SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.
Fini bijeli prašak s ružičastom do smeđom nijansom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Intravenska primjena
Vankomicin je indiciran u svim dobnim skupinama za liječenje slijedećih 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
- 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.

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).

HALMED
05 - 05 - 2026
ODOBRENO

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 dana
- 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.

HALMED
05 - 05 - 2026
ODOBRENO

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: [težina (kg) x [140 – dob (godine)]] / [72 x serumski kreatinin (mg/dl)]

Žene: 0,85 x 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:

eGFR (mL/min/1,73 m^2) = (visina cm x 0,413) / serumski kreatinin (mg/dl)

eGFR (mL/min/1,73 m^2) = (visina cm x 36,2) / serumski kreatinin (μmol/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.

HALMED
05 - 05 - 2026
ODOBRENO

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	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.

Najniža (minimalna) terapijski 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).

HALMED
05 - 05 - 2026
ODOBRENO

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.

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), reakcije nalik histaminskim i makulopapularni ili eritemski osip („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

HALMED
05 - 05 - 2026
ODOBRENO

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 (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 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, liječenje vankomicinom ne smije se ponovno započinjati ni 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
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).

HALMED
05 - 05 - 2026
ODOBRENO

Interakcije s anesteticima
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.

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.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci
Slučajevi Kounisovog sindroma prijavljeni su kod bolesnika liječenih vankomicinom. Kounisov sindrom definiran je kao skupina kardiovaskularnih simptoma sekundarnih u odnosu na alergijsku reakciju ili reakciju preosjetljivosti povezanu sa suženjem koronarnih arterija i koji potencijalno dovode do infarkta miokarda.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Drugi potencijalno nefro- i ototoksični lijekovi
Istodobnom ili uzastopnom primjenom vankomicina i drugih potencijalno oto- ili nefrotoksičnih lijekova (npr. piperacilin / tazobaktam), ototoksičnost i nefrotoksičnost mogu biti pojačane (vidjeti dio 4.4). Potreban je pažljivi nadzor, osobito u slučajevima istodobne primjene aminoglikozida. U tim slučajevima maksimalna doza vankomicina ne smije biti veća od 500 mg svakih 8 sati.

Anestetici
Zabilježen je porast incidencije nuspojava (poput hipotenzije, kožnog crvenila, eritema, urtikarije i svrbeža) kada se vankomicin istodobno primjenjivao s anesteticima. Kako bi se izbjegle ove nuspojave, vankomicin treba primijeniti 60 minuta prije uvođenja u anesteziju. (Vidjeti također dio 4.4).

Mišićni relaksansi
Ako se vankomicin hidroklorid primijeni tijekom ili neposredno nakon kirurškog zahvata, učinak istodobno primijenjenih mišićnih relaksansa (npr. sukcinilkolina), poput neuromuskularnog bloka, može biti pojačan ili produžen.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:
Odgovarajući podaci o primjeni vankomicina tijekom trudnoće nisu dostupni. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti 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 mogućnost rizika od ototoksičnosti i nefrotoksičnosti za embrio i novorođenče ne može isključiti. Stoga vankomicin u trudnoći treba davati samo ako za to postoji jasna potreba i nakon pažljive procjene odnosa rizika i koristi.

HALMED
05 - 05 - 2026
ODOBRENO

Dojenje:
Vankomicin se izlučuje u majčino mlijeko i stoga se tijekom dojenja smije davati samo ako je primjena drugih antibiotika bila neuspješna. Potreban je oprez kada se vankomicin daje majkama koje doje zbog mogućih nuspojava u dojenčeta (poremećaja crijevne flore s proljevom, kolonizacije gljivicama sličnih kvasnicama i moguće senzibilizacije). Uzimajući u obzir važnost ovog lijeka za majku koja doji, potrebno je razmotriti odluku o prekidu dojenja.

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 brzom primjenom vankomicina u venu.

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).

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

Klasifikacija organskih sustava	
Učestalost	**Nuspojava**
Poremećaji krvi i limfnog sustava:	
Rijetko	Reverzibilna neutropenija, agranulocitoza, eozinofilija, trombocitopenija, pancitopenija.
Nepoznato	Hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava:	
Rijetko	Reakcije preosjetljivosti, anafilaktičke reakcije
Poremećaji uha i labirinta:	
Manje često	Prolazni ili trajni gubitak sluha
Rijetko	Vrtoglavica, tinitus, omaglica
Srčani poremećaji:	
Vrlo rijetko	Srčani zastoj
Nepoznato	Kounisov sindrom
Krvožilni poremećaji:	
Često	Pad krvnog tlaka
Rijetko	Vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:	
Često	Dispneja, stridor

HALMED
05 - 05 - 2026
ODOBRENO

Poremećaji probavnog sustava:	
Rijetko	Mučnina
Vrlo rijetko	Pseudomembranozni enterokolitis
Nepoznato	Povraćanje, proljev
Poremećaji jetre i žuči	
Često	Povećana alanin aminotransferaza, povećana aspartat aminotransferaza
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 dermatoza
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

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

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.

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

Ototoksičnost 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.

Prijavljivanje 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 se traži da

HALMED
05 - 05 - 2026
ODOBRENO

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

4.9 Predoziranje

Zabilježena je toksičnost zbog predoziranja. 500 mg lijeka primjenjenog 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 nastupiti visoke razine lijeka u serumu i oto- i nefrotoksični učinci.

Mjere u slučaju predoziranja

- Specifični antidot nije poznat.
- Potrebno je simptomatsko liječenje s održavanjem 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: Lijekovi 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 mikroorganizame koji se dijele.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Vankomicin pokazuje aktivnost neovisnu o koncentraciji s površinom ispod krivulje koncentracije (AUC) podijeljenom s minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIC) 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 ≥ 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 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 stafilokoka rezistentni na meticilin (MRSA) sa smanjenom osjetljivošću na vankomicin. Smanjena osjetljivost ili rezistencija na vankomicin kod stafilokoka 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

HALMED
05 - 05 - 2026
ODOBRENO

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 grampozitivnih 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
Staphylococcus aureus[1]	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Koagulaza-negativni stafilokoki	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
Enterococcus spp.	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
Streptokoki skupine A, B, C i G	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Streptococcus pneumoniae	≤ 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
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus
Meticillin-rezistentni *Staphylococcus aureus*
Koagulaza-negativni stafilokoki
Streptococcus spp.
Streptococcus pneumoniae
Enterococcus spp.
Staphylococcus spp.
Anaerobne vrste
Clostridium spp. osim *Clostridium innocuum*
Eubacterium spp.

HALMED
05 - 05 - 2026
ODOBRENO

Peptostreptococcus spp.
Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
Enterococcus faecium
Vrste koje su u urođeno rezistentne
Sve Ggam-negativne bakterije **Gram-pozitivne aerobne vrste** *Erysipelothrix rhusiopathiae,* Heterofermentative Lactobacillus, *Leuconostoc* spp. *Pediococcus* spp. **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) 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 m^2 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 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).

HALMED
05 - 05 - 2026
ODOBRENO

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 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. Ispitivanja karcinogenog potencijala dugotrajne primjene 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 teratogen učinak.
Ispitivanja primjene tijekom perinatalnog/postnatalnog razdoblja u smislu učinaka na plodnost nisu dostupni.

6. FARMACEUTSKI PODACI
6.1 Popis pomoćnih tvari
Nema.

6.2 Inkompatibilnosti
Otopine vankomicina imaju nisku pH vrijednost, što može dovesti do kemijske ili fizikalne nestabilnosti ako se miješaju s drugim tvarima. Stoga se svaka parenteralna otopina mora vizualno

HALMED
05 - 05 - 2026
ODOBRENO

pregledati prije primjene ima li u njoj precipitata ili promjene boje. Da bi se izbjeglo stvaranje precipitata, štrcaljke i intravenski kateteri moraju se isprati fiziološkom otopinom natrijeva klorida između primjene Vankomicina MIP i drugih lijekova.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onima navedenima u dijelu 6.6.

Mješavine otopina vankomicina i betalaktamskih antibiotika pokazale su se fizikalno inkompatibilnima. Izglednost za nastanak precipitata raste s porastom koncentracije vankomicina. Preporučuje se dobro isprati intravenske linije između primjene obih antibiotika. Također se preporučuje razrijediti otopinu vankomicina do 5 mg/ml ili manje.

6.3 Rok valjanosti
2 godine

Rok valjanosti pripremljene otopine za infuziju
Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost otopine za infuziju pripremljene za primjenu iznosi 96 sati pri temperaturi od 2-8 °C. S mikrobiološkog stajališta lijek se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2-8 °C, osim ako se postupak rekonstitucije/razrjeđivanja proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka
Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika
Bočice od bezbojnog stakla tip I s čepom od bromobutilne gume i „flip-off“ kapicom.
Pakiranja s 1 ili 5 bočica.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom
Prašak se mora rekonstituirati i dobiveni koncentrat dalje razrijediti prije daljnje primjene.

Priprema koncentrata za infuziju
Otopite sadržaj bočice s 500 mg s 10 ml sterilne vode za injekcije.
Otopite sadržaj bočice s 1000 mg s 20 ml sterilne vode za injekcije.
Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 50 mg vankomicinklorida.

Priprema otopine za infuziju
Koncentrat za infuziju može se razrijediti sterilnom vodom za injekcije, fiziološkom otopinom natrijeva klorida ili 5 %-tnom otopinom glukoze.
Bočica koja sadrži 500 mg: Da bi se dobila otopina za infuziju koja sadrži 5 mg/ml razrijedite 10 ml koncentrata za infuziju s 90 ml tekućine za razrjeđivanje.
Bočica koja sadrži 1000 mg: Da bi se dobila otopina za infuziju koja sadrži 5 mg/ml razrijedite 20 ml koncentrata za infuziju sa 180 ml tekućine za razrjeđivanje.
Koncentracija vankomicinklorida u otopini za infuziju ne smije prekoračiti 2,5-5 mg/ml.

Izgled otopine za infuziju
Otopinu se mora vizualno pregledati prije primjene ima li u njoj čestica ili promjene boje. Otopina se smije primijeniti samo ako je bistra i ne sadrži čestice.
Za uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka vidjeti dio 6.3.

Primjena
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) (vidjeti također dio 4.2).Da bi se spriječilo stvaranje

HALMED
05 - 05 - 2026
ODOBRENO

precipitata u otopini zbog niske pH vrijednosti vankomicina, sve intravenske kanile i kateteri moraju se isprati fiziološkom otopinom.

Otopine vankomicina se u pravilu primjenjuju odvojeno, ako kemijska i fizikalna kompatibilnost s drugim otopinama za infuziju nije dokazana (vidjeti dio 6.2).

Zbrinjavanje
Bočice su samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek mora se baciti.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MIP Pharma Croatia d.o.o.
Mihanovićeva 14
10000 Zagreb
Tel: 01 4828703

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-949322881
HR-H-126592758

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

15.12.2014. /10.06.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05.01.2026.

HALMED
05 - 05 - 2026
ODOBRENO