

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vankomicin Viatris 500 mg prašak za otopinu za infuziju
Vankomicin Viatris 1000 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vankomicin Viatris 500 mg prašak za otopinu za infuziju
Svaka bočica sadrži 500 mg vankomicina (u obliku klorida), što odgovara 500 000 IU.
Nakon rekonstitucije s 10 ml vode za injekcije, otopina sadrži 50 mg/ml vankomicina.

Vankomicin Viatris 1000 mg prašak za otopinu za infuziju
Svaka bočica sadrži 1000 mg vankomicina (u obliku klorida), što odgovara 1 000 000 IU.
Nakon rekonstitucije s 20 ml vode za injekcije, otopina sadrži 50 mg/ml vankomicina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.
Prašak bijele ili svjetloružičaste do žute boje.
Nakon rekonstitucije, pH vrijednost otopine se kreće od 2,8 do 4,5.

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 stečena pneumonija,
- bolnički stečena pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s respiratorom,
- infektivni endokarditis,
- bakterijemija koja se javlja u vezi s ili se sumnja na vezu s bilo kojom od gore navedenih indikacija.

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.

Peroralna primjena

Vankomicin je indiciran u svim dobnim skupinama za liječenje infekcije uzrokovane bakterijom *Clostridium difficile* (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1):

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 masi. 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 i stariji

Preporučena doza iznosi 15 do 20 mg/kg tjelesne mase 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 mase 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 prikazan je u sljedećoj tablici: (vidjeti dio 4.4)

PMD (tjedni)	Doza (mg/kg)	Interval primjene (h)
<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 uvođenja anestezije. Ovisno o trajanju operacijskog zahvata, može biti potrebna i 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 - nekrotizirajuće	7 – 14 dana 4 – 6 tjedana*
Infekcije kostiju i zglobova	4 – 6 tjedana**
Izvanbolnički stečena pneumonija	7 – 14 dana
Bolnički stečena pneumonija, uključujući	7 – 14 dana

pneumoniju izazvanu respiratorom	
Infektivni endokarditis	4 – 6 tjedana***

* Nastaviti sve dok sljedeći debridman više nije potreban, 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 peroralne supresivne terapije odgovarajućim antibioticima.

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

Posebne populacije

Starije osobe

Niže doze održavanja mogu biti potrebne 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 nakon koje se doza određuje prema najnižoj koncentraciji vankomicina u serumu, a ne prema određenom režimu 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 idućih 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 iduće 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:

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

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

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 m ²)	Intravenska doza	Učestalost
50 – 30	15 mg/kg	12-satna
29 – 10	15 mg/kg	24-satna
< 10	10 – 15 mg/kg	Redoziranje temeljeno na razinama*
Intermitentna hemodijaliza		
Peritonejska dijaliza		
Kontinuirana bubrežna nadomjesna terapija	15 mg/kg	Redoziranje temeljeno na razinama*

* Odgovarajuće vrijeme i količina idućih doza u velikoj mjeri ovise o modalitetu BNT-a i trebaju se temeljiti na razinama serumskog vankomicina dobivenima prije doziranja te na 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 masi kao kod bolesnika koji nisu pretili.

Peroralna primjena

Bolesnici u dobi od 12 godina i stariji

Liječenje infekcije bakterijom *Clostridium difficile* (CDI):

Preporučena doza vankomicina je 125 mg svakih 6 sati tijekom 10 dana za prvu epizodu CDI koja nije teška. Doza se može povećati do 500 mg svakih 6 sati tijekom 10 dana u slučaju teške ili komplicirane infekcije. Maksimalna dnevna doza ne smije biti viša od 2 g.

U bolesnika s višestrukim recidivima infekcije, potrebno je razmotriti liječenje aktualne epizode CDI vankomicinom u dozi od 125 mg četiri puta dnevno tijekom 10 dana, a nakon toga ili postupno smanjivati dozu na 125 mg dnevno ili koristiti pulsni režim tj. 125-500 mg/dnevno svaka 2-3 dana kroz najmanje 3 tjedna.

Novorođenčad, dojenčad i djeca mlađa od 12 godina

Preporučena doza je 10 mg/kg peroralno svakih 6 sati tijekom 10 dana. Maksimalna dnevna doze ne smije prijeći 2 g.

Trajanje liječenja vankomicinom možda će trebati prilagoditi prema kliničkom tijeku u pojedinim bolesnika. Kada god je to moguće, treba ukinuti primjenu antibakterijskih lijekova za koje se sumnja da su uzrokovali CDI. Treba osigurati primjerenu nadoknadu tekućine i elektrolita.

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 hemodinamički 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 iduće doze.

U bolesnika na intermitentnoj hemodijalizi razine vankomicina je obično potrebno dobiti prije nego što započne pojedina hemodijaliza.

Nakon peroralne primjene, potrebno je pratiti koncentracije vankomicina u serumu 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 rezistentno-klasificirane patogene s minimalnom inhibitornom koncentracijom (engl. minimum inhibitory concentration, MIC) ≥ 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 (engl. area under the concentration curve = površina ispod krivulje koncentracije). 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 može se uzeti u obzir, primjerice, u bolesnika s nestabilnim klirensom vankomicina.

Peroralna primjena

Nakon početne rekonstitucije otopine u bočici, količina otopine koju treba primijeniti izvuče se iz bočice pomoću graduirane štrcaljke s iglom te se prenese u čašu ili bočicu za bebe i razrijedi neposredno prije primjene.

Za informacije o pripremi otopine vidjeti dio 6.6. posebne mjere opreza za zbrinjavanje i rukovanje.

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 pojave reakcije preosjetljivosti, potrebno je odmah prekinuti liječenje vankomicinom te 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 pratiti broj leukocita u redovitim vremenskim razmacima. 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 dokazan i zna se da je osjetljiv na vankomicin ili postoji izrazita sumnja na određeni patogen ili više njih, koji će biti pogodan(ni) 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), uočena je u bolesnika s prethodnom gluhoćom koji su primili prekomjerne intravenske doze ili su istodobno liječeni drugim ototoksičnim lijekom, 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 kontrolirati razinu vankomicina u krvi, a također se preporučuje periodična provjera 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 brzom 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.

Teške kožne nuspojave

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 i 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 (SCAR), liječenje vankomicinom se ne smije ponovno započeti niti u jednom trenutku.

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

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

Redovito praćenje razine vankomicina u krvi indicirano je 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).

Poremećaji oka

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

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

Pedijatrijska populacija

Trenutne preporuke intravenskog doziranja za pedijatrijsku populaciju, osobito za djecu mlađu od 12 godina, mogu dovesti do subterapijske razine vankomicina kod značajnog broja djece. Međutim, sigurnost povećanog doziranja vankomicina nije odgovarajuće ispitana, stoga se doze veće od 60 mg/kg/dan ne mogu generalno preporučiti.

Vankomicin je potrebno koristiti s posebnim oprezom u nedonoščadi i male djece zbog nerazvijenosti njihovih bubrega i mogućeg povećanja serumske koncentracije vankomicina. Stoga je u ove djece potrebno pomno pratiti razinu koncentracije vankomicina u krvi. Istodobna primjena vankomicina i anestetika je povezana s eritemom i crvenilom nalik crvenilu uzrokovanom histaminom u djece. Slično tome, istodobna primjena s nefrotoksičnim agensima, kao što su aminoglikozidni antibiotici, NSAID-i (npr. ibuprofen za zatvaranje ductusa arteriosusa) ili amfotericin B povezana je 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 može se pojačati uporabom vankomicina. Tijekom anestezije doze moraju biti dobro razrijeđene i moraju se davati sporo, uz pomno 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.

Peroralna primjena

Intravenska primjena vankomicina nije učinkovita u liječenju infekcija s *Clostridium difficile*. Za ovu indikaciju vankomicin se primjenjuje peroralno.

Testiranje kolonizacije bakterijom *Clostridium difficile* ili toksina ne preporučuje se u djece mlađe od godine dana zbog visoke stope asimptomatske kolonizacije, osim ako je prisutna teška dijareja u dojenčadi s faktorima rizika za stazu poput Hirschsprungove bolesti, operirane analne atrezije ili drugih teških poremećaja motiliteta. Uvijek je potrebno tražiti druge etiologije te dokazati enterokolitis uzrokovan *Clostridium difficile*.

Potencijal za sistemsku apsorpciju

Apsorpcija može biti povećana u bolesnika s upalnim poremećajima crijevne sluznice ili sa pseudomembranoznim kolitisom uzrokovanim s *Clostridium difficile*. Ovi bolesnici mogu biti izloženi riziku od razvoja nuspojava, osobito ako istodobno imaju poremećaj funkcije bubrega. Što je veće oštećenje bubrega, to je veći rizik razvoja nuspojava povezanih s parenteralnom primjenom vankomicina. Potrebno je pratiti koncentracije vankomicina u serumu u bolesnika s upalnim poremećajima crijevne sluznice.

Nefrotoksičnost

Potrebno je redovito pratiti funkciju bubrega tijekom liječenja bolesnika s podležućim oštećenjem funkcije bubrega ili bolesnika koji istodobno primaju terapiju aminoglikozidima ili drugim nefrotoksičnim lijekovima.

Ototoksičnost

Redovita ispitivanja funkcije sluha mogu biti korisna u minimalizaciji rizika ototoksičnosti u bolesnika s podležućim gubitkom sluha ili onih koji istodobno primaju terapiju ototoksičnim lijekovima kao što je aminoglikozid.

Interakcije s antipropulzivima i inhibitorima protonske pumpe

Antipropulzivne lijekove treba izbjegavati, a primjenu inhibitora protonske pumpe treba preispitati.

Razvoj rezistentnih bakterija

Peroralna primjena vankomicina povećava vjerojatnost nastanka populacije enterokoka rezistentnih na vankomicin u probavnom traktu. Stoga se savjetuje racionalna uporaba oralnog vankomicina.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Drugi potencijalno nefrotoksični i ototoksični lijekovi

Istodobnom ili uzastopnom primjenom vankomicina i drugih potencijalno neurotoksičnih i/ili nefrotoksičnih aktivnih supstanci, osobito gentamicina, amfotericina B, streptomycina, neomicina, kanamicina, amikacina, tobramicina, viomicina, bacitracina, polimiksina B, kolistina, piperacilina/tazobaktama i cisplatina može pojačati nefrotoksičnost i/ili ototoksičnost vankomicina pa je stoga potrebno pažljivo praćenje bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Zbog sinergističkog učinka (npr. s gentamicinom) u tim slučajevima maksimalna doza vankomicina ne smije biti veća od 500 mg svakih 8 sati.

Anestetici

Zabilježene su nuspojave poput eritema, naleta histaminskog crvenila i anafilaktoidnih reakcija kada se vankomicin istodobno primjenjivao s anestetima. To se može smanjiti ako se vankomicin primijeni kroz 60 minuta prije uvođenja u anesteziju (vidjeti dio 4.4).

Mišićni relaksansi

Ako se vankomicin primijeni tijekom ili neposredno nakon kirurškog zahvata, učinak (neuromuskularna blokada) istodobno primijenjenih mišićnih relaksansa (kao npr. sukcinilkolina) može biti pojačan ili produžen.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nije dostupan dovoljan broj podataka o sigurnoj primjeni vankomicina tijekom trudnoće. Ispitivanja reproduktivne toksikosti na životinjama ne upućuju na bilo kakav učinak lijeka na razdoblje gestacije ili razvoj embrija i fetusa (vidjeti dio 5.3).

Međutim, vankomicin prolazi kroz placentu pa se ne može isključiti mogućnost rizika ototoksičnosti i nefrotoksičnosti za embrio i novorođenče. Stoga vankomicin u trudnoći treba davati samo ako za to postoji jasna potreba i tek nakon pažljive procjene odnosa rizika i koristi.

Dojenje

Vankomicin se izlučuje u majčino mlijeko i slabo se apsorbira peroralno, pa se stoga ne očekuju sistemske nuspojave u dojenčadi koja se doje. Potreban je oprez kada se vankomicin daje majkama koje doje zbog mogućih promjena crijevne mikroflore i dijareje pa je potrebno pratiti eventualnu pojavu dijareje u dojenčadi.

Plodnost

Nisu dostupna ispitivanja o učinku vankomicina na plodnost (mušku ili žensku).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Apsorpcija vankomicina iz probavnog trakta je zanemariva. Međutim, u slučaju teške upale crijevne sluznice, osobito u kombinaciji s bubrežnom insuficijencijom, mogu se pojaviti nuspojave koje su uobičajene kod parenteralne primjene vankomicina.

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

Tablični popis nuspojava

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Nuspojave navedene u nastavku prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti:

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 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 sredoprja:	
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, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), linearna IgA bulozna dermatitoza
Nepoznato	Eozinofilija i sistemski simptomi (DRESS sindrom), AGEP (Akutna generalizirana egzantematozna 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

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

² Tijekom 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.

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

⁴ Ototoksičnost je prvenstveno prijavljena u bolesnika koji su primali velike doze 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.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Prijavljena je toksičnost zbog predoziranja. 500 mg lijeka primijenjenog intravenski na djetetu u dobi od 2 godine imalo je za posljedicu letalnu intoksikaciju.

Primjena ukupne doze od 56 mg tijekom 10 dana na odraslom bolesniku imala je za posljedicu insuficijenciju bubrega. U određenim stanjima visokog rizika (npr. u slučaju teškog oštećenja bubrega) mogu se javiti visoke razine lijeka u serumu i ototoksični i nefrotoksični učinci.

Mjere u slučaju predoziranja

- Specifični antidot nije poznat.

- Potrebno je simptomatsko liječenje uz održavanje bubrežne funkcije.

Vankomicin se slabo eliminira iz krvi hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom. Hemofiltracija i hemoperfuzija pomoću polisulfonskih smola korištene su za smanjenje serumske koncentracije vankomicina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje bakterijskih infekcija, glikopeptidni antimikrobici, ATK oznaka: J01XA01

Mehanizam djelovanja

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

Farmakokinetički / farmakodinamički odnos

Vankomicin pokazuje aktivnost neovisnu o koncentraciji s površinom ispod krivulje koncentracije (engl. area under the concentration curve, AUC) podijeljenom s minimalnom inhibitornom koncentracijom (engl. minimum inhibitory concentration, MIC) ciljnog organizma kao primarnim prediktivnim parametrom učinkovitosti. Na temelju *in vitro* podataka, u životinja i ograničenih podataka u ljudi, AUC/MIC omjer = 400 je utvrđen kao PK/PD cilj kako bi se postigla klinička učinkovitost vankomicina. Da bi se postigao ovaj cilj kada su MIC-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 najčešća je kod enterokoka i temelji se na usvajanju različitih kompleksa *van* gena koji modificiraju ciljni D-alanil-D-alaninski dio u D-alanil-D-laktat ili D-alanil-D-serin, 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 se rijetko pronalaze 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 cefalosporinom 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 cefalosporinom 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 uzorke 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 stafilocoki, 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 (engl. minimum inhibitory concentration, MIC) koje je odredilo Europsko povjerenstvo za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST) su sljedeće:

	osjetljivi	rezistentni
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulaza-negativni stafilocoki ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 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 MIC-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</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <u><i>Enterococcus</i> spp.</u> <u><i>Staphylococcus</i> spp.</u>
Anaerobne vrste <i>Clostridium</i> spp. osim <i>Clostridium innocuum</i> <u><i>Eubacterium</i> spp.</u> <u><i>Peptostreptococcus</i> spp.</u>
<u>Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem</u>
<i>Enterococcus faecium</i>
<u>Vrste koje su urođeno rezistentne</u>
Sve gram-negativne bakterije
Gram-pozitivne aerobne vrste <u><i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i></u> <u>Heterofermentativni <i>Lactobacillus</i></u> <u><i>Leuconostoc</i> spp.</u> <u><i>Pediococcus</i> spp.</u>
Anaerobne vrste <i>Clostridium innocuum</i>
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 sustavnih infekcija. Kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, intravenska infuzija višekratnih doza od 1 g vankomicina (15 mg/kg) tijekom 60 minuta postiže približne prosječne koncentracije u plazmi od 50 – 60 mg/l odmah, 20 – 25 mg/l dva sata nakon završetka infuzije i 5 – 10 mg/l jedanaest sati nakon završetka primjene infuzije. Razine u plazmi dobivene nakon višekratnih doza su slične onima koje se postižu nakon jednokratne doze.

Vankomicin se obično ne apsorbira u krv nakon peroralne primjene. Međutim, može doći do apsorpcije nakon peroralne primjene u bolesnika s (pseudomembranoznom) kolitisom. Ovo može dovesti do nakupljanja vankomicina u bolesnika s već postojećim oštećenjem funkcije bubrega.

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 ultrafiltracijom.

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 (približno 75 – 90 % u 24 sata) glomerularnom filtracijom putem bubrega.

Eliminacija

Poluvijek 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 mokraće 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 peritonejskom dijalizom, bilo je prijava o povećanom klirensu vankomicina hemoperfuzijom i hemofiltracijom.

Nakon peroralne primjene, samo mali dio primijenjene doze se izdvoji u mokraći, za razliku od stolice u kojoj se nađu visoke koncentracije vankomicina (> 3100 mg/kg s dozama od 2 g/dnevno).

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 se ne mijenja 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 masom

Distribucija vankomicina može biti promijenjena u bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom 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. Poluživot varira između 3,5 i 10 sati i dulji je nego u odraslih, što odražava 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 pokazuju posebne opasnosti za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponavljanih doza.

Dostupni su ograničeni podaci o mutagenim učincima koji ne ukazuju na opasnost. Dugotrajna ispitivanja za procjenu karcinogenog potencijala na životinjama nisu dostupna. U ispitivanjima teratogenosti, u kojima su štakori i kunići primili doze koje približno odgovaraju dozama u ljudi na temelju tjelesne površine (mg/m^2), nije primijećen izravni ili neizravni teratogeni učinak.

Ispitivanja na životinjama tijekom perinatalnog/postnatalnog razdoblja s obzirom na učinke na plodnost nisu dostupna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Kloridna kiselina (za prilagodbu pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Otopina vankomicina ima nisku pH vrijednost, što može dovesti do kemijske ili fizikalne nestabilnosti ako se miješa s drugim tvarima. Stoga svaku parenteralnu otopinu prije primjene treba vizualno pregledati s obzirom na taloženje i promjenu boje. Miješanje s alkalnim otopinama treba izbjegavati. Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Rok valjanosti rekonstituirane otopine:

Nakon rekonstitucije vodom za injekcije, kemijska i fizikalna stabilnost otopine iznosi 48 sati pri temperaturi od 25 °C odnosno 96 sati pri temperaturi od 2-8 °C.

Rok valjanosti razrijeđene otopine

Kemijska i fizikalna stabilnost otopine pripremljene za primjenu (s pomoću 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida ili 5 %-tne otopine glukoze) iznosi 48 sati na temperaturi od 25 °C ili 96 sati pri temperaturi od 2-8 °C. S mikrobiološkog stajališta pripremljena otopina za infuziju mora se primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2-8 °C, osim ako priprema otopine (i daljnje razrjeđivanje) nije provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Rok valjanosti rekonstituirane otopine za peroralnu primjenu

Rekonstituiranu otopinu treba odmah upotrijebiti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prašak

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Rekonstituirana i razrijeđena otopina

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

[Za Vankomicin Viatris 500 mg] bočica od 10 ml od bezbojnog stakla s čepom od bromobutilne gume i žutom „flip-off“ kapicom od aluminijske/plastike.

[Za Vankomicin Viatris 1000 mg] bočica od 20 ml od bezbojnog stakla s čepom od bromobutilne gume i ružičastom „flip-off“ kapicom od aluminijske/plastike.

Veličina pakiranja: 1 bočica, 5 bočica, 10 bočica, 20 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Priprema otopine za infuziju

Prašak se mora rekonstituirati, a dobiveni koncentrat dalje razrijediti prije primjene.

Vankomicin Viatris 500 mg: otopite sadržaj jedne bočice u 10 ml vode za injekcije.

Vankomicin Viatris 1000 mg: otopite sadržaj jedne bočice u 20 ml vode za injekcije.

Rekonstituirana otopina mora biti bistra tekućina bez boje ili lagano žućkaste boje, bez vidljivih čestica.

Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 50 mg vankomicina.

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije vidjeti dio 6.3.

Za daljnje razrjeđivanje otopine mogu se koristiti voda za injekcije, 5%-tna otopina glukoze ili 0,9%-tna otopina natrijevog klorida.

Ovisno o načinu primjene, rekonstituiranu otopinu mora se dalje razrijediti:

- Intermitentna infuzija:

Vankomicin Viatris 500 mg:

Rekonstituirana otopina koja sadrži 500 mg vankomicina mora se razrijediti s najmanje 100 ml otopine za razrjeđivanje. Željena doza mora se primijeniti intravenskom infuzijom brzinom do najviše 10 mg/min kroz najmanje 60 minuta.

Vankomicin Viatris 1000 mg:

Rekonstituirana otopina koja sadrži 1000 mg vankomicina mora se razrijediti s najmanje 200 ml otopine za razrjeđivanje. Željena doza mora se primijeniti intravenskom infuzijom brzinom do najviše 10 mg/min kroz najmanje 60 minuta.

- Kontinuirana infuzija:

Treba primijeniti samo ako liječenje intermitentnom infuzijom nije moguće.

1 g ili 2 g vankomicina, što odgovara 2 do 4 bočice rekonstituirane otopine, može se dodati u dovoljno velik volumen gore navedene otopine za razrjeđivanje kako bi se željena dnevna doza mogla infundirati kroz 24 sata.

Za uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja vidjeti dio 6.3.

Prije primjene, rekonstituirane i razrijeđene otopine treba vizualno pregledati s obzirom na prisutnost čestica ili promjenu boje. Otopina se smije primijeniti samo ako je bistra, bezbojna ili blago žućkaste boje i ako ne sadrži čestice.

Priprema otopine za peroralnu primjenu

Nakon početne rekonstitucije otopine u bočici, željena doza se može razrijediti u 30 ml vode i dati bolesniku kroz usta ili primijeniti kroz nazogastričnu cijev.

Zbrinjavanje

Bočice su samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek se mora baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

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

Vankomicin Viartis 500 mg prašak za otopinu za infuziju: HR-H-480546136
Vankomicin Viartis 1000 mg prašak za otopinu za infuziju: HR-H-249404119

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

20. ožujka 2023./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08. veljače 2024.