

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vankomicin hameln 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.
Vankomicin hameln 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vankomicin hameln 500 mg:

Jedna bočica sadrži 500 mg vankomicinklorida, što odgovara 500 000 IU vankomicina.
Kada se rekonstituira s 10 ml vode za injekcije, otopina sadrži 50 mg/ml vankomicina.

Vankomicin hameln 1000 mg:

Jedna bočica sadrži 1000 mg vankomicinklorida, što odgovara 1 000 000 IU vankomicina.
Kada se rekonstituira 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 koncentrat za otopinu za infuziju.

Prašak bijele do svijetlo bež boje.
Kada se rekonstituira, stvara bistru otopinu.

Rekonstituirana otopina ima pH vrijednost od 2.5 - 4.5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapeutske indikacije

Intravenska primjena lijeka

Vankomicin je indiciran za sve dobne skupine u liječenju sljedećih infekcija (vidjeti dijelove 4.2, 4.4,i 5.1):

- komplicirane infekcije kože i mekih tkiva (cSSTI)
- infekcije kostiju i zglobova
- vanbolnička upala pluća (engl. CAP; *Community Acquired Pneumonia*)
- upala pluća stečena u bolnici (engl. HAP; *Hospital Acquired Pneumonia*), uključujući upalu pluća povezanu s mehaničkom ventilacijom (engl. VAP; *Ventilator-Associated Pneumonia*)
- infektivni endokarditis

Vankomicin je također indiciran u svim dobnim skupinama za perioperativnu antibakterijsku profilaksu u bolesnika koji su pod visokim rizikom od razvoja bakterijskog endokarditisa tijekom većih kirurških zahvata.

Peroralna primjena

Vankomicin je indiciran za sve dobne skupine u liječenju infekcije *Clostridioides difficile* (CDI) (vidjeti dio 4.2, 4.4, i 5.1).

Treba uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj uporabi antibakterijskih sredstava.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kad je moguće, vankomicin treba primijeniti u kombinaciji s drugim antibakterijskim lijekovima.

Intravensko davanje lijeka

Početna doza treba se temeljiti na ukupnoj tjelesnoj težini. Naknadne prilagodbe doze trebale bi se temeljiti na koncentracijama u serumu kako bi se postigle ciljane terapijske koncentracije. Bubrežna funkcija se mora uzeti u obzir kod primjene sljedeće doze i razmatranja intervala primjene.

Bolesnici od 12 godina i stariji

Preporučena doza je 15 do 20 mg/kg tjelesne težine svakih 8 do 12 sati (ne smije prijeći 2 g po dozi). U teže oboljelih bolesnika može se koristiti udarna doza od 25 – 30 mg/kg tjelesne težine kako bi se omogućilo brzo postizanje ciljane najniže koncentracije vankomicina u serumu.

Dojenčad i djeca u dobi od mjesec dana do dobi mlađoj od 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 stvarnog rođenja do očekivanog datuma rođenja plus 27 dana)

Za određivanje režima doziranja vezano za nedonoščad nužno je potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju nedonoščadi. Jedan od mogućih načina doziranja vankomicina u nedonoščadi prikazan je u niže navedenoj tablici (vidjeti dio 4.4):

PMA (tjedni)	Doza (mg/kg)	Interval davanja lijeka (h)
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

PMA: postmenstrualna dob [vrijeme proteklo između prvog dana posljednje menstruacije i poroda (gestacijska dob) plus vrijeme proteklo nakon poroda (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 operacije, može biti potrebna i druga doza vankomicina.

Trajanje liječenja

Predloženo trajanje liječenja prikazano je u tablici u nastavku. U svakom slučaju, trajanje liječenja mora

biti prilagođeno vrsti i težini infekcije te individualnom kliničkom odgovoru.

Indikacija	Trajanje liječenja
Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva - nenekrotizirajuće infekcije - nekrotizirajuće infekcije	7 do 14 dana 4 do 6 tjedana*
Infekcije kostiju i zglobova	4 do 6 tjedana**
Vanbolnička upala pluća	7 do 14 dana
Upala pluća stečena u bolnici, uključujući upalu pluća povezanu s mehaničkom ventilacijom	7 do 14 dana
Infektivni endokarditis	4 do 6 tjedana***

* Nastavite sve dok ne bude potrebna daljnja obrada rane, dok se stanje bolesnika klinički ne poboljša, i sve dok bolesnik ne bude 48 do 72 sata afebrilan

** Za infekcije protetičkih zglobova treba razmotriti dulja razdoblja oralne supresije odgovarajućim antibioticima

*** Trajanje i potreba za kombiniranom terapijom ovisi o vrsti zalistka i o organizmu

Posebne populacije

Starije osobe

Mogu biti potrebne niže doze održavanja zbog smanjene bubrežne funkcije povezane sa starijom dobi.

Oštećenje funkcije bubrega

U odraslih pacijenata i pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, potrebno je razmotriti početnu dozu nakon koje slijede najniže razine vankomicina u serumu, a ne planirani režim doziranja, osobito u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili onih koji su podvrgnuti nadomjesnoj bubrežnoj terapiji (RRT) zbog mnogo različitih čimbenika koji mogu utjecati na razine vankomicina u njima.

U bolesnika s blagim ili umjerenim zatajenjem bubrega početna se doza ne smije smanjivati. U bolesnika s teškim zatajenjem bubrega poželjno je produžiti interval primjene umjesto primjene nižih dnevnih doza.

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

Vankomicin se slabo dijalizira intermitentnom hemodijalizom. Međutim, uporaba membrana visokog protoka i kontinuirane bubrežne nadomjesne terapije (CRRT) povećavaju klirens vankomicina i općenito zahtijevaju nadomjesnu dozu (obično nakon hemodijalize u slučaju nastupne/intermitentne hemodijalize).

Odrasli

Prilagodbe doze u odraslih bolesnika mogu se temeljiti na procijenjenoj brzini glomerularne filtracije (eGFR) prema sljedećoj formuli:

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

Žene: 0,85 x vrijednost izračunata pomoću gornje formule.

Uobičajena početna doza za odrasle bolesnike je 15 do 20 mg/kg koja se može primijeniti svaka 24 sata u bolesnika s klirensom kreatinina između 20 i 49 ml/min. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ispod 20 ml/min) ili onih na nadomjesnoj bubrežnoj terapiji, odgovarajuće vrijeme i količina naknadnih doza uvelike ovise o modalitetu NRT-a i trebaju se temeljiti na najnižim razinama vankomicina u serumu i rezidualnoj bubrežnoj funkciji (vidjeti dio 4.4). Ovisno o kliničkoj situaciji, može se razmotriti uskraćivanje sljedeće doze dok se čekaju rezultati razine vankomicina.

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

Pedijatrijska populacija

Prilagodbe doze u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 godine i starijih mogu se temeljiti na procijenjenoj brzini glomerularne filtracije (eGFR) revidiranom Schwartzovom formulom:

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

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

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

Orijentacijske preporuke za doziranje za pedijatrijsku populaciju prikazane su u tablici u nastavku koje slijede ista načela kao i za odrasle bolesnike.

GFR (ml/min/1,73m²)	IV doza	Učestalost
50 – 30	15 mg/kg	Svakih 12 sati
29 – 10	15 mg/kg	Svakih 24 sata
< 10	10 – 15 mg/kg	Ponovno dozirati na temelju razina*.
intermitentna hemodijaliza		
peritonealna dijaliza		
kontinuirana nadomjesna bubrežna terapija	15 mg/kg	Ponovno dozirati na temelju razina*.

* Odgovarajuće vrijeme i količina sljedećih doza uvelike ovise o modalitetu NRT-a i trebaju se temeljiti na razinama vankomicina u serumu dobivenim prije doziranja i na rezidualnoj bubrežnoj funkciji. Ovisno o kliničkoj situaciji, može se razmotriti uskraćivanje sljedeće doze dok se čekaju rezultati razine vankomicina.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s insuficijencijom jetre nije potrebna prilagodba doze.

Trudnoća

Za postizanje terapijskih koncentracija u serumu u trudnica mogu biti potrebne značajno povećane doze (vidjeti dio 4.6).

Pretili bolesnici

U pretilih bolesnika početnu dozu treba individualno prilagoditi prema ukupnoj tjelesnoj težini kao i u nepretilih bolesnika.

Oralna primjena lijeka

Bolesnici u dobi od 12 godina i stariji

Liječenje infekcije *Clostridioides difficile* (CDI):

Preporučena doza vankomicina iznosi 125 mg svakih 6 sati tijekom 10 dana pri prvoj epizodi manje teške infekcije CDI-om. Ova se doza može povećati na 500 mg svakih 6 sati tijekom 10 dana u slučaju teške ili komplicirane bolesti. Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 2 g.

U bolesnika s višestrukim recidivima može se razmotriti liječenje vankomicinom trenutne epizode infekcije CDI-om, 125 mg četiri puta dnevno tijekom 10 dana nakon čega slijedi ili smanjivanje doze, tj. postupno smanjivanje do 125 mg dnevno ili pulsni režim, tj. 125 – 500 mg/dan svaka 2 – 3 dana tijekom najmanje 3 tjedna.

Nedonoščad, novorođenačad i djeca mlađa od 12 godina

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

Trajanje liječenja vankomicinom možda će biti potrebno prilagoditi kliničkom tijeku pojedinog bolesnika. Kad god je to moguće, treba prekinuti davanje antibakterijskog lijeka za koji se sumnja da je uzrokovao infekciju CDI-om. Treba također osigurati odgovarajuću nadoknadu tekućine i elektrolita.

Praćenje koncentracija seruma vankomicina

Učestalost terapijskog praćenja lijeka (TDM) treba individualno prilagoditi na temelju kliničke situacije i odgovora na liječenje, u rasponu od dnevnog uzorkovanja koje može biti potrebno u nekih hemodinamski nestabilnih pacijenata do najmanje jednom tjedno u stabilnih pacijenata koji pokazuju odgovor na liječenje. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, serumsku koncentraciju vankomicina treba pratiti drugog dana liječenja neposredno prije sljedeće doze.

U bolesnika na intermitentnoj hemodijalizi razine vankomicina obično treba odrediti prije samog početka hemodijalize.

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

Terapijske najniže (minimalne) razine vankomicina u krvi trebale bi obično biti 10 – 20 mg/l, ovisno o mjestu infekcije i osjetljivosti patogena. Klinički laboratoriji obično preporučuju najniže vrijednosti od 15 – 20 mg/l kako bi se bolje obuhvatili patogeni klasificirani kao osjetljivi s MIK ≥ 1 mg/l (vidjeti dio 4.4 i 5.1).

Metode temeljene na modelu mogu biti korisne u predviđanju pojedinačnih potreba za dozom kako bi se postigla odgovarajuća AUC. Pristup koji se temelji na modelu može se koristiti i za izračun personalizirane početne doze i za prilagodbe doze na temelju rezultata TDM-a (vidjeti dio 5.1).

Način primjene lijeka Intravenska primjena

Intravenski vankomicin obično se primjenjuje kao intermitentna infuzija i preporuke za doziranje navedene u ovom dijelu za intravenozno davanje odgovaraju ovoj vrsti primjene.

Vankomicin se smije primijeniti samo kao spora intravenska infuzija u trajanju od najmanje jednog sata ili maksimalnom brzinom od 10 mg/min (što god je dulje) 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, unatoč povećanom riziku od nuspojava vezano za te više koncentracije.

Za informacije o pripremi otopine za infuziju vidjeti dio 6.6.

Može se razmotriti kontinuirana infuzija vankomicina, npr. u bolesnika s nestabilnim klirensom vankomicina.

Oralna primjena lijeka

Može se koristiti sadržaj bočica za parenteralnu primjenu.

Sadržaj jedne bočice Vankomicin hameln 500 mg može se rekonstituirati u 30 ml vode, dok se sadržaj jedne bočice Vankomicin hameln 1000 mg može rekonstituirati u 30 ili 60 ml vode i dati bolesniku da popije (vidi također dio 6.6).

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 primjenjivati intramuskularno zbog opasnosti od nekroze na mjestu primjene.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Moguće su ozbiljne i povremeno smrtonosne reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.3 i 4.8). U slučaju reakcija preosjetljivosti, liječenje vankomicinom mora se odmah prekinuti i poduzeti odgovarajuće žurne mjere.

U bolesnika koji primaju vankomicin dulje vrijeme ili istodobno s drugim lijekovima koji mogu uzrokovati neutropeniju ili agranulocitozu, broj leukocita treba kontrolirati u redovitim intervalima. Svi bolesnici koji primaju vankomicin trebaju imati periodične hematološka ispitivanja, analizu urina, testove jetrene i bubrežne funkcije.

Vankomicin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s alergijskim reakcijama na teikoplanin, jer može doći do križne preosjetljivosti, uključujući smrtonosni anafilaktički šok.

Spektar antibakterijske aktivnosti

Vankomicin ima spektar antibakterijskog djelovanja ograničen na Gram-pozitivne organizme. Nije prikladan za upotrebu kao pojedinačno sredstvo za liječenje nekih vrsta infekcija osim ako je patogen već dokumentiran i ako se zna da je osjetljiv ili ako postoji velika sumnja da bi najvjerojatniji patogen(i) bio prikladan(i) za liječenje vankomicinom.

Racionalna primjena vankomicina treba uzeti u obzir bakterijski spektar djelovanja, sigurnosni profil i prikladnost standardne antibakterijske terapije za liječenje pojedinog bolesnika.

Ototoksičnost

Ototoksičnost, koja može biti prolazna ili trajna (vidjeti dio 4.8), prijavljena je u bolesnika s prethodnom gluhoćom, koji su primili prekomjerne intravenske doze ili koji su istodobno primali drugu ototoksičnu djelatnu tvar kao što je aminoglikozid. Vankomicin se također treba izbjegavati u bolesnika s prethodnim gubitkom sluha. Gluhoći može prethoditi tinitus. Iskustvo s drugim antibioticima sugerira da gluhoća

može biti progresivna unatoč prestanku liječenja. Kako bi se smanjio rizik od ototoksičnosti, nužno je povremeno određivati razine u krvi i preporuča se povremeno testiranje slušne funkcije.

Starije osobe posebno su osjetljive na oštećenje sluha. Tijekom i nakon liječenja potrebno je pratiti vestibularnu i slušnu funkciju u starijih osoba. Treba izbjegavati istodobnu ili uzastopnu primjenu drugih ototoksičnih tvari (vidjeti dio 4.5).

Reakcije povezane s infuzijom

Brza bolusna primjena (tj. tijekom nekoliko minuta) može biti povezana s pretjeranom hipotenzijom (uključujući šok i, rijetko, srčani zastoj), odgovorima sličnim histaminu i makulopapuloznim ili eritematoznim osipom ("reakcija na infuziju vankomicina"). Vankomicin treba davati polako infuzijom u razrijeđenoj otopini (2,5 do 5,0 mg/ml) brzinom ne većom od 10 mg/min i tijekom razdoblja ne kraćeg od 60 minuta kako bi se izbjegle brze reakcije povezane s infuzijom. Zaustavljanje infuzije obično rezultira brzim prestankom ovih reakcija.

Učestalost reakcija povezanih s infuzijom (hipotenzija, crvenilo, eritem, urtikarija i svrbež) povećava se s istodobnom primjenom anestetika (vidjeti dio 4.5). To se može smanjiti primjenom vankomicina u infuziji tijekom najmanje 60 minuta, prije uvođenja u anesteziju.

Teške kožne nuspojave (SCARs)

Prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. SCAR; *Severe Cutaneous Adverse Reactions*) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koja može biti opasna po život ili smrtonosna, vezano za liječenje vankomicinom (vidjeti dio 4.8). Većina ovih reakcija javila se unutar nekoliko dana i do osam tjedana nakon početka liječenja vankomicinom.

U vrijeme propisivanja lijeka bolesnike treba obavijestiti o znakovima i simptomima i pomno pratiti zbog kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na ove reakcije, treba odmah prekinuti davanje vankomicina i razmotriti alternativno liječenje. Ako je bolesnik razvio teški kožnu nuspojavu nakon primjene vankomicina, liječenje vankomicinom ne smije se ponovno započeti ni u kojem trenutku.

Reakcije povezane s mjestom davanja lijeka

Bol i tromboflebitis mogu se pojaviti kod mnogih bolesnika koji primaju intravenski vankomicin i povremeno su jaki. Učestalost i težina tromboflebitisa može se svesti na minimum sporom primjenom lijeka kao razrijeđene otopine (vidjeti dio 4.2) i redovitim mijenjanjem mjesta infuzije.

Učinkovitost i sigurnost vankomicina nije utvrđena za intratekalne, intralumbalne i intraventricularne načine primjene.

Nefrotoksičnost

Vankomicin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, uključujući anuriju, jer je mogućnost razvoja toksičnih učinaka mnogo veća u prisutnosti dugotrajnih visokih koncentracija u krvi. Rizik od toksičnosti povećava se visokim koncentracijama u krvi ili produljenom terapijom. Redovito praćenje razine vankomicina u krvi indicirano je u terapiji visokim dozama i dugotrajnoj primjeni, osobito u bolesnika s bubrežnom disfunkcijom ili oštećenim sluhom, kao i kod istodobne primjene nefrotoksičnih odnosno ototoksičnih tvari (vidjeti dio 4.2 i 4.5).

Poremećaji vida

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

Hemoragični okluzivni retinalni vaskulitis (HORV), uključujući trajni gubitak vida, primijećen je u pojedinačnim slučajevima nakon intrakameralne ili intravitrealne primjene vankomicina tijekom ili nakon

operacije katarakte/sive mreže.

Pedijatrijska populacija

Trenutne preporuke za intravensko doziranje za pedijatrijsku populaciju, posebno za djecu mlađu od 12 godina, mogu dovesti do subterapijskih razina vankomicina u znatnog broja djece. Međutim, sigurnost povećanog doziranja vankomicina nije ispravno procijenjena i općenito se ne mogu preporučiti veće doze od 60 mg/kg/dan.

Vankomicin treba primjenjivati s posebnim oprezom u nedonoščadi i novorođenčadi zbog nezrelosti njihovih bubrega i mogućeg povećanja koncentracije vankomicina u serumu. Koncentracije vankomicina u krvi stoga treba pažljivo pratiti u te djece. Istodobna primjena vankomicina i anestezika povezana je s eritemom i crvenilom sličnim histaminu u djece. Slično tome, istodobna primjena s nefrotoksičnim lijekovima kao što su aminoglikozidni antibiotici, nesteroidni protuupalni lijekovi (npr. ibuprofen za zatvaranje otvorenog duktusa arteriozusa) ili amfotericin B povezana je s povećanim rizikom od nefrotoksičnosti (vidjeti dio 4.5) i stoga češće praćenje razine vankomicina u serumu i indicirana je bubrežna funkcija.

Primjena lijeka u starijih osoba

Prirodno smanjenje glomerularne filtracije s godinama može dovesti do povišenih koncentracija vankomicina u serumu ako izostane prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Interakcije lijekova s anestetikima

Depresija miokarda izazvana anestetikom može biti pojačana vankomicinom. Tijekom anestezije doze se moraju dobro razrijediti i primjenjivati polagano uz pažljivo praćenje rada srca. Promjene položaja treba odgoditi do završetka infuzije kako bi se omogućila posturalna prilagodba (vidjeti dio 4.5).

Pseudomembranozni enterokolitis

U slučaju teškog perzistentnog proljeva mora se uzeti u obzir mogućnost pseudomembranoznog enterokolitisa koji može biti opasan po život (vidjeti dio 4.8). Ne smiju se davati lijekovi protiv proljeva.

Superinfekcija

Dugotrajna primjena vankomicina može rezultirati prekomjernim rastom neosjetljivih organizama. Neophodno je pažljivo promatranje bolesnika. Ako tijekom terapije dođe do superinfekcije, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Oralna primjena lijeka

Intravenska primjena vankomicina nije učinkovita u liječenju infekcije izazvane s *Clostridioides difficile*. Za ovu indikaciju vankomicin treba davati oralno.

Testiranje na kolonizaciju ili toksin *Clostridioides difficile* ne preporučuje se u djece mlađe od godinu dana zbog visoke stope asimptomatske kolonizacije, osim ako je teški proljev prisutan u dojenčadi s čimbenicima rizika za Hirschsprungovu bolest, operiranu analnu atreziju ili za neki drugi teški poremećaj motiliteta (pokretljivosti). Uvijek treba tražiti alternativne uzroke i dokazati *Clostridioides difficile* enterocolitis.

Potencijal sistemske apsorpcije

Apsorpcija može biti pojačana u bolesnika s upalnim poremećajima crijevne sluznice ili s pseudomembranoznim kolitisom izazvanim *Clostridioides difficile*. Ovi bolesnici mogu biti izloženi riziku od razvoja nuspojava, osobito ako je posrijedi i popratno oštećenje bubrega. Što je oštećenje bubrega veće, to je veći rizik od razvoja nuspojava povezanih s parenteralnom primjenom vankomicina. Nužno je pratiti koncentracije vankomicina u serumu kod bolesnika s upalnim poremećajima crijevne sluznice.

Nefrotoksičnost

Potrebno je provoditi serijsko praćenje bubrežne funkcije pri liječenju bolesnika s podležećom bubrežnom disfunkcijom ili bolesnika koji istodobno primaju terapiju aminoglikozidom ili drugim nefrotoksičnim lijekovima.

Ototoksičnost

Serijski testovi slušne funkcije mogu biti od pomoći kako bi se rizik od ototoksičnosti sveo na najmanju moguću mjeru kod bolesnika s podležećim gubitkom sluha ili koji istodobno primaju terapiju ototoksičnim sredstvom kao što je aminoglikozid.

Interakcije s lijekovima protiv motiliteta (pokretljivosti crijeva) i inhibitorima protonske pumpe

Treba izbjegavati lijekove protiv motiliteta i ponovno razmotriti primjenu inhibitora protonske pumpe.

Razvoj bakterija otpornih na lijekove

Oralna primjena vankomicina povećava mogućnost pojave populacija *Enterokoka* rezistentnih na vankomicin u gastrointestinalnom traktu. Kao posljedica toga, savjetuje se razborita primjena oralnog vankomicina.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije/međudjelovanja

Drugi potencijalno nefrotoksični ili ototoksični lijekovi

Istodobna ili uzastopna sustavna 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 nesteroidni protuupalni lijekovi mogu povećati toksičnost vankomicina te ako ih se treba primijeniti, to se mora učiniti oprezno i uz odgovarajuće praćenje (vidjeti dio 4.4).

Anestetici

Istodobna primjena vankomicina i anestetika povezana je s eritemom, crvenilom sličnim histaminu i anafilaktoidnim reakcijama (vidjeti dio 4.4).

Bilo je izvješća da se učestalost događaja povezanih s infuzijom povećava s istodobnom primjenom anestetika. Događaji povezani s infuzijom mogu se minimizirati primjenom vankomicina u obliku 60-minutne infuzije prije uvođenja u anesteziju. Kada se primjenjuju tijekom anestezije, doze se moraju razrijediti do 5 mg/ml ili manje i primjenjivati polako uz pažljivo praćenje rada srca. Promjene položaja treba odgoditi do završetka infuzije kako bi se omogućila posturalna/položajna prilagodba (vidjeti dio 4.4).

Sredstva za opuštanje mišića

Ako se vankomicin primijeni tijekom ili neposredno nakon kirurškog zahvata, učinak (neuromuskularna blokada) istovremeno korištenih mišićnih relaksansa (kao što je sukcinilkolin) može se pojačati i produžiti.

Lijekovi koji inhibiraju pokretljivost crijeva i inhibitori protonske pumpe

Oralna primjena: Treba razmotriti prekid uzimanja inhibitora protonske pumpe i lijekova protiv motiliteta (pokretljivosti crijeva) u skladu s lokalnim smjernicama za infekciju bakterijom *Clostridioides difficile*.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Teratološka ispitivanja provedena su pri 5 puta većoj dozi za ljude u štakora i 3 puta većoj dozi za ljude u kunića i nisu otkrila nikakve dokaze o štetnosti vankomicina za fetus. U kontroliranoj kliničkoj studiji procijenjeni su potencijalni ototoksični i nefrotoksični učinci vankomicinklorida na dojenčad kada je lijek davan trudnicama zbog ozbiljnih stafilokoknih infekcija koje kompliciraju intravenoznu zlouporabu

droga. Vankomicin hidroklorid pronađen je u krvi iz pupkovine. Nije zabilježen senzorneuralni gubitak sluha ili nefrotoksičnost koja bi se mogla pripisati vankomicinu. Jedno dojenče, čija je majka primala vankomicin u trećem tromjesečju, doživjelo je konduktivni gubitak sluha koji se nije mogao pripisati vankomicinu. Budući da se vankomicin primjenjivao samo u drugom i trećem tromjesečju, nije poznato uzrokuje li štetu fetusu.

Vankomicin se smije davati u trudnoći samo ako je prijeko potreban, a razine u krvi treba pažljivo pratiti kako bi se smanjio rizik od fetalne toksičnosti. Zabilježeno je, međutim, da trudnice mogu zahtijevati značajno povećane doze vankomicina kako bi se postigle terapijske koncentracije u serumu.

Dojenje

Vankomicin se u ljudi izlučuje u majčino mlijeko i oralno se slabo apsorbira, stoga se ne očekuju sistemske nuspojave u dojene djece. Vankomicin treba oprezno davati dojiljama zbog mogućih promjena gastrointestinalne flore i proljeva u dojenčeta. Dojenčad treba promatrati zbog mogućeg proljeva.

Plodnost

Za vankomicin nije dostupna studija plodnosti (muške ili ženske).

4.7 Učinci na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

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

4.8 Neželjeni učinci

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su flebitis, pseudoalergijske reakcije i crvenilo gornjeg dijela tijela ("reakcija na infuziju vankomicina") povezane s prebrzom intravenskom infuzijom vankomicina.

Apsorpcija vankomicina iz gastrointestinalnog trakta je zanemariva. Međutim, kod teške upale crijevne sluznice, osobito u kombinaciji s bubrežnom insuficijencijom, mogu se pojaviti nuspojave koje se javljaju pri parenteralnoj primjeni vankomicina.

Prijavljene su 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) vezano za liječenje s vankomicinom (vidjeti dio 4.4.).

Tablični popis nuspojava

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema padajućoj težini pojavljivanja.

Dolje navedene nuspojave definirane su pomoću sljedeće MedDRA konvencije i baze podataka o organskim sustavima:

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

Razred organskih sustava	
Učestalost	Nuspojave
Poremećaji u krvožilnom i limfnom sustavu:	

Rijetko	Reverzibilna neutropenija, agranulocitoza, eozinofilija, trombocitopenija, pancitopenija
Poremećaji imunosnog sustava:	
Rijetko	Reakcije preosjetljivosti, anafilaktičke reakcije
Poremećaji uha i labirinta:	
Manje često	Privremeni ili trajni gubitak sluha
Rijetko	Vrtoglavica, tinitus, ošamućenost
Poremećaji srca:	
Vrlo rijetko	Zastoj srca
Vaskularni poremećaji:	
Često	Sniženje krvnog tlaka
Rijetko	Vaskulitis
Respiratorni, prsni i medijastijalni poremećaji:	
Često	Dispneja, stridor
Gastrointestinalni poremećaji:	
Rijetko	Mučnina
Vrlo rijetko	Pseudomembranski enterokolitis
Nepoznato	Povraćanje, dijareja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	
Često	Crvenilo gornjeg dijela tijela ("reakcija na infuziju vankomicina"), 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)
Bubrežni i urinarni poremećaji:	
Često	Insuficijencija bubrega, koja se prvenstveno očituje povećanjem serumskog kreatinina i serumske ureje
Rijetko	Intersticijski nefritis, akutno zatajenje bubrega
Nepoznato	Akutna tubularna nekroza
Opći poremećaji i uvjeti povezani s mjestom davanja lijeka:	
Često	Flebitis, crvenilo gornjeg dijela tijela i lica
Rijetko	Medikamentozna vrućica, drhtavica, bol i spazam mišića prsa i leđa

Opis odabranih nuspojava lijekova

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

Tijekom ili kratko nakon brze infuzije mogu se pojaviti anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije uključujući zviždanje. Reakcije se smanjuju ako se primjena prekine, obično između 20 minuta i 2 sata. Vankomicin treba davati sporo (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Nakon davanja intramuskularne injekcije može doći do nekroze (vidjeti dio 4.3).

Tinitus, koji je vjerojatno prethodio pojavi gluhoće, treba smatrati indikacijom za prekid liječenja.

Ototoksičnost je primarno prijavljena u bolesnika koji su primali visoke doze, ili u onih na istodobnom liječenju drugim ototoksičnim lijekovima poput aminoglikozida, ili u onih koji su već imali smanjenje funkcije bubrega ili sluha.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil općenito je dosljedan među djecom i odraslim pacijentima. Nefrotoksičnost je opisana u djece, obično u kombinaciji s drugim nefrotoksičnim lijekovima kao što su aminoglikozidi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Prijavljivanje sumnji na nuspojave nakon odobrenja lijeka je važno. Omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika nekog lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu putem nacionalnog sustava prijave navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Savjetuje se potporna njega uz održavanje glomerularne filtracije. Vankomicin se slabo uklanja iz krvi hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Prijavljeno je da je hemoperfuzija s Amberlite smolom XAD-4 ograničeno korisna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamska svojstva

Farmakoterapijska grupa:

Antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu, glikopeptidni antibakterijski lijekovi, ATK kod: J01 XA01, za intravensku primjenu.

Antidijaroici, crijevni protuupalni/antiinfektivni lijekovi, antibiotici, ATK oznaka: A07 AA09, za oralnu primjenu.

Mehanizam djelovanja

Vankomicin je triciklički glikopeptidni antibiotik koji inhibira sintezu stanične stijenke u osjetljivim bakterijama tako što se s visokim afinitetom veže na D-alanil-D-alaninski kraj jedinica prekursora stanične stijenke. Lijek je lagano baktericidan za mikroorganizme koji se dijele. Osim toga, smanjuje propusnost stanične membrane bakterija i sintezu RNA.

Farmakokinetički/ Farmakodinamski odnos

Vankomicin pokazuje aktivnost neovisnu o koncentraciji s površinom ispod koncentracijske krivulje (AUC) podijeljenom s minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIC) ciljnog organizma kao primarnim prediktivnim parametrom za učinkovitost. Na temelju in vitro podataka, podataka na životinjama i ograničenih podataka o ljudima, omjer AUC/MIC od 400 utvrđen je kao PK/PD cilj za postizanje kliničke učinkovitosti s vankomicinom. Kako bi se postigao ovaj cilj kada su MIC \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 otpora

Stečena rezistencija na glikopeptide najčešća je kod enterokoka i temelji se na stjecanju različitih van genskih kompleksa koji modificiraju cilj D-alanil-D-alanina u D-alanil-D-laktat ili D-alanil-D-serin koji slabo vežu vankomicin. U nekim se zemljama opaža sve veći broj slučajeva rezistencije, osobito kod enterokoka; posebno su alarmantni multirezistentni sojevi *Enterococcus faecium*.

Van geni su rijetko pronađeni u *Staphylococcus aureus*, gdje promjene u strukturi stanične stijenke rezultiraju "srednjom" osjetljivošću, koja je najčešće heterogena. Zabilježeni su i meticilin-rezistentni sojevi *Staphylococcus* (MRSA) sa smanjenom osjetljivošću na vankomicin. Smanjena osjetljivost ili rezistencija na vankomicin kod *Staphylococcus* nije dobro shvaćena. Potrebno je nekoliko genetskih elemenata i više mutacija.

Ne postoji unakrsna rezistencija između vankomicina i drugih skupina antibiotika. Dolazi do križne rezistencije s drugim glikopeptidnim antibioticima, poput teikoplanina. Rijetko se razvije sekundarna rezistencija tijekom terapije.

Sinergizam

Kombinacija vankomicina s aminoglikozidnim antibiotikom ima sinergistički učinak protiv mnogih sojeva *Staphylococcus aureus*, neenterokokne skupine D-streptokoka, enterokoka i streptokoka skupine *Viridans*. Kombinacija vankomicina sa cefalosporinom ima sinergistički učinak protiv nekih sojeva *Staphylococcus epidermidis* rezistentnih na oksacilin, a kombinacija vankomicina s rifampicinom ima sinergistički učinak protiv *Staphylococcus epidermidis* i djelomičan sinergistički učinak protiv nekih sojeva *Staphylococcus aureus*. Budući da vankomicin u kombinaciji s cefalosporinom također može imati antagonistički učinak na neke sojeve *Staphylococcus epidermidis* i u kombinaciji s rifampicinom na neke sojeve *Staphylococcus aureus*, korisno je prethodno testiranje sinergizma.

Potrebno je uzeti uzorke za bakterijske kulture kako bi se izolirali i identificirali uzročnici te odredila njihova osjetljivost na vankomicin.

Prijelomne točke ispitivanja osjetljivosti

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

Prevalencija stečene rezistencije može varirati geografski i s vremenom za odabrane vrste, a lokalne informacije o rezistenciji su poželjne, osobito kod liječenja teških infekcija. U slučaju potrebe, valja potražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korisnost lijeka u barem nekim vrstama infekcija upitna. Ove informacije pružaju samo približne smjernice o osjetljivosti mikroorganizama na vankomicin.

Kriterije MIC (minimalne inhibitorne koncentracije) za tumačenje ispitivanja osjetljivosti uspostavio je Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (EUCAST) za vankomicin i navedeni su ovdje:

www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Obično osjetljive vrste
Gram pozitivni
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> otporan na Methicilin
koagulazno-negativni <i>Staphylococci</i>

<p><i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.</p> <p>Anaerobne vrste <i>Clostridium</i> spp. osim <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>
Vrste za koje stečena otpornost može biti problem
<i>Enterococcus faecium</i>
Inherentno rezistentne
sve Gram-negativne bakterije
<p>Gram pozitivne aerobne vrste <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>, <i>Heterofermentative Lactobacillus</i>, <i>Leuconostoc</i> spp <i>Pediococcus</i> spp.</p> <p>Anaerobne vrste <i>Clostridium innocuum</i></p>
Pojava rezistencije na vankomicin razlikuje se od bolnice do bolnice i stoga se mora kontaktirati lokalni mikrobiološki laboratorij za relevantne lokalne informacije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vankomicin se primjenjuje intravenski za liječenje sistemskih infekcija.

U slučaju bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, intravenska infuzija višestrukih doza od 1000 mg vankomicina (15 mg/kg) tijekom 60 minuta proizvodi približne prosječne koncentracije u plazmi od 50 – 60 mg/l, 20 – 25 mg/l i 5 – 10 mg/l, odmah, 2 sata, odnosno 11 sati nakon završetka infuzije. Razine u plazmi dobivene nakon višestrukih doza slične su onima dobivenim nakon jedne doze.

Vankomicin se obično ne apsorbira u krv nakon oralne primjene. Međutim, može doći do apsorpcije nakon oralne primjene u bolesnika s (pseudomembranoznim) kolitisom. To može dovesti do nakupljanja vankomicina u bolesnika s istodobno postojećim oštećenjem bubrega.

Distribucija

Volumen distribucije je oko 60 l/1,73 m² tjelesne površine. Pri koncentracijama vankomicina u serumu od 10 mg/l do 100 mg/l, vezanje lijeka na proteine plazme iznosi približno 30 – 55%, mjereno ultrafiltracijom.

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

Biotransformacija

Lijek se vrlo malo metabolizira. Nakon parenteralne primjene izlučuje se gotovo u potpunosti kao mikrobiološki aktivna tvar (oko 75 – 90% unutar 24 sata) glomerularnom filtracijom putem bubrega.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije vankomicina je 4 do 6 sati u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i 2,2 – 3 sata u djece. Plazmatski klirens je oko 0,058 l/kg/h, a bubrežni klirens je oko 0,048 l/kg/h. U prva 24 sata približno 80% primijenjene doze vankomicina izluči se u mokraći glomerularnom filtracijom. Bubrežna disfunkcija odgađa izlučivanje vankomicina. U bolesnika bez jednog bubrega prosječni poluvijek je 7,5 dana. Zbog ototoksičnosti terapije vankomicinom u takvim je slučajevima indicirano adjuvantno praćenje koncentracije u plazmi.

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

Iako se vankomicin ne eliminira učinkovito hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom, postoje izvješća o povećanju klirensa vankomicina s hemoperfuzijom i hemofiltracijom.

Nakon oralne primjene, samo se dio primijenjene doze pronalazi u mokraći. Nasuprot tome, visoke koncentracije vankomicina nađene su u fecesu (> 3 100 mg/kg s dozama od 2 g/dan).

Linearnost/nelinearnost

Koncentracija vankomicina općenito raste proporcionalno s povećanjem doze. Koncentracije u plazmi tijekom primjene višestrukih doza slične su onima nakon primjene pojedinačne doze.

Obilježja u pojedinim skupinama

Oštećenje funkcije bubrega

Vankomicin se prvenstveno uklanja glomerularnom filtracijom. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, krajnje poluvrijeme eliminacije vankomicina je produljeno, a ukupni tjelesni klirens smanjen. Nakon toga treba izračunati optimalnu dozu u skladu s preporukama za doziranje navedenim u dijelu 4.2. Doziranje i način primjene.

Oštećenje funkcije jetre

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

Trudnice

Za postizanje terapijskih koncentracija u serumu u trudnica mogu biti potrebne značajno povećane doze.

Pacijenti s prekomjernom težinom

Distribucija vankomicina može biti promijenjena u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom zbog povećanja volumena distribucije, bubrežnog klirensa i mogućih promjena u vezivanju za proteine plazme. U tim su subpopulacijama koncentracije vankomicina u serumu bile veće od očekivanih u zdravih odraslih muškaraca (vidjeti dio 4.2).

Paedijatrijska populacija

Vankomicin PK pokazao je široku interindividualnu varijabilnost u nedonoščadi i novorođenčadi. U nedonoščadi, nakon intravenske primjene, volumen distribucije vankomicina varira između 0,38 i 0,97 l/kg, slično vrijednostima kod odraslih, dok klirens varira između 0,63 i 1,4 ml/kg/min. Poluvrijeme eliminacije varira između 3,5 i 10 sati i dulje je nego u odraslih, što odražava uobičajene niže vrijednosti klirensa u nedonoščadi.

U novorođenčadi i starije djece volumen distribucije kreće se između 0,26 – 1,05 l/kg dok klirens varira između 0,33 – 1,87 ml/kg/min.

5.3 Pretklinički podaci o neškodljivosti

Iako nisu provedena dugotrajna ispitivanja na životinjama za procjenu karcinogenog potencijala, u standardnim laboratorijskim testovima nije pronađen nikakav mutageni potencijal vankomicina. Nisu provedena konačna ispitivanja plodnosti.

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Otopine vankomicina imaju nizak pH (2,5 – 4,5) koji može uzrokovati kemijsku ili fizičku nestabilnost ako se pomiješa s drugim spojevima. Treba izbjegavati miješanje s alkalnim otopinama.

Pokazalo se da su mješavine vankomicina i beta-laktamskih antibiotika fizički nekompatibilne. Vjerojatnost precipitacije raste s višim koncentracijama vankomicina. Preporuča se odgovarajuće ispiranje intravenskih linija između primjene ovih antibiotika. Također se preporučuje razrijediti otopine vankomicina do 5 mg/ml ili manje.

Lijek se ne smije miješati s drugim otopinama za infuziju osim s onima navedenima u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Intravenozno davanje lijeka

Rekonstituirana otopina:

Nakon rekonstitucije, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost koncentrata do 24 sata na 25 °C ili do 96 sati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).

Razrijeđena otopina:

Nakon daljnjeg razrjeđivanja, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost otopine do 24 sata na 25 °C ili 96 sati u hladnjaku na 2 – 8 °C, za raspon koncentracija od 5 mg/ml do 10 mg/ml .

S mikrobiološkog gledišta, proizvod treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti skladištenja prije uporabe odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2 °C do 8 °C, osim ako je rekonstitucija/razrjeđivanje obavljeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Oralna primjena lijeka

Rekonstituirane otopine za oralnu primjenu mogu se čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C) 96 sati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Rekonstituirane i razrijeđene otopine

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vankomicin hameln 500 mg i 1000 mg:

Bočica od bezbojnog stakla tipa I s bromobutilnim čepom i aluminijskim zatvaračem s ljubičastom plastičnom „flip-off“ kapičom za jačinu od 500 mg i zelenom plastičnom „flip-off“ kapičom za jačinu od 1000 mg.

Veličine pakiranja: 1, 5, 10 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema rekonstituirane otopine

Tijekom uporabe dodajte 10 ml vode za injekcije u bočicu od 500 mg ili 20 ml vode za injekcije u bočicu od 1000 mg. Bočice rekonstituirane na ovaj način dat će otopinu od 50 mg/ml. Kada se rekonstituiraju u vodi, nastaje bistra otopina.

POTREBNO JE DALJNJE RAZRJEĐIVANJE. Pročitajte upute u nastavku.

Priprema razrijeđene otopine za infuziju

Rekonstituirane otopine koje sadrže 50 mg/ml vankomicina potrebno je dodatno razrijediti ovisno o načinu primjene. Sljedeće otopine su prikladna otapala za pripremu otopine za infuziju:

- otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %),
- otopina glukoze 50 mg/ml (5 %),
- otopina Ringerovog laktata,
- otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) i otopina glukoze 50 mg/ml (5 %),
- otopina natrijevog klorida 3 mg/ml (0,3 %) i otopina glukoze 33 mg/ml (3,3 %)
- otopina Ringerova laktata i otopina glukoze 50 mg/ml (5 %)

Nastupna infuzija je preferirani način primjene.

Rekonstituirane otopine koje sadrže 500 mg vankomicina moraju se razrijediti s najmanje 100 ml otapala. Rekonstituirane otopine koje sadrže 1000 mg vankomicina moraju se razrijediti s najmanje 200 ml otapala.

Željenu dozu treba primijeniti intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od najmanje 60 minuta. Ako se primjenjuje u kraćem vremenskom razdoblju ili u većim koncentracijama, uz tromboflebitis postoji mogućnost izazivanja izrazite hipotenzije. Brza primjena također može izazvati crvenilo i prolazni osip na vratu i ramenima.

Kontinuirana infuzija (treba se koristiti samo kada intermitentna infuzija nije izvediva).

1 – 2 g može se dodati dovoljno velikom volumenu prikladnog gore navedenog otapala kako bi se željena dnevna doza mogla polako primijeniti intravenskom kapaljkom tijekom razdoblja od 24 sata.

Prije primjene, parenteralne lijekove treba vizualno pregledati na čestice i promjenu boje kad god to otopina ili spremnik dopuštaju. Treba koristiti samo bistru i bezbojnu otopinu bez čestica.

Priprema oralne otopine

Može se koristiti sadržaj bočica za parenteralnu primjenu.

Sadržaj jedne bočice Vankomicin hameln 500 mg može se rekonstituirati u 30 ml vode, dok se sadržaj jedne bočice Vankomicin hameln 1000 mg može rekonstituirati u 30 ili 60 ml vode i dati bolesniku da popije.

7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
317 87 Hameln
Njemačka

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

Vankomicin hameln 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju: HR-H-034390561

Vankomicin hameln 1000 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju: HR-H-481674391

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. srpnja 2024.

Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-