

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

ZENGAC 500mg

ZENGAC 1g

(*vancomycin*)

прашок за раствор за инфузија

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ZENGAC 500 mg, прашок за раствор за инфузија.

ZENGAC 1g, прашок за раствор за инфузија.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

ZENGAC 500 mg прашок за раствор за инфузија

Една вијала содржи 500mg ванкомицин, еквивалентно на 500.000 ИЕ ванкомицин.

ZENGAC 1 g прашок за раствор за инфузија

Една вијала содржи 1g ванкомицин, еквивалентно на 1.000.000 ИЕ ванкомицин.

За целата листа на ексципиенти, видете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за раствор за инфузија.

Бел до беличаст лиофилизран прашок.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Интравенска употреба

Ванкомицин е индициран кај сите возрасни групи за третман на следните инфекции (видете дел 4.2, 4.4 и 5.1):

- комплицирани инфекции на кожата и меките ткива (сSSTI)
- инфекции на коските и зглобовите
- вонболнички стекната пневмонија (CAP)
- болнички стекната пневмонија (HAP), вклучувајќи вентилаторно-асоцирана пневмонија (VAP)
- инфективен ендокардитис
- акутен бактериски менингитис
- бактериемија која се јавува во асоцијација со или е суспектно дека е асоцирана со било што од горе наведеното.



Ванкомицин исто така е индициран кај сите возрасни групи за периперативна антибактериска профилакса кај пациенти кои се со висок ризик од развој на бактериски ендокардитис при спроведување на големи хируршки процедури.

Перорална администрација

Ванкомицин е индициран кај сите возрасни групи за третман на *Clostridium difficile* инфекции (CDI) (видете ги деловите 4.2, 4.4 и 5.1).

Треба да се земат во предвид официјалните водичи за соодветна употреба на антибиотици.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Секогаш кога е тоа соодветно, ванкомицин треба да се администрира во комбинација со други антибактериски лекови.

Интравенска администрација

Почетната доза треба да се базира на вкупната телесна тежина. Последователното прилагодување на дозата треба да се базира на серумските концентрации за да се постигнат целните терапевтски концентрации. Реналната функција треба да се земе во предвид за одредување на последователните дози и интервалот на администрација на лекот.

Пациенти на возраст од 12 години и постари

Препорачаната доза е 15 до 20 mg/kg телесна тежина на секои 8 до 12 h (но не повеќе од 2 g на доза).

Кај тешко болни пациенти, може да се даде ударна доза од 25–30 mg/kg телесна тежина за да се забрза постигнувањето на целните серумски концентрации на ванкомицин.

Доенчиња и деца на возраст од еден месец до 12 години

Препорачаната доза е 10 до 15 mg/kg телесна тежина на секои 6 часа (видете дел 4.4).

Новороденчиња родени во термин (од раѓање до 27 дена после раѓањето) и предвремено родени новороденчиња (од раѓањето до очекуваната дата на раѓање плус 27 дена)

За утврдување на режимот на дозирање кај новороденчиња, треба да се побара совет од доктор со искуство третман кај новороденчиња. Еден од можните начини на дозирање на ванкомицин кај новороденчиња е даден во следната табела: (видете дел.4.4)

<u>РМА (недели)</u>	<u>Доза (mg/kg)</u>	<u>Интервал на администрација (h)</u>
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

РМА: пост-менструална возраст [(времето поминато помеѓу првиот ден од последниот менструален циклус и раѓањето (гестациска возраст) плус времето поминато после раѓањето (пост-натална возраст)].

Пери-оперативна профилакса на бактериски ендокардитис кај сите возрасни групи



Препорачаната доза е иницијална доза од 15 mg/kg пред индукијата на анестезијата. Во зависност од времетраењето на хируршката интервенција, може да биде потребна и втора доза на ванкомицин.

Времетраење на третманот

Препорачаното времетраење на третманот е дадено во табелата подолу. Кај секој случај, времетраењето на третманот треба да зависи од типот и тежината на инфекцијата и индивидуалниот клинички одговор.

Индикација	Времетраење на третманот
Комплицирани инфекции на кожата и меките ткива	
- Не-некротизирачки	7 до 14 дена
- Некротизирачки	4 до 6 недели*
Инфекции на коските и зглобовите	4 до 6 недели**
Вон-болнички стекната пневмонија	7 до 14 дена
Пневмонија стекната во болница, вклучувајќи вентилатор-асоцирана пневмонија	7 до 14 дена
Инфективен ендокардитис	4 до 6 недели***
Акутен бактериски менингитис	10 до 21 ден

*Да се продолжи додека не е неопходно додатно одстранување на некротично ткиво, пациентот има клиничко подобрување и пациентот е афебрилен во тек на 48 до 72 часа.

**За протетични инфекции на зглобовите треба да се имаат во предвид подолготрајни циклуси на перорален супресионен третман со соодветен антибиотик.

***Времетраењето и потребата од комбинирана терапија се базира на валвуларниот-тип и организмот.

Посебни популации

Постари лица

Може да бидат потребни пониски дози на одржување поради возрасно-поврзаното намалување на реналната функција.

Ренални оштетувања

Кај возрасни и педијатриски пациенти со ренални оштетувања, треба пред се да се разгледа примена на почетна доза која ќе даде ниски серумски концентрации на ванкомицин, отколку предвидениот режим на дозирање, особено кај пациенти со тешки ренални оштетувања или оние кои се подложени на ренална заменска терапија (RRT), поради многуте различни фактори кои може да влијаат на нивото на ванкомицин кај нив.

Кај пациенти со благи или умерени бубрежни нарушувања, почетната доза не треба да се намалува. Кај пациентите со тешка бубрежна инсуфициенција, повеќе се преферира продолжување на интервалот на администрација отколку администрацијата на пониски дневни дози.

Внимание треба да се посвети на истовремената администрација на лекови кои може да го намалат клиренсот на ванкомицин и/или да ги потенцираат неговите несакани ефекти (видете дел 4.4).

Ванкомицин е слабо дијализибилен со интермитентна дијализа. Меѓутоа, употребата на мембрани со висок проток и континуирана ренална заменска терапија (CRRT) го зголемува



клиренсот на ванкомицин и генерално налага повторно дозирање (најчесто по хемодијализната сесија во случај на интермитентна хемодијализа).

Возрасни

Прилагодувањето на дозата кај возрасни пациенти се базира на утврдената гломеруларно филтрациона рата (eGFR) според следната формула:

Мажи: $[\text{Тежина (kg)} \times 140 - \text{возраст (години)}] / 72 \times \text{серумски креатинин (mg/dl)}$

Жени: $0.85 \times \text{вредноста пресметана според горе наведената формула.}$

Вообичаената почетна доза за возрасни пациенти е 15 до 20 mg/kg која може да се администрира на секои 24 часа кај пациентите со клиренс на креатинин помеѓу 20 до 49 ml/min. Кај пациентите со тешки бубрежни оштетувања (клиренс на креатинин под 20 ml/min) или оние со ренална заменска терапија, соодветниот тајминг и количина на последователните дози главно зависи од модалитетот на RRT и треба да се базира на нивото на серумскиот ванкомицин и на резидуалната ренална функција (видете дел 4.4). Во зависност од клиничката слика, треба да се разгледа можноста од задржувањето на следната доза додека се чекаат резултатите од одредувањето на нивото на ванкомицин во крвта.

Кај критично болните пациенти со ренална инсуфициенција, почетната ударна доза (25 до 30 mg/kg) не треба да се намалува.

Педијатриска популација

Прилагодувањето на дозата кај педијатриските пациенти на возраст од 1 година и постари треба да се базира на утврдената гломеруларна филтрациона рата (eGFR) според ревидираната Schwartz-ова формула:

$$eGFR (\text{mL/min/1.73m}^2) = (\text{висина cm} \times 0.413) / \text{серумски креатинин (mg/dl)}$$

$$eGFR (\text{mL/min/1.73m}^2) = (\text{висина cm} \times 36.2) / \text{серумски креатинин } (\mu\text{mol/L})$$

За новороденчиња и доенчиња под 1 година, потребен е совет од експерт бидејќи Schwartz-овата формула не е применлива за нив.

Ориентационите препораки за режимот на дозирање за педијатриската популација се дадени во табелата подолу кои се базираат на истите принципи како и кај возрасните пациенти.

GFR (mL/min/1.73 m ²)	IV доза	Фреквенција
50-30	15 mg/kg	12 часа
29-10	15 mg/kg	24 часа
< 10	10-15 mg/kg	Повторното дозирање зависи од нивото*
Интермитентна хемодијализа		
Перитонеална дијализа	15 mg/kg	Повторното дозирање зависи од нивото*
Континуирана ренална заменска терапија		

*Соодветното време и количина на последователните дози главно зависи од модалитетот на RRT и треба да се базира на серумското ниво на ванкомицин одредено пред дозирањето и од резидуелната ренална функција.

Во зависност од клиничката слика, треба да се разгледа можноста од задржувањето на следната доза додека се чекаат резултатите од одредувањето на нивото на ванкомицин во крвта.

Хепатални оштетувања:

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со хепатални оштетувања.

Бременост

Може да биде потребно сигнификантно зголемување на дозата за да се постигнат терапевтски серумски концентрации кај бремени жени (видете дел 4.6).

Гојазни пациенти

Кај гојазните пациенти, иницијалната доза треба индивидуално да се прилагоди согласно вкупната телесна тежина како и кај не-гојазните пациенти.

Перорална администрација

Пациенти на возраст од 12 години и постари

Третман на *Clostridium difficile* инфекција (CDI):

Препорачаната доза на ванкомицин е 125 mg на секои 6 часа во тек на 10 дена за прва епизода на не-тежок CDI. Оваа доза може да се зголеми до 500 mg на секои 6 часа во тек на 10 дена, во случај на тешка или комплицирана болест. Максималната дневна доза не треба да надминува 2 g.

Кај пациенти со мултипла рекурентност, треба да се разгледа можноста за третман на моменталната епизода на CDI со ванкомицин, 125 mg четири пати на ден во текот на 10 дена, проследено или со намалување на дозата, пр. постепено намалување до 125 mg на ден или пулсен режим, пр. 125–500 mg/ден на секои 2–3 дена, во тек на најмалку 3 недели.

Новороденчиња, доенчиња и деца помлади од 12 години

Препорачаната доза на ванкомицин е 10 mg/kg перорално на секои 6 часа во тек на 10 дена. Максималната дневна доза не треба да надминува 2 g.

Времетраењето на третманот со ванкомицин треба да биде прилагоден индивидуално според клиничката слика на пациентот. Секогаш кога тоа е можно, антибиотикот кој е суспектен дека може да предизвика CDI треба да се прекине. Треба да се обезбеди соодветна супституција на течности и електролити.

Мониторирање на серумските концентрации на ванкомицин

Фреквенцијата на мониторирање на лекот (TDM) треба индивидуално да се одреди врз основа на клиничката слика и одговорот на терапијата и се движи во ранг од секојдневно мониторирање, кое може да биде потребно кај некои хемодинамски нестабилни пациенти, до најмалку еднаш неделно кај стабилни пациенти кои манифестираат терапевтски одговор. Кај пациентите со нормална ренална функција, серумските концентрации на ванкомицин треба да се мониторираат вториот ден од третманот непосредно пред давањето на наредната доза.

Кај пациентите на интермитентна хемодијализа, нивото на ванкомицин вообичаено треба да се одреди пред започнувањето на хемодијализната процедура.



По перорална администрација, треба да се спроведе мониторинг на серумските концентрации на ванкомицин кај пациенти со инфламаторни интестинални нарушувања (видете дел 4.4).

Минималните терапевтски нивоа на ванкомицин во крвта нормално треба да изнесуваат 10-20 mg/l, во зависност од местото на инфекцијата и осетливоста на патогенот. Минимални вредности од 15-20 mg/l обично се препорачуваат од клиничките лаборатории за подобро покривање на патогените кои се класифицирани како осетливи со MIC ≥ 1 mg/L (видете ги деловите 4.4 и 5.1).

Модел-базиран метод може да биде корисен во предикцијата на индивидуалните дозажни потреби, како би се постигнале адекватни вредности за AUC. Модел-базираниот метод може да се користи како за пресметување на индивидуалната почетна доза така и за прилагодувањето на дозата врз основа на TDM резултатите (видете дел 5.1).

Начин на администрација

Интравенска администрација

Ванкомицин интравенски обично се администрира како интермитентна инфузија и препораките за дозирање во овој дел за интравенскиот начин на администрација кореспондираат со овој тип на администрација.

Ванкомицин треба да се администрира само како спора интравенска инфузија во времетраење од најмалку еден час или со максимална брзина од 10 mg/min (во зависност од тоа што е подолго) што е доволно дилуирано (најмалку 100 ml на 500 mg или најмалку 200 ml на 1000 mg) (видете дел 4.4).

Пациентите кај кои што внесот на течности мора да биде лимитиран исто така може да примаат раствор на 500mg/50ml или 1000mg/100ml, иако ризикот од инфузионо-поврзани несакани ефекти може да се зголеми со овие повисоки концентрации.

За информациите за припремање на растворот, Ве молиме видете дел 6.6.

Континуирана инфузија на ванкомицин може да дојде во предвид, пр. кај пациентите со нестабилен клиренс на ванкомицин.

Перорална администрација

Содржината од една вијала (500 mg) може да се дилуира во 50 ml вода и да се даде на пациентот да ја испие или да се даде преку назо-гастрична сонда.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност кон активната супстанција. Ванкомицин не треба да се администрира интрамускулно, поради ризикот од некроза на местото на администрација.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Хиперсензитивни реакции

Можни се сериозни и понекогаш фатални хиперсензитивни реакции (видете ги деловите 4.3 и 4.8). Во случај на хиперсензитивни реакции, третманот со ванкомицин мора веднаш да се прекине и мора да се применат соодветни ургентни мерки.

Кај пациентите кои во подолг временски период примаат ванкомицин или истовремено примаат и други лекови кои може да предизвикаат неутропенија или агранулоцитоза, треба



да се мониторира бројот на леукоцити во регуларни интервали. Кај сите пациенти кои примаат ванкомицин периодично треба да се прават хематолошки испитувања, анализи на урината, како и хепатални и ренални функционални тестови.

Ванкомицин треба со претпазливост да се употребува кај пациенти со алергиски реакции на теикопланин, бидејќи може да се јави вкрстена хиперсензитивност, вклучувајќи и анафилактичен шок.

Спектар на антибактериско дејство

Ванкомицин има спектар на антибактериско дејство ограничен на Грам-позитивните организми. Тој не е погоден за употреба како монотерапија за третман на некои типови инфекции, освен ако за патогенот веќе не е документирано дека е осетлив или ако има високо сомнение дека најверојатниот патоген(и) би бил соодветен за третманот со ванкомицин.

Рационалната употреба на ванкомицин треба да го земе во предвид анти-бактерискиот спектар на дејство, безбедносниот профил и осетливоста на стандардната антибактериска терапија за третман на секој индивидуален пациент.

Ототоксичност

Ототоксичност, која може да биде транзиторна или перманентна (видете дел 4.8) е пријавена кај пациенти со претходна глупост, кои примале прекумерни интравенски дози или кои примале конкомитантен третман со друга ототоксично активна супстанција, како што е некој аминогликозид. Ванкомицин исто така треба да се избегнува кај пациенти со претходно намален слух. На глупоста може да претходи тинитус. Искуството со други антибиотици укажува дека глупоста може да биде прогресивна и покрај прекинувањето на третманот. За да се намали ризикот од ототоксичност, нивото во крвта на лекот треба периодично да се одредува и препорачливо е периодично да се испитува аудиторната функција.

Постарите лица се особено осетливи на аудиторни оштетувања. Кај постарите пациенти треба да се спроведува мониторинг на вестибуларната и аудиторната функција во текот и по завршувањето на третманот. Истовремена или последователна употреба на ототоксични супстанции треба да се избегнува.

Реакции поврзани со инфузијата

Брза болус администрација (пр. во тек на неколку минути) може да биде пропратена со изразита хипотензија (вклучувајќи шок и поретко срцев застој), одговор сличен на хистамин и макулопапуларен или еритематозен раш ("синдром на црвен човек" или "синдром на црвен врат"). Ванкомицин треба споро да се инфундира во разреден раствор (2.5 до 5.0 mg/ml) со брзина не поголема од 10 mg/min и во период не пократок од 60 минути, за да се избегнат брзите реакции поврзани со инфузијата. Прекинувањето на инфузијата обично резултира со брзо прекинување на овие реакции. Фреквенцијата на реакциите поврзани со инфузијата (хипотензија, црвенило на лицето, еритем, уртикарија и пруритус) се зголемува со истовремената администрација на анестетички лекови (видете дел 4.5). Ова може да се намали со администрација на ванкомицин со инфузија во тек на најмалку 60 минути, пред анестетичката индукција.

Тешки кожни несакани реакции (SCAR)

Пријавени се тешки кожни несакани реакции (SCAR), вклучително Stevens-Johnson-ов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), реакција на лекови со еозинофилија



и системски симптоми (DRESS) и акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP), која може да биде опасна по живот или фатална, поврзани со терапија со ванкомицин (видете дел 4.8). Повеќето од овие реакции се појавиле во рок од неколку дена и до осум недели по започнувањето на третманот со ванкомицин.

При препишување, пациентите треба да се советуваат за знаците и симптомите и внимателно да се следат за појава на кожни реакции. Ако се појават знаци и симптоми кои укажуваат на овие реакции, употребата на ванкомицин треба веднаш да се прекине и да се разгледа алтернативен третман. Ако пациентот развил SCAR при употреба на ванкомицин, третманот со ванкомицин не смее да се применува во било кое време.

Реакции на местото на администрација

Болка и тромбоза може да се јават кај повеќето пациенти кои примаат интравенски ванкомицин и понекогаш може да бидат од потежок карактер. Фреквенцијата и тежината на тромбозата може да се минимизираат со спора администрација на лекот како дилуиран раствор (видете дел 4.2) и со регуларна промена на инфузија.

Ефикасноста и безбедноста на ванкомицин не е утврдена при интратекален, интралумбален и интравентрикуларен начин на администрација.

Нефротоксичност

Ванкомицин треба со претпазливост да се користи кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, вклучувајќи анурија, бидејќи можноста од развој на токсични ефекти е многу поголема при продолжени високи концентрации во крвта. Ризикот од токсичност се зголемува со зголемувањето на високите концентрации во крвта или со продолжувањето на терапијата.

Потребен е регуларен мониторинг на нивото во крвта на ванкомицин при високо дозжна терапија и продолжено време на употреба, особено кај пациентите со ренална дисфункција или оштетен слух, како и при истовремена администрација на нефротоксични, односно ототоксични супстанции (видете дел 4.2 и 4.5).

Нарушувања на очите

Ванкомицин не е одобрен за интракамерална или интравитреална употреба, вклучително и профилакса на ендоефталмитис.

Во индивидуални случаи, забележани се хеморагичен оклузивен ретинален васкулитис (HORV), вклучително и трајно губење на видот, по интракамерална или интравитреална употреба на ванкомицин, за време или по операција на катаракта.

Педијатриска популација

Моменталните препораки за режимот на дозирање кај педијатриска популација, особено за децата под 12-годишна возраст, може да резултираат со суб-терапевско ниво на ванкомицин кај одреден дел од децата. Меѓутоа, безбедноста на зголемувањето на дозата на ванкомицин не е соодветно проценета, поради што повисоки дози од 60 mg/kg/ден не можат да се препорачаат.

Ванкомицин треба со посебна претпазливост да се употребува кај прематурни новороденчиња и мали доенчиња, поради незрелоста на бубрезите и можното зголемување на серумските концентрации на ванкомицин. Поради тоа, концентрациите на ванкомицин во крвта треба внимателно да се мониторираат кај овие деца. Истовремената администрација на ванкомицин со анестетички лекови била пропратена со еритем и црвенило на лице слично на она предизвикано од хистамин кај деца. Слично на тоа, истовремената употреба со нефротоксични супстанции, како што се аминогликозидните антибиотици, NSAIDs (пр.

ибупрофен за затворен дуктус артериозус) или амфотерицин Б е асоцирана со зголемен ризик од нефротоксичност (видете дел 4.5), поради што е потребен почест мониторинг на серумското ниво на ванкомицин и бубрежната функција.

Употреба кај постари пациенти

Природното намалување на гломеруларната филтрација со зголемувањето на возраста може да доведе до зголемени серумски концентрации на ванкомицин, ако дозата не се прилагоди (видете дел 4.2).

Интеракции со анестетички лекови

Ванкомицин може да ја потенцира миокардната депресија индуцирана со анестетици. Во текот на анестезијата, дозата мора соодветно да се дилуира и да се администрира споро со внимателен срцев мониторинг. Промената на позицијата треба да се одложи до комплетирањето на инфузијата, како би се обезбедило постурално прилагодување (видете дел 4.5).

Псевдомембранозен ентероколитис

Во случај на тешка перзистентна дијареа, треба да се има во предвид можноста од појава на псевдомембранозен ентероколитис, кој може да биде витално загрозувачки (видете дел 4.8). Антидијароични лекови не смеат да се даваат.

Суперинфекции

Пролонгираната употреба на ванкомицин може да резултира со прекумерен раст на неосетливи микроорганизми. Неопходно е внимателно следење на пациентот. Ако дојде до појава на суперфинфекција во текот на третманот, треба да се преземат соодветни мерки.

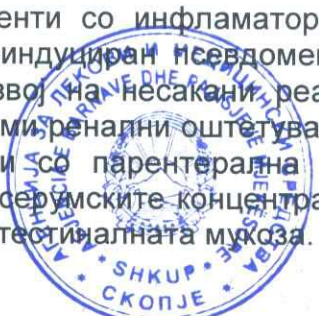
Перорална администрација

Интравенската администрација на ванкомицин не е ефикасна за третман на *Clostridium difficile* инфекција. За оваа индикација ванкомицин треба да се администрира перорално. Испитувањето за *Clostridium difficile* колонизација или токсин не се препорачува кај деца помлади од една година, поради високата стапка на ризик од асимптоматска колонизација, освен ако не е присутна тешка дијареа кај доенчето со ризик фактори за стаза, како што е Хиршпунговата болест, оперирана анална атрезија или други тешки нарушувања на мотилитетот. Треба секогаш да се бара алтернативна етиологија и да се докаже *Clostridium difficile* колитис.

Потенцијал за системска апсорпција

Апсорпцијата може да биде зголемена кај пациенти со инфламаторни нарушувања на интестиналната мукоза или со *Clostridium difficile*-индуциран псевдомембранозен колитис. Овие пациенти може да бидат со ризик од развој на несакани реакции, особено ако истовремено имаат и ренални оштетувања. Поголеми ренални оштетувања носат и поголем ризик од развој на несакани реакции асоцирани со парентерална администрација на ванкомицин. Треба да се спроведе мониторинг на серумските концентрации на ванкомицин кај пациентите со инфламаторни заболувања на интестиналната мукоза.

Нефротоксичност



Сериски мониторинг на реналната функција треба да се спроведе кога се третираат пациенти со постоечка ренална дисфункција или пациенти кои примаат конкомитантна терапија со аминокликозиди или други нефротоксични лекови.

Ототоксичност

Сериски тестови на аудиторната функција може да помогнат со цел да се минимизира ризикот од ототоксичност кај пациенти кои имаат оштетен слух или кои примаат конкомитантна терапија со ототоксични лекови, како што се аминокликозидите.

Интеракции со антимотилитетни лекови и лекови кои се инхибитори на протонската пумпа

Антимотилитетните лекови треба да се избегнуваат, а употребата на инхибитори на протонската пумпа да се преиспита.

Развој на бактерии резистентни на лекот

Пероралната употреба на ванкомицин ги зголемува шансите развој на ванкомицин-резистентни популации на *Enterococci* во гастроинтестиналниот тракт.

Како последица на тоа, се препорачува разумна употреба на орален ванкомицин.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Истовремената употреба на ванкомицин и анестетици може да предизвика еритем, хистаминска реакција (поцрвенување) и анафилактоидни реакции (видете дел 4.4).

Пријавени се случаи на зголемување на фреквенцијата реакциите поврзани со брзината на инфузија, при истовремена употреба на анестетици. Реакциите поврзани со инфузијата може да бидат минимизирани со администрирање на како 60-минутна инфузија пред индукцијата на анестезија. Кога се администрира за време на анестезија, дозите треба да бидат дилуирани до концентрација 5mg/ml или помалку и да се дадат бавно, со постојан кардиолошки мониторинг. Треба да се одложи промена на позицијата до комплетирање на инфузијата, за да се овозможи постурално прилагодување.

Локалната или системска истовремена или последователна употреба на ванкомицин со други потенцијално ототоксични или нефротоксични лекови, како амфотерицин Б, аминокликозиди, бацитрацин, полимиксин Б, колистин, виомицин, цисплатин, диуретици на Хенлеова петелка, пиперацилин/тазобактам и НСАИЛ, може да ја зголемат токсичноста на ванкомицин. Ако треба да се применат, треба да се употребуваат со внимание и соодветен мониторинг.

Перорална администрација: треба да се прекине употребата на инхибитори на протонска пумпа и антимотилитетни лекови, во согласност со локалните водичи за инфекции со *Clostridium difficile*.

4.6 Фертилитет, бременост и лактација

Бременост:



Спроведени се тератолошки студии кај стаорци, со дози петпати повисоки од тие кои се користат кај луѓето и кај зајаци со трипати поголеми дози. Не се добиени податоци за штетното влијание на ванкомицин врз фетусот. Во контролирана клиничка студија, евалуиран е ототоксичниот и нефротоксичниот ефект на ванкомицин врз новороденчињата, кога лекот бил администриран кај бремени жени за сериозни стафилококни инфекции. Докажано е присуство во плацентарниот крвоток, но не се докажани сензонеурална загуба на слухот или нефротоксичност, како резултат на ванкомицин. Кај едно новороденче, чија мајка примала ванкомицин во третиот триместар од бременоста, е појавен губиток на слухот, но не поврзано со ванкомицин. Со оглед дека ванкомицин бил администриран во вториот и третиот триместар од бременоста, непознато е дали предизвикува оштетување на фетусот. Ванкомицин треба да се користи во бременоста само ако е апсолутно неопходно, но нивоата во крвта треба да се следат, со цел да се минимизира ризикот од фетална токсичност. Сепак, пријавено е и дека кај бремените жени се потребни значително повисоки дози на ванкомицин, како би се постигнала терапевтска серумска концентрација.

Лактација:

Ванкомицин се екскретира во мајчиното млеко. Треба внимателно да се употребува кај жените кои дојат. Не се очекува дека доенчето може да апсорбира значителна количина на ванкомицин од неговиот гастроинтестинален тракт.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Ванкомицин нема или има незначително влијание врз способноста за возење или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Сумарен преглед на безбедносниот профил

Најчести несакани дејства се флебитис, псевдо-алергиски реакции и црвенило на горниот дел од телото ("синдром на црвен врат"), кои се резултат на брза интравенска употреба на ванкомицин.

Апсорбцијата на ванкомицин од гастроинтестиналниот тракт е незначителна. Меѓутоа, при тешка инфламација на интестиналната мукоза, особени при конкомитантна ренална инсуфициенција, може да се јават несакани реакции како оние кои се јавуваат при парентерална администрација на ванкомицин.

Пријавени се тешки кожни несакани реакции (SCAR), вклучително синдром Stevens-Johnson-ов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), реакција на лекови со еозинофилија и системски симптоми (DRESS) и акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP), поврзани со терапија со ванкомицин (видете дел 4.4).

Табеларен приказ на несакани дејства

Во секоја група на фреквенција, несаканите дејства се наведени според намалувањето на сериозноста.

Според честотата на јавување, несаканите дејства се класифицирани по органски системи (според MeDRA класификација) како:

Многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$), непозната честота (не може да се одреди од расположивите податоци).



Систем орган класа	
Фреквенција	Несакано дејство
Нарушувања на крвта и лимфниот систем:	
Ретко	Реверзибилна неутропенија, агранулоцитоза, еозинофилија, тромбоцитопенија, панцитопенија
Нарушувања на имуниот систем:	
Ретко	Хиперсензитивни реакции, анафилактички реакции
Нарушувања на увото и лабиринтот:	
Помалку често	Транзиторно или перманентно губење на слухот
Ретко	Вертиго, тинитус, замаеност
Срцеви нарушувања:	
Многу ретко	Срцев застој
Васкуларни нарушувања:	
Често	Намален крвен притисок
Ретко	Васкулитис
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања:	
Често	Диспнеа, стридор
Гастроинтестинални нарушувања:	
Ретко	Мачнина
Многу ретко	Псевдомембранозен ентероколитис
Непознато	Повраќање, дијареа
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво:	
Често	Црвенило на горниот дел од телото (“синдром на црвен човек”), егзантем и мукозна инфламација, пруритус, уртикарија
Многу ретко	Ексфолијативен дерматитис, Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза (TEN), линеарен IgA булозна дерматоза
Непознато	Еозинофилија и системски симптоми (DRESS синдром), AGEP (Акутна Генерализирана Егзантематозна Пустулоза)
Ренални и уринарни нарушувања:	
Често	Ренална инсуфициенција манифестна примарно со зголемување на серумскиот креатинин и серумската уреа
Ретко	Интерстицијален нефритис, акутна ренална инсуфициенција
Непознато	Акутна тубуларна некроза
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација:	
Често	Флебитис, црвенило на горниот дел од телото и лицето
Ретко	Треска од лекот, тресење, болка и мускулен спазам на мускулите на градите и грбот

Опис на селектирани несакани реакции



Реверзибилна неутропенија обично се јавува една недела или повеќе по започнувањето на интравенската терапија и после вкупна доза поголема од 25 g.

Во текот или кратко после брза инфузија може да се јават анафилактични/анафилактоидни реакции, вклучувајќи свирење при дишење. Реакциите се намалуваат откако ќе се прекине со администрацијата, генерално по помеѓу 20 минути и 2 часа. Ванкомицин треба да се инфундира споро (видете ги деловите 4.2 и 4.4). После интрамускуларна администрација може да се јави некроза.

Тинитусот, како можен предиктор на почеток на глувост, треба да се разгледа како индикација за прекинување на третманот.

Ототоксичност примарно е пријавувана кај пациенти кои примале високи дози или оние со конкомитантен третман со друг ототоксичен лек, како што е некој аминокликозид или кај оние кои претходно имале намалена бубрежна функција или слух.

Педијатриска популација

Генерално, безбедносниот профил е конзистентен помеѓу децата и возрасните пациенти. Опишана е нефротоксичност кај деца, најчесто во асоцијација со други нефротоксични агенси како што се аминокликозидите.

Пријавување на несаканите дејства

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Се советуваат супортивни мерки, со одржување на гломеруларната филтрација. Ванкомицин слабо се отстранува од крвта преку хемодијализа или перитонеална дијализа. Хемоперфузија со смоли, според пријавите, има ограничена придобивка.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: гликопептидни антибактериски лекови. АТС код: J01XA01

Механизам на дејство:

Ванкомицин е трицикличен гликопептиден антибиотик кој ја инхибира синтезата на клеточниот сид кај сензитивните бактерии, врзувајќи се со висок афинитет за D-alanyl-D-alanine крајот на прекурзорната единица од клеточниот сид. Лекот е споро бактерициден за микророганите во делба. Додатно тој ја оштетува способноста на бактериската клеточна мембрана и синтезата на RNA.

Фармакокинетска/Фармакодинамска поврзаност

Ванкомицин манифестира концентрационо-независна активност со површина под крива на концентрации (AUC) поделена со минималните инхибиторни концентрации (MIC) на целните микроорганизми како примарен предиктивен параметар за ефикасноста. На база на in vitro, анимални и лимитирани хумани податоци, утврден е однос помеѓу AUC/MIC од 400 како PK/PD цел за постигнување на клиничка ефикасност со ванкомицин. За постигнување на



овој таргет кога MICs се ≥ 1.0 mg/l, потребни се дози од горниот ранг и високи минимални серумски концентрации (15-20 mg/l) (видете дел 4.2).

Механизам на резистентност

Стектата резистентност кон гликопептидите е начеста кај ентерококите и се базира на различни ван генски комплекси кои го модифицираат D-alanyl-D-alanine таргетот до D-alanyl-D-lactate или D-alanyl-D-serine кој се врзува слабо за ванкомицин. Во некои земји, регистрирани се зголемен број на случаи на резистентност, особено кај ентерококите, а мулти-резистентните соеви на *Enterococcus faecium* се особено алармантни.

Ван гените ретко се најдени кај *Staphylococcus aureus*, каде промените во структурата на клеточниот сид резултираат со "интермедиерна" осетливост, која е најчесто хетерогена. Исто така, пријавени се метицилин-резистентните соеви на *staphylococcus* (MRSA) со намалена осетливост на ванкомицин. Намалената осетливост или резистентност кон ванкомицин кај *Staphylococcus* не е најдобро разјаснета. Потребни се поголем број на генетски елементи и мултипли мутации.

Не постои вкрстена резистентност помеѓу ванкомицин и другите класи на антибиотици, како што теикопланин. Секундарниот развој на резистентност во текот на терапијата е ретка појава.

Синергизам

Комбинацијата на ванкомицин со аминокликозидни антибиотици има синергистички ефект према повеќе соеви на *Staphylococcus aureus*, не-ентерококната група на D-streptococci, ентерококи и стрептококи од групата *Viridans*. Комбинацијата на ванкомицин со цефалоспорин има синергистички ефект према некои оксацилин-резистентни соеви на *Staphylococcus epidermidis* и комбинацијата на ванкомицин со рифампицин има синергистички ефект према *Staphylococcus epidermidis* и парцијален синергистички ефект према некои соеви на *Staphylococcus aureus*. Бидејќи ванкомицин во комбинација со цефалоспорин може да има антагонистички ефект према некои соеви на *Staphylococcus epidermidis* и во комбинација со рифампицин према некои соеви на *Staphylococcus aureus*, корисно би било претходно испитување на синергизмот.

Треба да се добијат примероци од бактериски култури со цел да се изолираат и идентифицираат организмите кои се причинители и да се одреди нивната осетливост на ванкомицин.

Пресечни точки на осетливост

Ванкомицин е активен према Грам позитивни бактерии, како што се стафилококи, стрептококи, ентарекоки, пнеумококи и клостридиум. Грам-негативните бактерии се резистентни.

Преваленцата на стекната резистентност може да варира географски и со времето за селектираните специеси, поради што се пожелни локални информации за резистентноста, особено кога се третираат тешки инфекции. По потреба, треба да се побара помош од експерт кога локалната преваленца на резистентност е таква да корисноста од лекот за некои типови на инфекции е доведена во прашање. Овие информации претставуваат само ориентационен водич за шансите дали микроорганизмите се осетливи на ванкомицин.

Минималните инхибиторни концентрации (MIC) и пресечните точки утврдени од Европскиот комитет за испитување на антимикробната осетливост (EUCAST) се прикажани подолу:

Осетливост	Резистентност
------------	---------------

<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Coagulase-negative staphylococci ¹	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C and G	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Gram positive anaerobes	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L

¹*S. aureus* со ванкомицин MIC вредности од 2 mg/L се гранични за див тип на дистрибуција и може да го оштетат клиничкиот одговор.

Најчесто осетливи специеси

Грам позитивни

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

coagulase-negative *Staphylococci*

Streptococcus spp.

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus spp.

Staphylococcus spp.

Анаеробни специеси

Clostridium spp. except *Clostridium innocuum*

Eubacterium spp.

Peptostreptococcus spp.

Специеси со стекната резистентност кои може да бидат проблем

Enterococcus faecium

Инхерентно резистентни

Сите Грам негативни бактерии

Грам позитивни аеробни специеси

Erysipelothrix rhusiopathiae,

Heterofermentative Lactobacillus,

Leuconostoc spp

Pediococcus spp.

Анаеробни специеси

Clostridium innocuum

Појавата на резистентност од една до друга болница во однос на ванкомицин се разликува, поради што треба да се контактира локалната микробиолошка лабораторија за да се добијат релевантни локални информации.

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција:

Ванкомицин се администрира интравенски за третман на системски инфекции.

Во случаи кај пациенти со нормална бубрежна функција, интравенската инфузија на мултипли дози од 1g ванкомицин (15 mg/kg) за 60 минути продуцира приближни просечни



плазматски концентрации од 50-60 mg/L, 20-25 mg/L и 5-10 mg/L, непосредно по, 2 часа по, односно 11 часа по завршувањето на инфузијата. Плазматското ниво регистрирано по мултипли дози е слично на она добиено по еднакратна доза.

Обично ванкомицин не се апсорбира во крвта по перорална администрација. Меѓутоа, до апсорпција може да дојде перорална администрација кај пациенти со (псевдомембранозен) колитис. Ова може да доведе до акумулација кај пациенти со присутни ренални оштетувања.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција изнесува околу 60 L/1.73 m² телесна површина. При серумски концентрации на ванкомицин од 10 mg/l до 100 mg/l, врзувањето на лекот за плазматските протеини изнесува приближно 30-55%, одредено со ултрафилтрација.

Ванкомицин слободно дифундира низ плацентата и се дистрибуира во умбиликалната крв. Кај невоспалени менинги, ванкомицин ја поминува крвно-мозочната бариера само во мали количини.

Биотрансформација

Има само мал број на метаболити на лекот. По парентерална администрација се екскретира скоро комплетно како микробиолошки активна супстанција (приближно 75-90% во рамките на 24 часа) преку гломеруларна филтрација преку бубрезите.

Елиминација

Полуживотот на елиминација на ванкомицин изнесува 4-6 часа кај пациентите со нормална бубрежна функција и 2.2-3 часа кај деца. Плазматскиот клиренс изнесува околу 0.058 L/kg/h, а бубрежниот клиренс изнесува околу 0.048 L/kg/h. Во првите 24 часа, приближно 80 % од администрираната доза на ванкомицин се екскретира преку урината со гломеруларна филтрација. Реналната дисфункција ја одложува екскрецијата на ванкомицин. Кај анефрични пациенти, просечниот полуживот изнесува 7.5 дена. Поради ототоксичноста на ванкомицин, во такви случаи е индициран адјувантен мониторинг на плазматските концентрации на ванкомицин.

Билијарната екскреција е незначителна (помала од 5% од дозата).

Иако ванкомицин не се одстранува ефикасно со хемодијализа или перитонеална дијализа, пријавени се случаи на зголемен клиренс на ванкомицин со хемоперфузија и хемофилтрација.

По перорална администрација, само дел од администрираната доза се детектира во урината. Спротивно на тоа, високи концентрации на ванкомицин се најдени во фецесот (>3100 mg/kg со дози од 2 g/ден).

Линеарност/нелинеарност

Концентрациите на ванкомицин генерално пропорционално се зголемуваат со зголемувањето на дозата. Плазматските концентрации при мултипло дозирање се слични со оние по администрација на еднакратна доза.

Карактеристики кај специјални популации

Ренални оштетувања

Ванкомицин примарно се елиминира со гломеруларна филтрација. Кај пациенти со оштетена ренална функција, терминалниот полуживот на елиминација на ванкомицин е пролонгиран и вкупниот телесен клиренс е намален. Последователно на тоа, оптималната



доза треба да се пресмета според препораките за дозирање во делот 4.2. Дозирање и начин на администрација.

Хепатални оштетувања

Фармакокинетиката на ванкомицин не се менува кај пациенти со хепатални оштетувања.

Бремени жени

Значајно поголеми дози може да бидат потребни за да се постигнат терапевски серумски концентрации кај бремени жени (видете дел 4.6).

Гојазни пациенти

Дистрибуцијата на ванкомицин може да биде нарушена кај гојазни пациенти поради зголемувањето на волумен на дистрибуција, реналниот клиренс и можните промени во врзувањето за плазматските протеини. Кај овие субпопулации се најдени повисоки од очекуваните серумски концентрации на ванкомицин во однос на здравите возрасни мажи (видете дел 4.2).

Педијатриска популација

Фармакокинетиката на ванкомицин покажува големи интериндивидуални варијабилности кај предвреме родените и во термин родените новороденчиња. Кај новороденчињата по интравенска администрација, волуменот на дистрибуција на ванкомицин варира помеѓу 0.38 и 0.97 L/kg, слично на вредностите кај возрасните, додека клиренсот варира помеѓу 0.63 и 1.4 ml/kg/min. Полуживотот варира помеѓу 3.5 и 10 h и е подолг отколку кај возрасните, со вообичаено пониски вредности за клиренсот кај новороденчињата.

Кај доенчињата и постарите деца, волуменот на дистрибуција е во ранг помеѓу 0.26-1.05 L/kg додека клиренсот варира помеѓу 0.33-1.87 ml/kg/min.

5.3 Претклинички податоци за сигурност

Иако не се спроведени долготрајни студии кај животни за евалуација на канцерогениот потенцијал, не е регистриран мутаген потенцијал на ванкомицин во стандардните лабораториски тестови. Не се спроведени дефинитивни студии за испитување на ефектите на фертилитетот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Не содржи ексципиенси.

6.2 Инкомпатибилност

Непознато.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Да не се чува на температура над 25°C.

По реконституцијата вијалите може да се чуваат во фрижидер (+2°C до +8°C) во тек на 14 дена без значајно губење на јачината на дејството.



6.5 Пакување (природа и содржина на пакувањето)

- 500 mg прашок за раствор за инфузија: 10 вијали од 500 mg.
- 1 g прашок за раствор за инфузија: 1 вијала од 1 g.

6.6 Упатство за употреба

Припрема на растворот:

во времето на употреба, додадете 10 ml стерилна вода за инјектирање на вијалата која содржи 500 mg прашок, односно 20 ml на вијалата која содржи 1 g прашок. На овој начин се добива раствор со концентрација 50mg/ml. Потребна е додатна дилуција на растворот. Прочитајте ги инструкциите подолу:

1. Интермитентната инфузија (префериран начин на администрација): Реконституираниот раствор кој содржи 500 mg ванкомицин мора да се дилуира со најмалку 100 ml дилуент. Реконституираниот раствор кој содржи 1g ванкомицин мора да се дилуира со најмалку 200 ml дилуент.

Физиолошки раствор или 5% раствор на глюкоза за интравенска инфузија се соодветни дилуенси. Потребната доза треба да се даде со интравенска инфузија во период не помал од 60 минути и се повторува на секои 6 часа (видете „Несакани ефекти“).

Реконституираниот ванкомицин и додатно дилуираниот раствор со 5% раствор на глюкоза или 0.9% раствор на натриум хлорид може да се чува во фрижидер во тек на 14 дена без значајно да се изгуби ефикасноста.

Компатибилност со други раствори кои се администрираат интравенски.

Растворите, додатно дилуирани со течности за инфузија наведени подолу, може да се чуваат во фрижидер во тек на 96 часа:

- 5% раствор на глюкоза и 0.9% раствор на натриум хлорид
- Лактатен Рингеров раствор
- Лактатен рингеров раствор и 5% раствор на глюкоза
- Нормосол-Е-раствор со 5% глюкоза
- Изолит-Е-раствор
- Ацетатен Рингеров раствор

2. Континуирана инфузија (треба да се користи само кога интермитентната инфузија не е можна):

1-2g ванкомицин може да се додадат на доволно голем волумен на физиолошки раствор или 5% раствор на глюкоза за интравенска инфузија, како би се овозможило потребната дневна доза да се администрира споро со интравенска инфузија во период од 24 часа.

3. Перорална администрација

Содржината од една вијала (500 mg) може да се дилуира во 50 ml вода и да се даде на пациентот да ја испие или да се даде преку назогастрична сонда.

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

РИФАМ д.о.о., ул. „Мара Угриноска“ бр 44 Гостивар, Македонија.

8. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО



31.01.2011

9. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ZENGAC 500mg: 11-7824/9 од 30.03.2016

ZENGAC 1000mg: 11-7825/2 од 30.03.2016

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември 2021



11-7824/9
11-7825/2
11-7826/3
11-7827/4
11-7828/5
11-7829/6
11-7830/7
11-7831/8
11-7832/9
11-7833/10
11-7834/11
11-7835/12
11-7836/13
11-7837/14
11-7838/15
11-7839/16
11-7840/17
11-7841/18
11-7842/19
11-7843/20
11-7844/21
11-7845/22
11-7846/23
11-7847/24
11-7848/25
11-7849/26
11-7850/27
11-7851/28
11-7852/29
11-7853/30
11-7854/31
11-7855/32
11-7856/33
11-7857/34
11-7858/35
11-7859/36
11-7860/37
11-7861/38
11-7862/39
11-7863/40
11-7864/41
11-7865/42
11-7866/43
11-7867/44
11-7868/45
11-7869/46
11-7870/47
11-7871/48
11-7872/49
11-7873/50
11-7874/51
11-7875/52
11-7876/53
11-7877/54
11-7878/55
11-7879/56
11-7880/57
11-7881/58
11-7882/59
11-7883/60
11-7884/61
11-7885/62
11-7886/63
11-7887/64
11-7888/65
11-7889/66
11-7890/67
11-7891/68
11-7892/69
11-7893/70
11-7894/71
11-7895/72
11-7896/73
11-7897/74
11-7898/75
11-7899/76
11-7900/77
11-7901/78
11-7902/79
11-7903/80
11-7904/81
11-7905/82
11-7906/83
11-7907/84
11-7908/85
11-7909/86
11-7910/87
11-7911/88
11-7912/89
11-7913/90
11-7914/91
11-7915/92
11-7916/93
11-7917/94
11-7918/95
11-7919/96
11-7920/97
11-7921/98
11-7922/99
11-7923/100
11-7924/101
11-7925/102
11-7926/103
11-7927/104
11-7928/105
11-7929/106
11-7930/107
11-7931/108
11-7932/109
11-7933/110
11-7934/111
11-7935/112
11-7936/113
11-7937/114
11-7938/115
11-7939/116
11-7940/117
11-7941/118
11-7942/119
11-7943/120
11-7944/121
11-7945/122
11-7946/123
11-7947/124
11-7948/125
11-7949/126
11-7950/127
11-7951/128
11-7952/129
11-7953/130
11-7954/131
11-7955/132
11-7956/133
11-7957/134
11-7958/135
11-7959/136
11-7960/137
11-7961/138
11-7962/139
11-7963/140
11-7964/141
11-7965/142
11-7966/143
11-7967/144
11-7968/145
11-7969/146
11-7970/147
11-7971/148
11-7972/149
11-7973/150
11-7974/151
11-7975/152
11-7976/153
11-7977/154
11-7978/155
11-7979/156
11-7980/157
11-7981/158
11-7982/159
11-7983/160
11-7984/161
11-7985/162
11-7986/163
11-7987/164
11-7988/165
11-7989/166
11-7990/167
11-7991/168
11-7992/169
11-7993/170
11-7994/171
11-7995/172
11-7996/173
11-7997/174
11-7998/175
11-7999/176
11-8000/177
11-8001/178
11-8002/179
11-8003/180
11-8004/181
11-8005/182
11-8006/183
11-8007/184
11-8008/185
11-8009/186
11-8010/187
11-8011/188
11-8012/189
11-8013/190
11-8014/191
11-8015/192
11-8016/193
11-8017/194
11-8018/195
11-8019/196
11-8020/197
11-8021/198
11-8022/199
11-8023/200
11-8024/201
11-8025/202
11-8026/203
11-8027/204
11-8028/205
11-8029/206
11-8030/207
11-8031/208
11-8032/209
11-8033/210
11-8034/211
11-8035/212
11-8036/213
11-8037/214
11-8038/215
11-8039/216
11-8040/217
11-8041/218
11-8042/219
11-8043/220
11-8044/221
11-8045/222
11-8046/223
11-8047/224
11-8048/225
11-8049/226
11-8050/227
11-8051/228
11-8052/229
11-8053/230
11-8054/231
11-8055/232
11-8056/233
11-8057/234
11-8058/235
11-8059/236
11-8060/237
11-8061/238
11-8062/239
11-8063/240
11-8064/241
11-8065/242
11-8066/243
11-8067/244
11-8068/245
11-8069/246
11-8070/247
11-8071/248
11-8072/249
11-8073/250
11-8074/251
11-8075/252
11-8076/253
11-8077/254
11-8078/255
11-8079/256
11-8080/257
11-8081/258
11-8082/259
11-8083/260
11-8084/261
11-8085/262
11-8086/263
11-8087/264
11-8088/265
11-8089/266
11-8090/267
11-8091/268
11-8092/269
11-8093/270
11-8094/271
11-8095/272
11-8096/273
11-8097/274
11-8098/275
11-8099/276
11-8100/277
11-8101/278
11-8102/279
11-8103/280
11-8104/281
11-8105/282
11-8106/283
11-8107/284
11-8108/285
11-8109/286
11-8110/287
11-8111/288
11-8112/289
11-8113/290
11-8114/291
11-8115/292
11-8116/293
11-8117/294
11-8118/295
11-8119/296
11-8120/297
11-8121/298
11-8122/299
11-8123/300
11-8124/301
11-8125/302
11-8126/303
11-8127/304
11-8128/305
11-8129/306
11-8130/307
11-8131/308
11-8132/309
11-8133/310
11-8134/311
11-8135/312
11-8136/313
11-8137/314
11-8138/315
11-8139/316
11-8140/317
11-8141/318
11-8142/319
11-8143/320
11-8144/321
11-8145/322
11-8146/323
11-8147/324
11-8148/325
11-8149/326
11-8150/327
11-8151/328
11-8152/329
11-8153/330
11-8154/331
11-8155/332
11-8156/333
11-8157/334
11-8158/335
11-8159/336
11-8160/337
11-8161/338
11-8162/339
11-8163/340
11-8164/341
11-8165/342
11-8166/343
11-8167/344
11-8168/345
11-8169/346
11-8170/347
11-8171/348
11-8172/349
11-8173/350
11-8174/351
11-8175/352
11-8176/353
11-8177/354
11-8178/355
11-8179/356
11-8180/357
11-8181/358
11-8182/359
11-8183/360
11-8184/361
11-8185/362
11-8186/363
11-8187/364
11-8188/365
11-8189/366
11-8190/367
11-8191/368
11-8192/369
11-8193/370
11-8194/371
11-8195/372
11-8196/373
11-8197/374
11-8198/375
11-8199/376
11-8200/377
11-8201/378
11-8202/379
11-8203/380
11-8204/381
11-8205/382
11-8206/383
11-8207/384
11-8208/385
11-8209/386
11-8210/387
11-8211/388
11-8212/389
11-8213/390
11-8214/391
11-8215/392
11-8216/393
11-8217/394
11-8218/395
11-8219/396
11-8220/397
11-8221/398
11-8222/399
11-8223/400
11-8224/401
11-8225/402
11-8226/403
11-8227/404
11-8228/405
11-8229/406
11-8230/407
11-8231/408
11-8232/409
11-8233/410
11-8234/411
11-8235/412
11-8236/413
11-8237/414
11-8238/415
11-8239/416
11-8240/417
11-8241/418
11-8242/419
11-8243/420
11-8244/421
11-8245/422
11-8246/423
11-8247/424
11-8248/425
11-8249/426
11-8250/427
11-8251/428
11-8252/429
11-8253/430
11-8254/431
11-8255/432
11-8256/433
11-8257/434
11-8258/435
11-8259/436
11-8260/437
11-8261/438
11-8262/439
11-8263/440
11-8264/441
11-8265/442
11-8266/443
11-8267/444
11-8268/445
11-8269/446
11-8270/447
11-8271/448
11-8272/449
11-8273/450
11-8274/451
11-8275/452
11-8276/453
11-8277/454
11-8278/455
11-8279/456
11-8280/457
11-8281/458
11-8282/459
11-8283/460
11-8284/461
11-8285/462
11-8286/463
11-8287/464
11-8288/465
11-8289/466
11-8290/467
11-8291/468
11-8292/469
11-8293/470
11-8294/471
11-8295/472
11-8296/473
11-8297/474
11-8298/475
11-8299/476
11-8300/477
11-8301/478
11-8302/479
11-8303/480
11-8304/481
11-8305/482
11-8306/483
11-8307/484
11-8308/485
11-8309/486
11-8310/487
11-8311/488
11-8312/489
11-8313/490
11-8314/491
11-8315/492
11-8316/493
11-8317/494
11-8318/495
11-8319/496
11-8320/497
11-8321/498
11-8322/499
11-8323/500
11-8324/501
11-8325/502
11-8326/503
11-8327/504
11-8328/505
11-8329/506
11-8330/507
11-8331/508
11-8332/509
11-8333/510
11-8334/511
11-8335/512
11-8336/513
11-8337/514
11-8338/515
11-8339/516
11-8340/517
11-8341/518
11-8342/519
11-8343/520
11-8344/521
11-8345/522
11-8346/523
11-8347/524
11-8348/525
11-8349/526
11-8350/527
11-8351/528
11-8352/529
11-8353/530
11-8354/531
11-8355/532
11-8356/533
11-8357/534
11-8358/535
11-8359/536
11-8360/537
11-8361/538
11-8362/539
11-8363/540
11-8364/541
11-8365/542
11-8366/543
11-8367/544
11-8368/545
11-8369/546
11-8370/547
11-8371/548
11-8372/549
11-8373/550
11-8374/551
11-8375/552
11-8376/553
11-8377/554
11-8378/555
11-8379/556
11-8380/557
11-8381/558
11-8382/559
11-8383/560
11-8384/561
11-8385/562
11-8386/563
11-8387/564
11-8388/565
11-8389/566
11-8390/567
11-8391/568
11-8392/569
11-8393/570
11-8394/571
11-8395/572
11-8396/573
11-8397/574
11-8398/575
11-8399/576
11-8400/577
11-8401/578
11-8402/579
11-8403/580
11-8404/581
11-8405/582
11-8406/583
11-8407/584
11-8408/585
11-8409/586
11-8410/587
11-8411/588
11-8412/589
11-8413/590
11-8414/591
11-8415/592
11-8416/593
11-8417/594
11-8418/595
11-8419/596
11-8420/597
11-8421/598
11-8422/599
11-8423/600
11-8424/601
11-8425/602
11-8426/603
11-8427/604
11-8428/605
11-8429/606
11-8430/607
11-8431/608
11-8432/609
11-8433/610
11-8434/611
11-8435/612
11-8436/613
11-8437/614
11-8438/615
11-8439/616
11-8440/617
11-8441/618
11-8442/619
11-8443/620
11-8444/621
11-8445/622
11-8446/623
11-8447/624
11-8448/625
11-8449/626
11-8450/627
11-8451/628
11-8452/629
11-8453/630
11-8454/631
11-8455/632
11-8456/633
11-8457/634
11-8458/635
11-8459/636
11-8460/637
11-8461/638
11-8462/639
11-8463/640
11-8464/641
11-8465/642
11-8466/643
11-8467/644
11-8468/645
11-8469/646
11-8470/647
11-8471/648
11-8472/649
11-8473/650
11-8474/651
11-8475/652
11-8476/653
11-8477/654
11-8478/655
11-8479/656
11-8480/657
11-8481/658
11-8482/659
11-8483/660
11-8484/661
11-8485/662
11-8486/663
11-8487/664
11-8488/665
11-8489/666
11-8490/667
11-8491/668
11-8492/669
11-8493/670
11-8494/671
11-8495/672
11-8496/673
11-8497/674
11-8498/675
11-8499/676
11-8500/677
11-8501/678
11-8502/679
11-8503/680
11-8504/681
11-8505/682
11-8506/683
11-8507/684
11-8508/685
11-8509/686
11-8510/687
11-8511/688
11-8512/689
11-8513/690
11-8514/691
11-8515/692
11-8516/693
11-8517/694
11-8518/695
11-8519/696
11-8520/697
11-8521/698
11-8522/699
11-8523/700
11-8524/701
11-8525/702
11-8526/703
11-8527/704
11-8528/705
11-8529/706
11-8530/707
11-8531/708
11-8532/709
11-8533/710
11-8534/711
11-8535/712
11-8536/713
11-8537/714
11-8538/715
11-8539/716
11-8540/717
11-8541/718
11-8542/719
11-8543/720
11-8544/721
11-8545/722
11-8546/723
11-8547/724
11-8548/725
11-8549/726
11-8550/727
11-8551/728
11-8552/729
11-8553/730
11-8554/731
11-8555/732
11-8556/733
11-8557/734
11-8558/735
11-8559/736
11-8560/737
11-8561/738
11-8562/739
11-8563/740
11-8564/741
11-8565/742
11-8566/743
11-8567/744
11-8568/745
11-8569/746
11-8570/747
11-8571/748
11-8572/749
11-8573/750
11-8574/751
11-8575/752
11-8576/753
11-8577/754
11-8578/755
11-8579/756
11-8580/757
11-8581/758
11-8582/759
11-8583/760
11-8584/761
11-8585/762
11-8586/763
11-8587/764
11-8588/765
11-8589/766
11-8590/767
11-8591/768
11-8592/769
11-8593/770
11-8594/771
11-8595/772
11-8596/773
11-8597/774
11-8598/775
11-8599/776
11-8600/777
11-8601/778
11-8602/779
11-8603/780
11-8604/781
11-8605/782
11-8606/783
11-8607/784
11-8608/785
11-8609/786
11-8610/787
11-8611/788
11-8612/789
11-8613/790
11-8614/791
11-8615/792
11-8616/793
11-8617/794
11-8618/795
11-8619/796
11-8620/797
11-8621/798
11-8622/799
11-8623/800
11-8624/801
11-8625/802
11-8626/803
11-8627/804
11-8628/805
11-8629/806
11-8630/807
11-8631/808
11-8632/809
11-8633/810
11-8634/811
11-8635/812
11-8636/813
11-8637/814
11-8638/815
11-8639/816
11-8640/817
11-8641/818
11-8642/819
11-8643/820
11-8644/821
11-8645/822
11-8646/823
11-8647/824
11-8648/825
11-8649/826
11-8650/827
11-8651/828
11-8652/829
11-8653/830
11-8654/831
11-8655/832
11-8656/833
11-8657/834
11-8658/835
11-8659/836
11-8660/837
11-8661/838
11-8662/839
11-8663/840
11-8664/841
11-8665/842
11-8666/843
11-8667/844
11-8668/845
11-8669/846
11-8670/847
11-8671/848
11-8672/849
11-8673/850
11-8674/851
11-8675/852
11-8676/853
11-8677/854
11-8678/855
11-8679/856
11-8680/857
11-8681/858
11-8682/859
11-8683/860
11-8684/861
11-8685/862
11-8686/863
11-8687/864
11-8688/865
11-8689/866
11-8690/867
11-8691/868
11-8692/869
11-8693/870
11-8694/871
11-8695/872
11-8696/873
11-8697/874
11-8698/875
11-8699/876
11-8700/877
11-8701/878
11-8702/879
11-8703/880
11-8704/881
11-8705/882
11-8706/883
11-8707/884
11-8708/885
11-8709/886
11-8710/887
11-8711/888
11-8712/889
11-8713/890
11-8714/891
11-8715/892
11-8716/893
11-8717/894
11-8718/895
11-8719/896
11-8720/897
11-8721/898
11-8722/899
11-8723/900
11-8724/901
11-8725/902
11-8726/903
11-8727/904
11-8728/905
11-8729/906
11-8730/907
11-8731/908
11-8732/909
11-8733/910
11-8734/911
11-8735/912
11-8736/913
11-8737/914
11-8738/915
11-8739/916
11-8740/917
11-8741/918
11-8742/919
11-8743/920
11-8744/921
11-8745/922
11-8746/923
11-8747/924
11-8748/925
11-8749/926
11