

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

**1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА**  
Vancomycin 50 mg/ml, прашок за раствор за инфузија или за перорален раствор

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ НА АКТИВНАТА СУПСТАНЦИЈА И НА ЕКСЦИПИЕНТИТЕ

Една вијала содржи 512.5 mg ванкомицин хидрохлорид (со ефект на најмалку 1.050 IU на милиграм супстанца, пресметано на база на безводна супстанца), еквивалентен на 500 mg ванкомицин.

Една вијала содржи 1025 mg ванкомицин хидрохлорид (со ефект на најмалку 1.050 IU на милиграм супстанца, пресметано на база на безводна супстанца), еквивалентен на 1000 mg ванкомицин.

За целата листа на ексципиенти, види дел 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Прашок за раствор за инфузија или за перорален раствор.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

##### Перорална употреба.

Перорален раствор на ванкомицин се употребува за третман на одредени интестинални инфламации:

- псеудомембранозен ентероколитис (предизвикан од употребата на антибиотици во тек на инфекција од *Clostridium difficile*);
- стафилококен ентероколитис

Ванкомицинот даден парентерално кај овие заболувања не е ефикасен.

##### Интравенска инфузија:

Парентералната употреба мора да се ограничи на тешки инфекции предизвикани од патогени микроорганизми кои се резистентни на други антибиотици или на пациенти алергични на беталактамски антибиотици.

- ендокардитис
- коскени инфекции (остеитис, остеомиелитис) и инфекции на зглобовите
- пнеумонија
- септикемија, сепса
- инфекции на меките ткива
- за периоперативна профилакса во кардиоваскуларната и ортопедската хирургија, ако кај болниот постои ризик од инфекција со грам-позитивни бактерии.

##### Антибактериски спектар

Генерално Ванкомицин е ефикасен против следните бактерии:



Аеробни и анаеробни грам позитивни бактерии, како што се *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и други коагулаза негативни стафилококи, *Streptococcus pneumoniae*, тип А, В, С, D, Е, F, G стрептококи, вклучувајќи *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*, *Corynebacteria*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridia*, особено *C.difficile* и одредени видови на *Bacillus*.

Следните бактерии се секогаш или често резистентни:

Речиси сите грам негативни бактерии (пр. *Enterobacteriaceae*), микобактерии, *Bacteroides* и габички.

Загрижувачки е фактот што во многу земји се гледа пораст на резистентноста, особено кај *Enterococcus faecium*. Можна е делумна вкрстена резистенција на теикопланин.

#### 4.2 Дозирање и начин на употреба

Еднократна и секојдневна администрација.

Доколку не е поинаку препишано, препорачуваме дозирање на следниот начин:

##### Интравенска инфузија

Пациенти со нормална ренална функција

- Деца над 12 години и возрасни

Вообичаена доза за интравенска инфузија е 500 mg на секои 6 часа или 1g на секои 12 часа.

- Постари пациенти

Природното намалување на брзината на гломеруларната филтрација во напредната старосна возраст може да доведе до зголемени серумски концентрации на ванкомицин, доколку не се прилагоди дозата (види “таблица на дозирање во случај на оштетена функција на бубрезите”).

- Деца до 12 години

Вообичаена доза за интравенска инфузија е 40 mg/kg телесна тежина, обично поделена во четири еднократни дози, односно 10 mg/kg телесна тежина на секои шест часа.

- Доенчиња и новороденчиња

Дозата може да се намали зависно од возраста на доенчето. Се препорачува почетна доза од 15 mg/kg телесна тежина и доза на одржување од 10 mg/kg телесна тежина на секои 12 часа во тек на првата недела од животот и на секои осум часа за возраст од еден месец.

Можно е да се јави потреба од контрола на серумските концентрации.

##### Периоперативна профилакса

Препорачани дози:

За возрасни се препорачува 1g ванкомицин i.v. пред операција (вовед во анестезија) и една или повеќе дози од 1g ванкомицин i.v. постоперативно, зависно од видот и траењето на операцијата.

За деца се дава 20mg ванкомицин на килограм телесна тежина i.v. во истиот временски распоред.

##### Пациенти со оштетена ренална функција



Дозата мора да се прилагоди на брзината на елиминација. Одредувањето на серумските концентрации на ванкомицин е корисно кај овие пациенти особено кај тешко болните пациенти, со променлива функција на бубрезите.

Следната таблица може да се користи за поголемиот дел пациенти со оштетена функција на бубрезите. Клиренсот на креатинин може да се измери или процени. Вкупната дневна доза на ванкомицин (во милиграми) изнесува околу 15 пати од гломеруларниот филтрационен индекс во ml/min. Почетната доза мора да биде најмалку 15 mg/kg телесна тежина.

Табела на дозирање за возрасни со оштетена функција на бубрезите (според Moellering и соработниците, Ann.Intern.Med. 1981; 94:343)

Креатинин клиренс (ml/min)	Дози на ванкомицин (процент од почетната доза)
Повеќе од 100	100
90	90
80	80
70	70
60	60
50	50
40	40
30	30
20	20
10	10

Табелата не важи за пациенти со анурија (скоро непостоечка функција на бубрезите). Во тие случаи се дава доза од 15mg/kg телесна тежина како би се постигнале тераписки концентрации во серумот. Дозата на одржување изнесува 1,9mg/kg телесна тежина /24 часа. Кај постари пациенти со тешко оштетување на бубрезите може да се применува доза на одржување од 250 до 1000mg во временски интервали од неколку дена наместо секојдневни дози, бидејќи така е поедноставно.

#### Хемодијализа

Кај болни без бубрежна функција, кои редовно одат на хемодијализа, може да се применат следните дози:

- доза на заситување: 1000 mg
- доза на одржување: 1000 mg на секои 7 - 10 дена

Доколку за хемодијализа се користи полисулфонска мембрана ("високопроточна хемодијализа"), полуживотот на ванкомицин е скратен. Кај пациентите кои се на редовна хемодијализа може да се примени додатна доза на одржување. Ако е познато само нивото на серумскиот креатинин, клиренсот на креатининот може да се процени со помош на следната формула:



Мажи :

$$Cl_{Cr} = \frac{\text{Телесна тежина (kg)} \times (140 - \text{возраст во години})}{72 \times \text{серумска концентрација на креатинин (mg/100 ml)}}$$

Или :

$$Cl_{Cr} = \frac{\text{Телесна тежина (kg)} \times (140 - \text{возраст во години})}{0.814 \times \text{серумска концентрација на креатинин (}\mu\text{mol/l)}}$$

Жени:  $Cl_{Cr}$  кај жени: 0,85 x вредноста за мажи

Нивото на серумскиот креатинин одговара на оној кај стабилна функција на бубрезите. Кај следната група на пациенти, проценетата вредност воглавном е над вистинската вредност на креатинин клиренсот:

- болни со намалена функција на бубрезите (пр. шок, срцев застој или олигурија),
- пациенти со прекумерна телесна тежина или пациенти со оштетен црн дроб,
- едем или асцит;
- кај слаби, неухранети или неподвижни пациенти

Креатинин клиренсот мора да се мери секогаш кога е можно.

#### **Само перорална употреба**

Кај возрасни пациенти со ентероколитис обично се дава 500 mg до 2 g ванкомицин на ден поделен во три до четири дози.

Кај деца се дава 40 mg/kg телесна тежина на ден, поделен во три до четири дози. Максималната дневна доза од 2 g ванкомицин на ден, не смее да се пречекори.

#### **Начин на употреба**

##### **Перорална употреба**

Содржината на едно шишенце од 500 mg/1000mg се раствара во 30 ml/60ml вода и се дава на пациентот да пие дел по дел или се дава со помош на сонда. На вака подготвениот раствор може да се додаде средство за подобрување на вкусот.

##### **Интревенска инфузија**

Кај парентерална употреба, ванкомицин се дава само со спора интравенска инфузија (брзината да не е поголема од 10 mg/min, а еднократната доза помала од 600 mg во тек на најмалку 60 минути) во соодветно разредување (најмалку 25 ml на 125 mg или најмалку 50 ml на 250 mg или најмалку 100 ml на 500 mg или најмалку 200 ml на 1000 mg).

Кај пациенти кај кои мора да се ограничи внесот на течности, може да се даде раствор од 500 mg/50 ml или најмалку 1g/100 ml. Ризикот од појава на симптоми предизвикани од инфузијата може да биде зголемен при вака зголемени концентрации.

Припрема на растворот:



Пред употреба прашокот се раствара во вода за инјекции. Растворот мора додатно да се раствори во согласност со следните упатства.

Припремениот раствор додатно се разредува со компатибилен раствор за инфузија. Концентрацијата на ванкомицин не смее да биде поголема од 2.5-5.0 mg/ml раствор за инфузија.

Содржината на едно шишенце со 500 mg ванкомицин се раствара во 10 ml вода за инјекции и додатно се разредува до 100-200 ml со друг раствор за инфузија.

Содржината на едно шишенце со 1000 mg ванкомицин се раствара во 20 ml вода за инјекции и додатно се разредува до 200-400 ml со друг раствор за инфузија.

### **Времетраење на третманот**

Времетраењето на третманот зависи од тежината на инфекцијата, како и од клиничкиот и бактериолошкиот тек.

За лечење на ентероколитис, ванкомицин мора да се применува перорално во тек на 7-10 дена.

### **4.3 Контраиндикации**

Ванкомицин не смее да се употребува во случај на докажана хиперсензитивност на активната супстанца.

Во случај на акутна анурија или веќе постоечко оштетување на кохлеарниот апарат, инфузијата со ванкомицин е применлива само ако за тоа постои витална индикација.

### **4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот**

#### Предупредување:

Потенцијално фатален псевдомембранозен колитис треба да се земе во предвид во случај на појава на перзистентна дијареа.

Во таков случај, зависно од индикациите, треба да се земе во предвид прекин на терапијата со Vancosucin и веднаш да се воведо соодветно лечење (пр. примена на посебни антибиотици/хемотерапевтски средства со докажана клиничка ефикасност).

Не смеат да се земаат лекови кои ја инхибираат перисталтиката на цревата.

#### Други предупредувања:

Терапевтските нивоа во крвта мора да бидат помеѓу 30 и 40 mg/l, еден час по комплетна инфузија, а најниското ниво помеѓу 5 и 10 mg/l. Ако терапијата трае подолго време, потребна е редовна контрола на крвната слика, особено кај пациенти со оштетена ренална функција или потешкотии со слухот, како и во случај на истовремена примена на ванкомицин со ототоксични или нефротоксични супстанции.

Кај болни со оштетена функција на бубрезите, терапијата мора внимателно да се мониторира. Ако терапијата со ванкомицин трае подолг период или е во комбинација со лекови кои доведуваат до неутропенија, потребна е редовна контрола на крвната слика.



#### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции**

##### **Внимание:**

Клинички значајни серумски концентрации може да се јават кај пациенти со инфламаторна интестинална инфекција, после перорална апликација на ванкомицин, посебно ако истовремено постои оштетување на функцијата на бубрезите. Во тој случај може на настанат интеракции на ист начин како и после интравенска инфузија.

##### **Ванкомицин / други потенцијално нефротоксични или ототоксични лекови**

Ототоксичноста и/или нефротоксичноста може да се зголемат со истовремена или консекутивна употреба на ванкомицин и други потенцијално ототоксични или нефротоксични лекови. Потребен е постојан надзор на пациентот, особено кај истовремена употреба на аминокликозиди. Во таков случај, максималната доза на ванкомицин мора да се ограничи на 500 mg на секои 8 часа.

##### **Ванкомицин/ анестетици**

Забележано е дека инциденцата на потенцијалните несакани реакции поврзани со интравенска инфузија на ванкомицин ( хипотензија, црвенило на кожата, еритем, уртикарија и пруритис- види дел несакани ефекти), се зголемуваат кога ванкомицин се употребува истовремено со анестетици.

##### **Ванкомицин/ мускулни релаксанти**

Ако се употребува ванкомицин во тек или непосредно после операција, ефектот (неуромускулна блокада), на истовремено употребуваните мускулни релаксанти (пр. сукцинилхолин), може да биде потенциран и пролонгиран.

#### **4.6. Употреба за време на бременост и доење**

##### **Предупредување:**

Не постојат доволно податоци за безбедна употреба на VANCOMYCIN во тек на бременост и доење, поради што ванкомицин во периодот на бременост може да се употребува само после внимателна процена на односот корист-ризик. Испитувањата кај животни не покажале малформации предизвикани од ванкомицин.

VANCOMYCIN се излачува во мајчиното млеко, поради што во тек на доењето смее да се употребува само ако други антибиотици не се ефикасни.

Ванкомицино кај доенчињата може да предизвика пореметување на цревната флора со дијареа и микотична колонизација, како и можна сензибилизација.

Потребен е постојан надзор на терапијата кај болни со оштетена бубрежна функција.

#### **4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини**

Не се правени испитувања за влијанието на ванкомицино на способноста за возење и ракување со машини.



#### 4.8 Несакани дејства

Процентот на несаканите дејства обично се темели на следната поделба на зачестеност:

Многу често	Се јавуваат во повеќе од 1 на 10 пациенти кои го користат лекот
Често	Се јавуваат во помалку од 1 на 10, но во повеќе од 1 на 100 пациенти кои го користат лекот
Не чести	Се јавуваат во помалку од 1 на 100, но во повеќе од 1 на 1000 пациенти кои го користат лекот
Ретко	Се јавуваат во помалку од 1 на 1000, но во повеќе од 1 на 10.000 пациенти кои го користат лекот
Многу ретко	Се јавуваат во помалку од 1 на 10.000 пациенти кои го користат лекот или не е познато

#### Внимание

Клинички значајни серумски концентрации може да се најдат кај пациенти со воспалителна цревна инфекција после перорална употреба на ванкомицин, особено ако во исто време е оштетена функцијата на бубрезите. Ваквата несакана реакција може да се јави и после интравенска инфузија.

#### Реакции поврзани со интравенска инфузија ( исто така види “Реакции на пречувствителност”)

Анафилакоидни реакции, вклучувајќи хипотензија, диспнеа, уртикарија или јадеж може да се јават во тек или набрзо после брза инфузија на ванкомицин. Може да се јави и црвенило на кожата на горниот дел на телото (синдром на “црвен врат “ или “црвен човек“), болка во мускулите, градите или грбот. Таквите реакции најчесто сами по себе се повлекуваат во рок од 20 минути до неколку часа после прекинување на инфузијата.

Овие симптоми ретко се јавуваат доколку инфузијата се дава споро, па поради тоа мора да се внимава на разредувањето на ванкомициноот и на тоа дали инфузијата се применува во тек на доволно долг временски период. (види “дозирање на начин на употреба “). Ако се инјектира брзо на пр. во рок од неколку минути, може да настапи изразит пад на вредноста на артерискоит притисок, вклучувајќи шок, а помалку често и кардиак арест.

#### Ренални и уринарни пореметувања:

Често е забележано пореметување на функцијата на бубрезите, кое прванствено се препознава по зголемената концентрација на креатинин или уреа во серумот, а најчесто кај пациенти кои примале високи дози на ванкомицин или истовремено примале аминокликозиди или функцијата на бубрезите веќе им била оштетана. Воспаление на бубрезите ( интерстициски нефритис) и/или акутен застој на бубрезите многу ретко се забележани. Ваквите состојби најчесто се враќаат на нормала после прекинување на терапијата со ванкомицин. Меѓутоа, кај пациенти со веќе оштетена функција на бубрезите или кај пациенти кои истовремено примаат аминокликозиди, потребна е редовна контрола на функцијата на бубрезите и прилагодување на дозата на степенот на оштетување на бубрежната функција. Во



такви случаи индицирано е следење на серумската концентрација на ванкомицин во тек на лечењето.

#### Пореметување на слухот и оштетување на ушниот лабиринт

Помалку често било забележано преодно или трајно намалување на слухот. Пациентите со вакво пореметување примале многу високи дози на ванкомицин или заедно примале и други ототоксични лекови или веќе имале оштетена функција на увото или губиток на слухот. Кај тие пациенти потребна е редовна контрола на слухот.

Вртоглавица и тинитус се забележани не често.

#### Пореметување на крвниот и лимфниот систем

Реверзibilна неутропенија се јавува не често. Обично настанува една седмица или повеќе, после почетокот на терапијата и после инфузија на вкупна доза поголема од 25g ванкомицин.

Крвната слика обично се враќа на нормала по престанување на третманот со ванкомицин.

Реверзibilна агранулоцитоза многу ретко е забележана. Меѓутоа, причинско-последична поврзаност со терапијата со ванкомицин не е докажана. Бројот на леукоцити мора редовно да се контролира кај пациенти кои се на терапија со ванкомицин во тек на подолг временски период или истовремено примаат лекови кои може да предизвикаат неутропенија или агранулоцитоза.

Тромбоцитопенија како и еозинофилија исто така е помалку честа појава.

#### Порематување на имунолошкоит систем

Често се појавува егзантем и воспаление на слузницата, со или без пруритис. Јако солзење кое траело и до 10 часа, многу ретко било забележано при интревенска инфузија со ванкомицин.

Сериозни хиперсензитивни реакции со симптоми како што се медикаментозна треска, еозинофилија, треска и васкулитис, не често биле забележани.

Постои можност за сите степени на хиперсензитивност, вклучувајќи и шок.

Тешки анафилактоидни реакции во одредени околности бараат превземање на итни медицински мерки.

Тешки кожни симптоми со животни опасни општи реакции (како што се ексфолијативен дерматитис, Stevens-Johnson-ов синдром, Lyell-ов синдром) ретко биле забележани во тек на терапија со ванкомицин.

#### Гастроинтестинални пореметувања:

Наузеа е честа реакција. Псеудомембранозен колитис многу ретко било забележано кај пациенти кои примале интревенска инфузија на ванкомицин.

На можноста за појава на псеудомембранозен колитис мора да се помисли и итно да се лечи, особено доколку се појави тешка и упорна дијареа во тек на интревенска терапија со ванкомицин. (види дел 4.9 Предозирање – итни мерки).

#### Општи пореметувања и реакции на местото на апликација



Можна е појава на воспаление на вените, која може да се минимизира со примена на спора инфузија на разреден раствор (250-500 mg/100 ml) и менување на местото на инфузија. Случајно паравенско или интармускулно инјектирање предизвикува болка, надразнување на ткивата и некроза.

Неконтролирано земање на ванкомицин може да доведе до претеран раст на неосетливи бактерии и габички.

#### 4.9 Предозирање

Труења во права смосла на зборот не се познати. Високи серумски концентрации и ототоксични и нефротоксични ефекти може да настанат поради присутна комбинација на одредени ризик фактори (пр. тешко оштетена функција на бубрезите).

##### *a. Третман на предозирање*

Не е познат специфичен антидот. Висок ите серумски концентрации можат ефикасно да се намалат со хемодијализа со помош на полисулфонска мембрана како и со хемифилтрација или хемоперфузија со полисулфонски смоли. Секако во случај на предозирање неопходно е симптоматско лечење и истовремено одржување на функцијата на бубрезите.

##### *b. Итни мерки*

Тешка акутна хипертензивна реакција (пр., анафилакса):

Лечењето со VANCOMYCIN мора веднаш да се прекине и мора да се воведат итни мерки ( пр. антихистаминици, кортикостероиди, симпатомиметици и вештачко дишање, таму каде е потребно).

Псеудомембранозен колитис:

Завосно од индикациите, прекинот на терапијата со VANCOMYCIN мора да се разгледа и веднаш да се почне со соодветно лечење таму каде тоа е потребно (пр. употребена на посебни антибиотици/хемотерапевтски средства со докажана клиничка ефикасност). Не смеат да се употребуваат антиперисталтички средства.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

### Фармакотерапевтска група

VANCOMYCIN спаѓа во групата на гликопептидни антибактериски лекови.

АТС: J01XA01

### 5.1 Фармакодинамски својства

VANCOMYCIN е гликопептиден антибактериски лек изолиран од *Amycolatopsis orientalis*, порано познат како *Nocardia orientalis*. Хемиски се работи за гликопептид кој поврзува два хлорирани тирозина, 3 супституирани фенил глицина, глукоза, аминокиселина (ванкозамин), N-метил леуцин и амид аспарагинска киселина. Ванкомицилот делува бактерицидно на пролиферирачки микроби така што ја инхибира биосинтезата на клеточниот ѕид. Исто така ја оштетува пермеабилноста на клеточната мембрана на бактеријата и синтезата на РНК. Не постои вкрстена резистенција помеѓу ванкомицин и други антибиотици. Меѓутоа може да постои



делумна вкрстена резистенција, кај ентерококи, на пример, со гликопептидниот антибиотик теикопланин.

Ванкомицин има тесен спектар на делување. Генерално, грам-позитивни аеробни и нанаеробни патогени бактерии (со исклучок на *Bacteroides*), може да се сметаат за осетливи. (За бактериски спектар, види индикации). Понекогаш во тек на терапијата може да се развие секундарна резистенција (>0,1% до <1%). Во многу земји забележана е зголемена резистенција, пред се на бактреијата *Enterococcus faecium*. Ванкомицин не е ефикасен против грам-негативни бактерии, микиобактерии и габички.

#### Синергија

Комбинацијата на ванкомицин со аминогликозиди има синергистичко дејство на многу соеви на *Staphylococcus aureus*, не-ентерококални D стрептококи, ентерококи и стрептококи од групата Viridans. Комбинацијата на ванкомицин со цефалоспорини има синергистичко влијание на некои соеви на оксацилин-резистентен *Staphylococcus epidermidis* и делумно влијание на некои соеви на *Staphylococcus aureus*. Со оглед на тоа дека комбинацијата на ванкомицин со цефалоспорини може да даде антагонистички ефект на некои соеви на *Staphylococcus epidermidis*, а во комбинација со рифампицин на некои соеви на *Staphylococcus aureus*, се советува предходно тестирање на синергијата.

#### Одредување на осетливоста

Следните водичи важат кога се користи методот на сериско разредување: (DIN norm ref.: Supplement 1 za DIN 58940 dio 4, Јуни 1989)

MIC еднаков или помал од 4 mg/l

= патогени осетливи

MIC поголем од 4 mg/l и помал од 16 mg/l

= патогени умерено осетливи

MIC еднаков или поголем од 16 mg/l

= патогени резистентни

(Ref.: NCCLS, Doc. M7 - A3, Tab. 2, Vol. 13, No. 25, Dec. 1993)

Грам-позитивни патогени, со исклучок на бактеријата *Streptococcus pneumoniae*

MIC еднаков или помал од 4 mg/l

= патогени осетливи

MIC 8-16 mg/l

= патогени умерено осетливи

MIC поголем од 16 mg/l

= патогени резистентни

(Ref.: NCCLS, Doc. M7 - A3, Tab. 2a, Vol. 13, No. 25, Dec. 1993)

*Streptococcus pneumoniae*:

MIC еднаков или помал од 4 mg/l

= патогени осетливи

#### **5.2 Фармакокинетски својства**

Ванкомицин се апсорбира во сите ткива после и.в. употреба. Концентрациите во плевралната, перикардијалната, асцитната и синовијалната течност, како и во срецезиот мускул и срцевите залистоц, се слични на оние во плазмата. Информациите за концентрациите на ванкомицин во коските (спонгиоза, компакта), се доста варијабилни.

Волуменот на дистрибуција при "состојба на рамнотежа" даден е како 0,43 (до 0,9) l/kg. Ако не постои воспаление на мозочната овојница, само мали количини ванкомицин ја поминуваат крвно-мозочната бариера. 55% од ванкомициноот е врзан за протеините од плазмата. Се метаболизира само во минимално. Даден



парентерално, се елиминира скоро потполно како микробиолошки активна супстанца (околу 75 – 90% во рок од 24 часа) со гломеруларна филтрација преку бубрезите. Билајарната екскреција е занемарлива (помалку од 5% на доза). Полуживотот во серумот кај пациенти со нормална ренална функција изнесува околу 4–6 (5–11) часа, а кај деца 2,2 до 3 часа. Полуживотот на ванкомициноот може значително да се продолжи (до 7,5 дена, при оштетена ренална функција; во такви случаи индицирано е следење на концентрациите во плазмата во тек на терапијата поради ототоксичноста на ванкомициноот. Просечната концентрација во плазмата после и.в. инфузија на 1g ванкомицин во тек на 60 минути биле околу 63 mg/l на крај на инфузијата, околу 23 mg/l после два часа и околу 8 mg/l после 11 часа. Испитувањата спроведени од страна на Bueckh, Lode и соработниците (Antimicrob. Agents Chemother. 32 (1988): 92 - 95) покажале дека просечната концентрација во плазмата изнесува околу 32 mg/l на крај на инфузијата, околу 13 mg/l после еден час и околу 5,7 mg/l четири часа после и.в. инфузија на 500 mg ванкомицин во тек на 60 минути. Клиренсот на ванкомициноот од плазмата е во тесна корелација со брзината на гломеруларна филтрација. Вкупниот системски и ренален клиренс на ванкомицин може да биде намален кај постари пациенти. Испитувањата кај пациенти без бубрежна функција покажале многу нозок метаболен клиренс. Досега не се идентифицирани метаболити на ванкомицин, кај луѓе. Околу 60% од ванкомициноот даден интраперитонеално во тек на перитонеална дијализа, доспева во системската циркулација во рок од 6 часа. Нивото на серумската концентрација од околу 10 mg/l се постигнува после i.p. примена на доза од 30 mg/kg. Апсорпцијата на високо поларен ванкомицин после перорална употреба е минимална. Бидејќи се појавува во активна форма во фецесот после перорална администрација, ванкомицин е погодно хемотерапевдско средство за лечење на псеудомембранозен и стафилококен колитис. Повторувачка перорална администрација на ванкомицин често мерливи нивоа на серум кај пациенти со псеудомембранозен колитис ( $\geq 1\%$  -  $< 10\%$ ). VANCOMYCIN ја поминува плацентата и се излачува преку мајчиното млеко. Два часа после интравенска апликација на дози од 50 mg/kg кај бремените зајаци, на 13 ден од гестацијата, концентрацијата во плазмата кај бремените зајаци била 20.0, во феталната плазма 3,7, а во амнионската течност 12,5 единици/ml. Концентрацијата во млекото н амачка за време на лактација после и.м. примена на VANCOMYCIN изнесувала за една до две третини од концентрацијата во серумот на мајката.

### 5.3 Предклинички податоци за безбедноста

#### а. Акутна токсичност

LD50 изнесувала (на mg/kg телесна тежина):

	и.в.	и.п.	перорално
Глушец	489	-	>5000
Стаорец	319	2218	-
Куче	292	-	-
Замоче	-	737	-

Смртта кај стаорците и глвците од примена на летални дози на ванкомицин настапува непосредно после терапијата како последица на токсичното делување на



на централниот нервен систем, а кај кучиња неколку дена покасно како резултат на ренално дисфункција.

#### *б. Хронична токсичност*

Кај стаорците кои примале перорална доза помеѓу 375 и 3.000 mg/kg телесна тежина во тек на 35 дена, забележана е појава на ретикулоцитоза и лимфоцитопенија кај дози над 1.500 mg/kg, додека намалена тежина на слезинката и тимусот кај дози над 750 mg/kg телесна тежина, споредбено со контролната група. Кај сите дозни групи е забележано намалување на вкупните протеини, глукозата и холестеролот во серумот и хистолошки забележливо пореметување на епителот на слузницата на цекумот. Интравенска доза од 25 mg/kg кај кучиња и 50 mg/kg кај мајмуни, како и и.м. апликација на дози од mg/kg кај мачки, предизвикале само локална реакција на местото на инјектирањето. Дози над 50 mg/kg кај кучиња дадени и.в. и 350 mg/kg дадени и.п. кај стаорци докажано биле нефротоксични.

#### *в. Мутагеност и канцерогеност*

Мутагените ефекти на ванкомицин се испитувани само во лимитирани граници. Досегашните тестови се покажале негативни. Не се правени долгорочни тестирања на канцерогениот потенцијал кај животните.

#### *г. Репродуктивна токсичност*

Во студиите за тератогеност стаорците примале доза до 200 mg/kg телесна тежина, а зајациите до 120 mg/kg телесна тежина. Не се забележани тератогени ефекти. Не се правени испитувања кај животните, за примена на лекот во тек на перинаталниот и постнаталниот период за ефектот на плодоста.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 Листа на ексципиенти**

Нема.

### **6.2 Инкомпатибилност**

Растворот на ванкомицин има низок рН, кој може да доведе до хемиска или физичка нестабилност доколку се меша со други супстанции. Секој парентерален раствор пред употреба мора визуелно добро да се прегледа како би се исклучило присуство на преципитати и дисколорации. Заматеност била забележана кога растворот на ванкомицин се меша со следните супстанции во форма на раствор : аминофилин, барбитурати, бензил пеницилини, хлорамфеникол, хидроген сукцинат, хлортиазид натриум, дексаметазон-21-дихидроген фосфат-динатриум, хепарин-натриум, хидрокортизон-21-хидроген сукцинат, метицилин натриум, натриум хидроген карбонат, нитрофурантоин натриум, новобиоцин натриум, фенитоин натриум, сулфадиазин натриум, сулфафуразол диетаноламин.

Компатибилност со интравенски течности



0,4% раствор на ванкомицин физички и хемиски е компатибилен со следните раствори:

- 5% раствор на глукоза
- 5% раствор на глукоза со 0,9% раствор на натриум хлорид
- Ringer-ов раствор со лактат
- 5% раствор на глукоза во Ringer-ов раствор со лактат
- физиолошки раствор
- Ringer-ов раствор со ацетат

*Растворите на ванкомицин по правило мора да се администрираат одвоено, освен ако не е докажана хемиско-физичката подносливост со другите инфузиони раствори.*

#### Комбинирана терапија

Во случај на комбинирана терапија, ванкомицилот и другите антибиотици/хемотерапевтски средства мора да се применуваат одвоено.

#### **6.3 Рок на траење**

3 години

#### Рок на траење после реконституција:

Перорална употреба :

Докажано е дека припремениот раствор со вода за инјекции, хемиски и физички е стабилен до 48 часа, на температура до 25°C.

Парентерална употреба:

Докажано е дека припремениот раствор (во 0,9% раствор на натриум хлорид или 5% раствор на глукоза) хемиски и физички е стабилен 48 часа на температура од 2 – 8 °C (во фрижидер).

Од микробиолошка гледна точка, готовиот раствор за инфузија мора веднаш да се употреби. Ако не се употреби веднаш, корисникот ја превзема одговорноста за траење и условите на чување. Ако растворот не е припреман во строго контролирани и валидирани асептични услови, мора да се чува на температура од 2 – 8°C, но не во период подолг од 24 часа.

#### **6.4 Начин на чување**

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување заштитено од светло.

#### **6.5 Природа и содржина на пакувањето**

Вијала од прозирно стакло (стакло тип I)

Vancomycin 50 mg/ml, прашок за раствор за инфузија или за перорален раствор

Пакување 10 вијали во кутија.



**6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадни материјали**  
Нема посебни барања.

**7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**

**Производител**  
Lyomark Pharma GmbH  
Keltenring 17 82041 Oberhaching Germany

**Носител на одобрението за ставање на лек во промет**

**ЗЕГИН ДОО, Скопје**  
ул. Народен Фронт бр.5/3-1  
1000 Скопје Р. Македонија  
Тел 02 3 115 600

**8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**  
Јули 2011



ПРЕДЛОГ СТИКЕР НА МАКЕДОНСКИ ЈАЗИК

**ВАНКОМИЦИН Лњомарк / Vancomycin Lyomark**  
**Vancomycin hydrochloride**

Прашок за раствор за инфузија или за перорална употреба, 50 mg/ml

Една вијала содржи 512.5 mg ванкомицин хидрохлорид, еквивалентен на **500mg ванкомицин**. Екципиенти: нема.

**Употреба:** За интравенска и перорална употреба. Според упатство за употреба.

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување заштитено од светлина.

Лекот се чува на места достапни за деца!

Серискиот број, датумот на производство и рокот на траење се втиснати на амбалажата

Пакување: 10 вијали/кутија

Рег.реш.бр.

Начин на издавање: Лекот може да се применува само во здравствена организација (3)

**Производител:** Lyomark Pharma GmbH Keltengring 17 82041 Oberhaching Germany

**Носител на одобрение за пуштање во промет :**

**ЗЕГИН ДОО, Скопје**

Ул. "Народен Фронт" бр.5/3-1 Скопје Р. Македонија

Тел.:3 115-600

Цена :



**ВАНКОМИЦИН Лиомарк / Vancomycin Lyomark**  
**Vancomycin hydrochloride**

Прашок за раствор за инфузија или за перорална употреба, 50 mg/ml

Една вијала содржи 1025 mg ванкомицин хидрохлорид, еквивалентен на **1000mg ванкомицин**. Експциенти: нема.

**Употреба:** За интравенска и перорална употреба. Според упатство за употреба.

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување заштитено од светлина.  
Лекот се чува на места достапни за деца!

Серискиот број, датумот на производство и рокот на траење се втиснати на амбалажата  
Пакување: 10 вијали/кутија

Рег.реш.бр.

Начин на издавање: Лекот може да се применува само во здравствена организација (З)

**Производител:** Lyomark Pharma GmbH Keltenring 17 82041 Oberhaching Germany

**Носител на одобрение за пуштање во промет :**

**ЗЕГИН ДОО, Скопје**

Ул. "Народен Фронт" бр.5/3-1 Скопје Р. Македонија

Тел.:3 115-600

Цена :

