih skupina antibiotika. Međutim, poznata je pojava križne rezistencije s drugim glikopeptidnim antibioticima, kao što je teikoplanin. Sekundarni razvoj rezistencije tijekom terapije je rijedak.

Sinergizam

Kombinacija vankomicina s aminoglikozidnim antibioticima ima sinergistički učinak protiv mnogih sojeva *Staphylococcus aureus*, ne-enterokokne skupine D-streptokoka, enterokoka i streptokoka iz skupine Viridans. Kombinacija vankomicina s cefalosporinima ima sinergistički učinak protiv nekih sojeva *Staphylococcus epidermidis* rezistentnih na oksacilin, a kombinacija vankomicina s rifampicinom ima sinergistički učinak protiv *Staphylococcus epidermidis* i djelomični sinergistički učinak protiv nekih sojeva *Staphylococcus aureus*. S obzirom da vankomicin u kombinaciji s

cefalosporinima također može imati antagonistički učinak protiv nekih sojeva *Staphylococcus epidermidis* i u kombinaciji s rifampicinom protiv nekih sojeva *Staphylococcus aureus*, korisno je napraviti prethodno testiranje sinergizma.

Potrebno je uzeti uzoraka za bakterijske kulture kako bi se mogli izolirati i identificirati uzročnici i odrediti njihova osjetljivost na vankomicin.

Granične vrijednosti ispitivanja osjetljivosti

Vankomicin je djelotvoran protiv gram-pozitivnih bakterija, kao što su stafilokoki, streptokoki, enterokoki, pneumokoki i klostridije. Gram-negativne bakterije su rezistentne.

Prevalencija stečene rezistencije za određene vrste može se razlikovati geografski i vremenski, stoga su poželjni lokalni podaci o rezistenciji, posebice kod liječenja teških infekcija. Ako postoji sumnja u učinkovitost vankomicina barem kod nekih tipova infekcija, temeljena na podacima o lokalnoj prevalenciji rezistencije, potrebno je potražiti savjet stručnjaka. Ovi podaci daju samo približne smjernice o vjerojatnosti da su mikroorganizmi osjetljivi na vankomicin.

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) koje je odredio Europsko povjerenstvo za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST) su sljedeće:

	Osjetljivi	Rezistentni
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulaza-negativni stafilokoki ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Streptokoki skupine 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* s vrijednostima MIK-a za vankomicin koji iznosi 2 mg/L su na granici distribucije divljeg tipa i može doći do smanjenog kliničkog odgovora.

Vrste koje su obično osjetljive
Gram-pozitivne <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Meticilin-rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i> Koagulaza-negativni stafilokoki <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i>
Anaerobne vrste <i>Clostridium spp.</i> osim <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
<i>Enterococcus faecium</i>
Vrste koje su urođeno rezistentne
Sve gram-negativne bakterije
Gram-pozitivne aerobne vrste <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , <i>Heterofermentative Lactobacillus</i> , <i>Leuconostoc spp</i> <i>Pediococcus spp.</i>

Anaerobne vrste*Clostridium innocuum*

Pojava rezistencije na vankomicin se razlikuje od bolnice do bolnice, stoga je potrebno kontaktirati lokalni mikrobiološki laboratorij za relevantne informacije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vankomicin se primjenjuje intravenski za liječenje sistemskih infekcija. Kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, intravenska infuzija višekratnih doza od 1 g vankomicina (15 mg/kg tjelesne mase) tijekom 60 minuta postiže približne prosječne koncentracije u plazmi od 50-60 mg/L odmah, 20-25 mg/L 2 sata nakon završetka infuzije i 5-10 mg/L 11 sati nakon primjene infuzije. Razine u plazmi dobivene nakon višekratnih doza su slične onima koje se postižu nakon jednokratne doze.

Distribucija

Volumen distribucije je oko 60 L/1,73 m² površine tijela. Pri serumskim koncentracijama vankomicina od 10 mg/l do 100 mg/l vezanje lijeka na proteine plazme je približno 30 – 55 %, mjereno ultra-filtracijom.

Vankomicin lako prolazi kroz placentu i distribuira se u krv pupčane vrpce. Kod neupaljenih moždanih ovojnica, vankomicin prolazi krvno-moždanu barijeru samo u maloj mjeri.

Biotransformacija

Metabolizam lijeka je vrlo mali. Nakon parenteralne primjene izlučuje se gotovo u potpunosti kao mikrobiološki aktivna tvar (pribl. 75 – 90 % u 24 sata) glomerularnom filtracijom putem bubrega.

Eliminacija

Vrijeme poluživota izlučivanja vankomicina je 4 do 6 sati u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i 2,2 – 3 sata u djece. Klirens plazme je oko 0,058 L/kg/h, a klirens bubrega oko 0,048 L/kg/h. Tijekom prva 24 sata približno 80 % primijenjene doze vankomicina izlučuje se putem mokraćne glomerularnom filtracijom. Bubrežna disfunkcija odgađa izlučivanje vankomicina. U anefričnih bolesnika prosječno vrijeme poluživota je 7,5 dana. Zbog ototoksičnosti vankomicina potrebno je u takvim slučajevima uz liječenje pratiti koncentracije u plazmi.

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

Iako se vankomicin ne eliminira učinkovito hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom, bilo je prijava o povećanom klirensu vankomicina hemoperfuzijom i hemofiltracijom.

Linearnost/nelinearnost

Koncentracija vankomicina uglavnom se povećava proporcionalno s povećanjem doze. Koncentracije u plazmi tijekom višekratnog doziranja su slične onima nakon primjene jednokratne doze.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Vankomicin se primarno eliminira glomerularnom filtracijom. U bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega terminalni poluvijek eliminacije vankomicina je produljen, a ukupni klirens smanjen. Posljedično je potrebno izračunati optimalnu dozu u skladu s preporukama za doziranje navedenima u dijelu 4.2 Doziranje i način primjene.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Farmakokinetika vankomicina ne mijenja se u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Trudnice

Može biti potrebno značajno povećanje doze kako bi se postigla terapijska serumska koncentracija u trudnica (vidjeti dio 4.6).

Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom

Distribucija vankomicina može biti promijenjena u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom zbog povećanja volumena distribucije, bubrežnog klirensa i mogućih promjena u vezanju na proteine plazme. U toj subpopulaciji pronađene su serumske koncentracije vankomicina više od očekivanih u zdravih muških odraslih osoba (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

PK vankomicina pokazuje široku interindividualnu varijabilnost u nedonoščadi i novorođenčadi rođene u terminu. U novorođenčadi, nakon intravenske primjene, volumen distribucije vankomicina varira između 0,38 i 0,97 L/kg, slično vrijednostima u odraslih osoba, a klirens varira između 0,63 i 1,4 ml/kg/min. Poluvijek varira između 3,5 i 10 sati i dulje je nego u odraslih, odražavajući uobičajene niže vrijednosti klirensa u novorođenčadi.

U dojenčadi i starije djece volumen distribucije je u rasponu od 0,26 do 1,05 L/kg, dok klirens varira između 0,33 – 1,87 ml/kg/min.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za bazirano na konvencionalnim ispitivanjima sigurnosti primjene lijeka i toksičnosti nakon ponovljenih doza.

Ograničeni podaci o mutagenosti pokazuju negativne rezultate, a nisu dostupna niti dugotrajna ispitivanja kancerogenosti na životinjama. Ispitivanja teratogenosti u kojima su štakori i kunići primali doze koje približno odgovaraju dozama za ljude temeljene na površini tijela (mg/m^2), nisu pokazala direktne ili indirektne teratogene učinke. Nisu dostupna ispitivanja primjene vankomicina na životinjama tijekom perinatalnog/postnatalnog perioda i s obzirom na učinak na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Otopina vankomicina ima nizak pH, što može izazvati fizičku ili kemijsku nestabilnost kada se pomiješa s drugim tvarima. Treba izbjegavati miješanje s alkalnom otopinom. Prije uporabe svaku parenteralnu otopinu treba vizualno pregledati na taloženje i promjenu boje.

Lijek ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Prašak u originalnom pakiranju:
2 godine

Rekonstituirani koncentrat:
Rekonstituirani koncentrat treba dalje razrijediti odmah nakon rekonstitucije.

Razrijeđeni lijek:
S mikrobiološkog i fizikalno-kemijskog stanovišta lijek se mora odmah primijeniti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prašak u originalnom pakiranju:

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Rekonstituirani koncentrat i razrijeđeni lijek:

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

500 mg: Bezbojne 10-mililitarske staklene bočice (tip I) s klorobutilnim silikonom obloženim čepom (tip I) i sivim aluminijskim/propilenskim „flip-off“ zatvaračem.

1000 mg: Bezbojne 20-mililitarske staklene bočice (tip I) s klorobutilnim silikonom obloženim čepom (tip I) i zelenim aluminijskim/propilenskim „flip-off“ zatvaračem.

Veličine pakiranja: 1 bočica i 10 bočica.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek se mora rekonstituirati, a dobiveni koncentrat razrijediti prije primjene.

Priprema rekonstituirane otopine

Otopite sadržaj svake 500-miligramske bočice u 10 ml sterilne vode za injekcije.

Otopite sadržaj svake 1000-miligramske bočice u 20 ml sterilne vode za injekcije.

Izgled rekonstituiranog koncentrata

Bistra i bezbojna otopina bez vidljivih čestica.

Jedan ml rekonstituiranog koncentrata sadrži 50 mg vankomicina.

Za uvjete čuvanja rekonstituiranog koncentrata, vidjeti dio 6.3.

Priprema konačne razrijeđene otopine za infuziju

Rekonstituirana otopina koja sadrži 50 mg/ml vankomicina mora se dodatno razrijediti odmah nakon rekonstitucije.

Prikladne otopine za razrjeđivanje su:

0,9 %-tna otopina natrijevog klorida za injekciju (9 mg/ml), 5 %-tna otopina glukoze za injekciju (50 mg/ml), 0,9 %-tna otopina natrijevog klorida (9 mg/ml) i 5 %-tna otopina glukoze za injekciju (50 mg/ml) ili Ringer acetat otopina za injekciju.

Prije primjene, rekonstituiranu i razrijeđenu otopinu treba vizualno pregledati s obzirom na boju i prisutnost čestica. Smije se primijeniti samo bistra i bezbojna otopina bez vidljivih čestica.

Intermitentna infuzija:

Rekonstituirana otopina koja sadrži 500 mg vankomicina (50 mg/ml) mora se dodatno razrijediti s najmanje 100 ml otopine za razrjeđivanje odmah nakon rekonstitucije. Koncentracija vankomicina u otopini za infuziju ne smije prijeći koncentraciju od 5 mg/ml.

Rekonstituirana otopina koja sadrži 1000 mg vankomicina (50 mg/ml) mora se dodatno razrijediti s najmanje 200 ml otopine za razrjeđivanje odmah nakon rekonstitucije. Koncentracija vankomicina u otopini za infuziju ne smije prijeći koncentraciju od 5 mg/ml.

Željenu dozu mora se primjenjivati sporom intravenskom infuzijom, brzinom od najviše 10 mg/min tijekom najmanje 60 minuta ili čak i dulje.

Za uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka, vidjeti dio 6.3.

Odlaganje

Bočice su samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek mora se baciti.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o., Radnička cesta 37a, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vancomycin Kabi 500 mg: HR-H-255730442

Vancomycin Kabi 1000 mg: HR-H-807547663

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28.02.2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26.07.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01. travnja 2021.