

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Vankomicin Pfizer 500 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje

Vankomicin Pfizer 1000 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vankomicin Pfizer 500 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje vankomicinijev klorid v količini, ki ustreza 500 mg (500 000 i.e.) vankomicina.

Vankomicin Pfizer 1000 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje vankomicinijev klorid v količini, ki ustreza 1000 mg (1 000 000 i.e.) vankomicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
porozna pogača bele do smetanaste barve

Po rekonstituciji ima dobljena raztopina vrednost pH približno 3.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### Intravenska uporaba

Vankomicin je indiciran za vse starostne skupine za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1):

- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv
- okužbe kosti in sklepov
- zunajbolnišnična pljučnica
- bolnišnična pljučnica, tudi ventilatorska pljučnica
- infekcijski endokarditis.

Vankomicin se prav tako uporablja za vse starostne skupine za preprečevanje okužb pri bolnikih, za katere obstaja velika nevarnost nastanka bakterijskega endokarditisa med večjimi kirurškimi posegi.

Upoštevati je treba vse uradne smernice glede pravilne rabe protibakterijskih sredstev.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Kjer je primerno, vankomicin uporabljamo v kombinaciji z drugimi antibiotiki.

### *Intravenska uporaba*

Prvi odmerek mora temeljiti na skupni telesni masi. Naslednje odmerke je treba prilagoditi glede na koncentracije v serumu, da dosežemo tarčno terapevtsko koncentracijo. Pri nadaljnjih odmerkih in določanju intervalov med odmerki je treba upoštevati ledvično funkcijo.

### *Odrasli in otroci, starejši od 12 let*

Priporočeni odmerek je 15 do 20 mg/kg telesne mase na vsakih 8 do 12 ur (ne smemo preseči 2 g na odmerek).

Pri hudo bolnih bolnikih je lahko začetni odmerek od 25 do 30 mg/kg telesne mase, da hitreje dosežemo tarčno koncentracijo vankomicina v serumu.

### *Dojenčki in otroci, stari od enega meseca do 12 let*

Priporočeni odmerek je 10 do 15 mg/kg telesne mase na vsakih 6 ur (glejte poglavje 4.4).

### *Novorojenčki (od rojstva do starosti 27 dni) in nedonošenčki (od rojstva do pričakovanega roka rojstva plus 27 dni)*

Pri določanju odmerka za novorojenčke naj svetuje zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju novorojenčkov. Primer odmerjanja vankomicina pri novorojenčkih je prikazan v spodnji preglednici: (glejte poglavje 4.4)

<b><u>PMS (tedni)</u></b>	<b><u>Odmerek (mg/kg)</u></b>	<b><u>Interval med odmerki (h)</u></b>
< 29	15	24
29-35	15	12
> 35	15	8

PMS: pomenstualna starost [(čas od prvega dne zadnje menstruacije do rojstva (gestacijska starost) plus čas po rojstvu (postnatalna starost)].

### Perioperativno preprečevanje bakterijskega endokarditisa za vse starostne skupine

Priporočeni začetni odmerek je 15 mg/kg pred začetkom anestezije. Od trajanja operacije je odvisno, ali bo potreben še drugi odmerek vankomicina.

### *Trajanje zdravljenja*

Trajanje zdravljenja je prikazano v spodnji preglednici. V vsakem primeru je treba trajanje zdravljenja prilagoditi vrsti in resnosti okužbe in kliničnemu odzivu posameznika.

<b><u>Indikacija</u></b>	<b><u>Trajanje zdravljenja</u></b>
Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv - ne-nekrotizirajoče - nekrotizirajoče	7 do 14 dni 4 do 6 tednov*
Okužbe kosti in sklepov	4 do 6 tednov**
Zunajbolnišnična pljučnica	7 do 14 dni
Bolnišnična pljučnica, tudi ventilatorska pljučnica	7 do 14 dni
Infekcijski endokarditis	4 do 6 tednov***

\*Nadaljujte, dokler debridement ni več potreben, bolnik klinično napreduje ter je 48 do 72 ur brez vročine.

\*\* Pri okužbi umetnih sklepov je treba razmisliti o daljših ciklih peroralnega supresivnega zdravljenja z ustreznimi antibiotiki.

\*\*\*Trajanje zdravljenja in potreba po zdravljenju s kombinacijo zdravil temelji na vrsti zaklopk in povzročitelju okužbe.

### Posebne skupine

#### *Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih bo morda treba zmanjšati odmerke zdravila zaradi zmanjšane delovanja ledvic.

### *Bolniki z okvaro ledvic*

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic je bolj primerno določiti začetni odmerek in nato spremljati najnižje serumske koncentracije vankomicina kot pa slediti vnaprej določenemu odmerjanju. To je še posebej pomembno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in tistih, ki prejemajo nadomestno zdravljenje ledvične odpovedi, zaradi velikega števila spremenljivk, ki lahko vplivajo na raven vankomicina v telesu.

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ne smemo zmanjšati. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je primerneje podaljšati intervale med posameznimi odmerki kot aplicirati manjše dnevne odmerke.

Treba je ustrezno presoditi o hkratni uporabi zdravil, ki lahko zmanjšajo očistek vankomicina in/ali povečajo njegove neželene učinke (glejte poglavje 4.4).

Vankomicin se med intermitentno hemodializo slabo dializira. Toda z uporabo visoko pretočnih membran in kontinuiranega nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi povečamo očistek vankomicina, kar običajno zahteva nadomestne odmerke (v primeru intermitentne hemodialize običajno po opravljeni hemodializi).

### *Odrasli*

Pri odraslih bolnikih lahko odmerek prilagodimo glede na oceno hitrosti glomerulne filtracije (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) po naslednji formuli:

Moški:  $[masa\ (kg) \times 140 - starost\ (leta)] / 72 \times serumski\ kreatinin\ (mg/dl)$

Ženske:  $0,85 \times vrednost, izračunana\ po\ zgornji\ formuli.$

Priporočeni začetni odmerek za odrasle bolnike je 15 do 20 mg/kg, ki se ga pri bolnikih z očiščkom kreatinina med 20 in 49 ml/min lahko da na vsakih 24 ur. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina pod 20 ml/min) ali tistih na nadomestnem zdravljenju ledvične odpovedi sta pravi interval in velikost nadaljnjih odmerkov v veliki meri odvisna od načina nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi in morata temeljiti na najnižjih serumskih vrednostih vankomicina ter rezidualni ledvični funkciji (glejte poglavje 4.4). Od kliničnega stanja je odvisno, ali se bomo odločili počakati z naslednjim odmerkom, dokler ne izvemo vrednosti za vankomicin v serumu.

Pri hudo bolnih ljudeh z renalno insuficienco začetnega odmerka (25 do 30 mg/kg) ne smemo zmanjšati.

### *Pediatrična populacija*

Prilagoditev odmerka pri otrocih, starih 1 leto in več, lahko temelji na ocenjeni hitrosti glomerulne filtracije (eGFR) po revidirani Schwartzevi formuli:

$$eGFR\ (ml/min/1,73m^2) = (višina\ cm \times 0,413) / serumski\ kreatinin\ (mg/dl)$$

$$eGFR\ (ml/min/1,73m^2) = (višina\ cm \times 36,2 / serumski\ kreatinin\ (\mu mol/l))$$

Za novorojenčke in otroke, mlajše kot 1 leto, prosite za pomoč strokovnjaka, saj zanje ne moremo uporabiti Schwartzeve formule.

Orientacijske vrednosti za otroke so prikazane v spodnji preglednici in so izračunane po enakem sistemu kot za odrasle.

<b>GFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>i.v. odmerek</b>	<b>pogostnost</b>
50-30	15 mg/kg	na 12 ur
29-10	15 mg/kg	na 24 ur
< 10	10-15 mg/kg	ponovni odmerek je odvisen od ravni vankomicina*
intermitentna hemodializa		
peritonealna dializa		
kontinuirano nadomestno zdravljenje ledvične odpovedi	15 mg/kg	ponovni odmerek je odvisen od ravni vankomicina *

\*Časovni interval in količina nadaljnjih odmerkov sta odvisna predvsem od načina nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi in morata temeljiti na ravni vankomicina v serumu, izmerjeni pred odmerkom, ter od rezidualne funkcije ledvic. Glede na klinično stanje se lahko odločimo, da počakamo z naslednjim odmerkom, dokler ne dobimo rezultatov o koncentraciji vankomicina.

#### *Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter*

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter prilagoditev odmerkov ni potrebna.

#### *Nosečnice*

Pri nosečnicah bo za doseganje terapevtske koncentracije v serumu morda treba precej povečati odmerek (glejte poglavje 4.6).

#### *Bolniki s prekomerno telesno maso*

Pri bolnikih s prekomerno telesno maso je treba začetni odmerek prilagoditi posamezniku glede na skupno telesno maso, tako kot pri bolnikih z normalno telesno maso.

#### Spremljanje koncentracije vankomicina v serumu

Pogostnost spremljanja koncentracije zdravila (TDM, *therapeutic drug monitoring*) je treba prilagoditi posamezniku na podlagi kliničnega stanja in odziva na zdravljenje. Pri nekaterih hemodinamično nestabilnih bolnikih je lahko potrebno vsakodnevno vzorčenje, pri hemodinamično stabilnih bolnikih, ki se odzivajo na zdravljenje, pa lahko zadošča preverjanje vsaj enkrat na teden. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je treba preveriti koncentracijo vankomicina na 2. dan terapije neposredno pred naslednjim odmerkom.

Pri bolnikih na intermitentni hemodializi je treba raven vankomicina preveriti pred začetkom naslednje hemodialize.

Pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo, ki jemljejo vankomicin peroralno, moramo spremljati ravni vankomicina v serumu (glejte poglavje 4.4).

Najnižja terapevtska raven vankomicina v krvi je običajno 10-20 mg/l, odvisno od mesta okužbe in občutljivosti patogena. V kliničnih laboratorijih običajno priporočajo vrednosti 15-20 mg/l, da bi bolje zajeli občutljive patogene z vrednostjo MIK  $\geq$  1 mg/l (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri določevanju, kakšna velikost odmerka je pri posamezniku potrebna, da bi dosegli ustrezen AUC, lahko uporabimo metode na podlagi modeliranja. Tak pristop lahko uporabimo tako za izračun personaliziranega začetnega odmerka kot za nadaljnje prilagojene odmerke na podlagi rezultatov TDM (glejte poglavje 5.1).

#### Način uporabe

##### *Intravenska uporaba*

Intravensko vankomicin običajno uporabimo kot intermitentno infuzijo, zato priporočila za odmerjanje, opisana v tem poglavju za intravensko uporabo, ustrezajo tej vrsti uporabe.

Vankomicin dajemo kot počasno intravensko infuzijo, ki v žilo teče vsaj eno uro, oz. z največjo hitrostjo 10 mg/min (kar od tega traja dlje), in je primerno razredčena (vsaj 100 ml za 500 mg ali vsaj 200 ml za 1000 mg) (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z omejenim vnosom tekočin lahko dobijo raztopino 500 mg/50 ml ali 1000 mg/100 ml, čeprav je verjetnost za neželene učinke pri višjih koncentracijah večja.

Za informacije o pripravi raztopine glejte poglavje 6.6.

V nekaterih primerih, npr. pri bolnikih z nestabilnim očistkom vankomicina, lahko razmislimo o kontinuirani infuziji.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.4).

Vankomicina ne smemo vnesti intramuskularno, saj lahko pride do nekroze na mestu vnosa.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Preobčutljivostne reakcije

Hude in včasih usodne preobčutljivostne reakcije so mogoče (glejte poglavji 4.3 in 4.8). V primeru preobčutljivostnih reakcij moramo zdravljenje z vankomicinom takoj prekiniti in začeti ustrezne nujne ukrepe.

Če bolnik prejema vankomicin daljše časovno obdobje ali hkrati z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo nevtropenijo ali agranulocitozo, moramo v rednih intervalih spremljati število levkocitov. Vsi bolniki, ki prejemajo vankomicin, morajo redno hoditi na hematološke preiskave, analizo urina, ter preiskave jetrne in ledvične funkcije.

Pri bolnikih z alergijskimi reakcijami na teikoplanin moramo biti previdni pri uporabi vankomicina, saj lahko pride do navzkrižne preobčutljivosti, tudi do usodnega anafilaktičnega šoka.

#### Hudi kožni neželeni učinki (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*)

V povezavi z zdravljenjem z vankomicinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCARs), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN, *toxic epidermal necrolysis*), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP, *acute generalized exanthematous pustulosis*), ki so lahko življenjsko ogrožajoči ali smrtni (glejte poglavje 4.8). Večina teh reakcij se je pojavila v nekaj dneh in največ 8 tednih po začetku zdravljenja z vankomicinom.

Ko se bolnikom predpiše zdravilo, jim je treba svetovati glede znakov in simptomov ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z vankomicinom takoj prekiniti in razmisliti o drugi vrsti zdravljenja. Če je pri bolniku zaradi uporabe vankomicina prišlo do SCARs, zdravljenje z vankomicinom ni nikoli več dovoljeno.

#### Spekter protibakterijskega delovanja

Vankomicin ima spekter protibakterijskega delovanja omejen proti po Gramu pozitivnim bakterijam. Ni primeren za uporabo kot edino sredstvo za zdravljenje nekaterih vrst okužbe, razen če je patogen že dokumentiran in je znano, da je občutljiv oziroma obstaja velika verjetnost za to, da je vankomicin primeren za zdravljenje okužbe s tem patogenom.

Vankomicin moramo uporabljati razumno glede na njegov protibakterijski spekter delovanja, varnostni profil in primernost standardne protibakterijske terapije za zdravljenje posameznih bolnikov.

### Ototoksičnost

O ototoksičnosti, ki je lahko prehodna ali trajna (glejte poglavje 4.8), so poročali pri bolnikih s predhodno gluhostjo, ki so dobili velike intravenske odmerke ali so se hkrati zdravili z drugimi ototoksičnimi zdravili, kot so aminoglikozidi (glejte poglavje 4.5). Vankomicinu se moramo izogibati pri bolnikih s predhodno izgubo sluha. Pred gluhostjo lahko pride do tinitusa. Izkušnje z drugimi antibiotiki kažejo, da se lahko sluh še naprej slabša kljub prekinitvi terapije. Da bi zmanjšali nevarnost za oglušitev, je treba redno spremljati krvne vrednosti in preverjati slušno funkcijo.

Starejši so še posebej dovzetni za poškodbe sluha. Vestibularno in slušno funkcijo je treba pri starejših spremljati med zdravljenjem in po njem. Izogibati se moramo hkratni in zaporedni uporabi ototoksičnih snovi.

### Reakcije, povezane z infuzijo

Hitro odmerjanje bolusa (npr. v nekaj minutah) lahko povzroči izrazito hipotenzijo (vključno s šokom, in, redko, s srčnim zastojem), odzive, podobne histaminskemu, ter makulopapulozni ali eritematozni izpuščaj (»sindrom rdečega moža« ali »sindrom rdečega vratu«). Vankomicin je treba infundirati počasi v razredčeni raztopini (2,5 do 5,0 mg/ml) pri hitrosti največ 10 mg/min in najmanj 60 minut, da bi preprečili reakcije, povezane s hitro infuzijo. Te reakcije običajno takoj izginejo, če ustavite injiciranje.

Pogostnost reakcij, povezanih z infuzijo (hipotenzija, rdečina, eritem, koprivnica in srbečica), se poveča s hkratnim prejemom anestetikov (glejte poglavje 4.5). To lahko omilimo z infundiranjem vankomicina vsaj 60 minut pred anestezijo.

### Reakcije na mestu uporabe

Pri bolnikih, ki dobivajo vankomicin intravensko, pogosto pride do bolečin in tromboflebitisa, včasih do hudih. Pogostnost in resnost tromboflebitisa lahko minimiziramo s počasnim dajanjem zdravila v obliki razredčene raztopine (glejte poglavje 4.2) in z rednim menjavanjem mesta dajanja infuzije.

Učinkovitost in varnost vankomicina pri intratekalni, intralumbalni in intraventrikularni uporabi nista dokazani.

### Nefrotoksičnost

Pri bolnikih z ledvično insufienco, vključno z anurijo, je treba vankomicin uporabljati previdno, saj je verjetnost za razvoj toksičnih učinkov ob dolgotrajno visokih koncentracijah veliko večja. Tveganje za toksične učinke se znatno poveča ob visokih koncentracijah zdravila v krvi ali ob dolgotrajnem zdravljenju.

Pri zdravljenju z velikimi odmerki ali daljši čas, posebej pri bolnikih z insufienco ledvic ali z okvaro sluha, kot tudi pri tistih, ki sočasno prejemajo druge nefrotoksične ali toksične snovi, je treba redno spremljati vrednosti vankomicina v krvi (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

### Pediatrična populacija

Trenutna priporočila za intravensko uporabo pri pediatrični populaciji, posebej za otroke mlajše od 12 let, bi lahko pri precejšnjem številu otrok vodila v koncentracije vankomicina, ki so nižje od terapevtskih. Vendar pa primerna ocena o varnosti pri večjem odmerjanju še ni bila opravljena, zato odmerkov, večjih od 60 mg/kg/dan, ni mogoče splošno priporočiti.

Vankomicin je treba uporabljati še posebej previdno pri nedonošenčkih in dojenčkih, saj še nimajo povsem razvitih ledvic in obstaja verjetnost za zvišanje ravni vankomicina v serumu. Zato je pri takih otrocih treba skrbno spremljati koncentracijo vankomicina. Hkratna uporaba vankomicina in anestetikov pri otrocih lahko povzroči eritem in odzive, podobne histaminskemu. Podobno je hkratna uporaba nefrotoksičnih snovi, kot so aminoglikozidni antibiotiki, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID, npr. ibuprofen za zaprtje arterioznega duktusa) ali amfotericin B, povezana s povečanim tveganjem za nefrotoksičnost (glejte poglavje 4.5), zato je potrebno pogostejše spremljanje serumskih ravni vankomicina in ledvične funkcije.

#### Uporaba pri starejših

Naravno zmanjšanje glomerulne filtracije s starostjo lahko privede do dviga koncentracije vankomicina v serumu, če odmerka ne prilagodimo (glejte poglavje 4.2).

#### Interakcije zdravila z anestetiki

Depresija miokarda, povzročena z anestetiki, se lahko pri uporabi vankomicina okrepi. Med anestezijo mora biti odmerek močno razredčen in treba ga je dovajati počasi. Ves čas je treba skrbno spremljati delovanje srca. S spremembo položaja počakamo do konca infuzije, da omogočimo posturalno prilagoditev (glejte poglavje 4.5).

#### Pseudomembranski enterokolitis

V primeru dolgotrajne hude driske lahko pride do smrtno nevarnega pseudomembranskega enterokolitisa (glejte poglavje 4.8). Bolniku ne smemo dati zdravil proti driski.

#### Superokužba

Pri dolgotrajni uporabi vankomicina lahko pride do namnožitve organizmov, ki niso občutljivi na zdravilo. Nujno je skrbno spremljanje bolnika. Če med terapijo pride do superokužbe, je treba sprejeti ustrezne ukrepe.

#### Očesne bolezni

Vankomicina ni dovoljeno uporabljati v sprednjem očesnem prekatu ali intravitrealno, vključno s profilakso endoftalmitisa.

V posameznih primerih so po uporabi vankomicina v sprednjem očesnem prekatu ali po intravitrealni uporabi vankomicina med ali po operaciji sive mreže opazili hemoragični okluzivni vaskulitis mrežnice (HORV, *hemorrhagic occlusive retinal vasculitis*), vključno s trajno izgubo vida.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Sočasno aplikacijo vankomicina in anestetičnih učinkovin so povezali z eritemom, rdečico, podobno kot pri histaminskem odzivu, in anafilaktoidnimi reakcijami.

Obstajajo poročila, da se pogostnost dogodkov, povezanih z infuzijo, poveča ob sočasni aplikaciji anestetičnih učinkovin. Dogodke, povezane z infuzijo, je mogoče minimizirati z aplikacijo vankomicina v 60-minutni infuziji pred uvedbo anestezije.

Sočasna ali zaporedna uporaba vankomicina skupaj z drugimi potencialno ototoksičnimi, nevrotoksičnimi in/ali nefrotoksičnimi učinkovinami, zlasti gentamicinom, amfotericinom B, streptomycinom, neomicinom, kanamicinom, amikacinom, tobramicinom, viomicinom, bacitracinom, polimiksinom B, piperacilinom/tazobaktamom, kolistinom in cisplatinom, lahko poveča nefrotoksičnost in/ali ototoksičnost vankomicina, posledično je treba bolnika skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasni uporabi vankomicina in živčnomišičnih blokatorjev se poveča možnost za živčnomišično blokado.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

O varnosti uporabe vankomicina pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja, ki so jih opravili pri živalih, niso pokazale nobenih učinkov na razvoj zarodka, plodu ali obdobje gestacije (glejte poglavje 5.3).

Vankomicin prehaja skozi placento, zato ni mogoče izključiti morebitnega tveganja za embrionalno in neonatalno ototoksičnost ali nefrotoksičnost. Vankomicin se sme uporabljati v obdobju nosečnosti samo, če je to nujno potrebno ter šele po temeljiti oceni razmerja med tveganjem in koristjo zdravljenja.

##### Dojenje

Vankomicin se izloča v materino mleko, zato se sme v obdobju dojenja uporabljati samo, če zdravljenje z drugimi antibiotiki ni bilo uspešno. Pri dajanju vankomicina doječim materam je potrebna previdnost, ker obstaja možnost za pojav neželenih učinkov pri otroku (motnje črevesne flore z drisko, kolonizacija s kvasovkam podobnimi glivicami in morda senzibilizacija).

Treba je razmisliti o prenehanju dojenja, vendar z upoštevanjem pomembnosti zdravila za doječo mater.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Vankomicin Pfizer ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### a) Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so flebitis, psevdoadergijske reakcije, pordelost zgornjega dela telesa (»sindrom rdečega moža«) pri prehitrem intravenskem infundiranju vankomicina.

V povezavi z zdravljenjem z vankomicinom so poročali o SCARs, vključno s SJS, TEN, DRESS in AGEP (glejte poglavje 4.4).

##### b) Preglednica neželenih učinkov

V vsaki skupini pogostnosti pojavljanja so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Spodaj navedeni neželeni učinki so opredeljeni v skladu z naslednjo konvencijo MedDRA in bazo podatkov razredov organskih sistemov.

Pogostnosti pojavljanja so: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	
Pogostnost	Neželeni učinek
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</b>	
Redki	reverzibilna nevtropenija*, agranulocitoza, eozinofilija, trombocitopenija,



	pancitopenija
<b>Bolezni imunskega sistema:</b>	
Redki	preobčutljivostne reakcije, anafilaktične reakcije*
Neznana pogostnost	Kounisov sindrom
<b>Ušesne bolezni vključno z motnjami labirinta:</b>	
Občasni	prehodna ali trajna izguba sluha*
Redki	vertigo, tinitus*, omotica
<b>Srčne bolezni:</b>	
Zelo redki	srčni zastoj
<b>Žilne bolezni:</b>	
Pogosti	znižanje krvnega tlaka
Redki	vaskulitis
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</b>	
Pogosti	dispneja, stridor
<b>Bolezni prebavil:</b>	
Redki	navzea
Zelo redki	pseudomembranski enterokolitis
Neznana pogostnost	bruhanje, driska
<b>Bolezni kože in podkožja:</b>	
Pogosti	pordelost zgornjega dela telesa (»sindrom rdečega moža«), izpuščaji in vnetje sluznic, pruritus, koprivnica
Zelo redki	eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, s protitelesi IgA inducirani bulozni dermatitis*
Neznana pogostnost	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, akutna generalizirana eksantemska pustuloza
<b>Bolezni ledvic in sečil:</b>	
Pogosti	ledvična insuficienca, ki se kaže predvsem s povišano koncentracijo kreatinina ali sečnine v serumu
Redki	intersticijski nefritis, akutna ledvična odpoved
Neznana pogostnost	akutna tubularna nekroza
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</b>	
Pogosti	flebitis, pordelost zgornjega dela telesa in obraza
Redki	z zdravilom povzročena vročina, drgetanje, bolečina in krči v mišicah prsi in hrbta

\*glejte poglavje c)

### c) Opis izbranih neželenih učinkov zdravila

Reverzibilna nevtropenija se običajno začne teden ali več po začetku intravenske terapije, ali ko skupni odmerek preseže 25 g.

Med ali kmalu po hitri infuziji lahko pride do anafilaktičnih ali anafilaktoidnih reakcij, tudi do piskajočega dihanja. Reakcije se zmanjšajo po prenehanju dajanja zdravila, običajno po 20 minutah do 2 urah. Vankomicin moramo infundirati počasi (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Po intramuskularni injekciji lahko pride do nekroze (glejte poglavje 4.3).

Tinitus, ki se lahko pojavi pred izgubo sluha, je znak, da moramo zdravljenje prekiniti.

O ototoksičnosti poročajo predvsem pri bolnikih, ki so dobili velike odmerke, ali pri tistih, ki so jih hkrati zdravili z drugimi ototoksičnimi zdravili, kot je aminoglikozid, ali pri tistih, ki so pred zdravljenjem imeli težave z zmanjšanim delovanjem ledvic ali s sluhom.

## Pediatrična populacija

Varnostni profil je na splošno konsistenten pri otrocih in odraslih bolnikih. Pri otrocih so opisali nefrotoksičnost, najpogosteje pri hkratni uporabi drugih nefrotoksičnih agensov, kot so aminoglikozidi.

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Priporočata se podporna nega in vzdrževanje glomerulne filtracije. Hemodializa ali peritonealna dializa odstranita vankomicin iz krvi le v majhni meri. Poročali so, da so bile koristi hemoperfuzije s smolo Amberlite XAD-4 omejene. Pri visokopretočni hemodializi, kjer se uporabljajo membrane (polisulfonska smola) z visoko prepustnostjo, so poročali o zvečanem očistku vankomicina.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, glikopeptidni antibiotiki, oznaka ATC: JO1X A01

#### Mehanizem delovanja

Vankomicin je triciklični glikopeptidni antibiotik, ki zavira sintezo celične stene občutljivih bakterij, tako da se z veliko afiniteto veže na D-alanil-D-alaninski konec prekursorskih enot celične stene. Zdravilo je počasi baktericidno za mikroorganizme, ki se delijo. Poleg tega poslabša prepustnost bakterijske celične membrane in sintezo RNK.

#### Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko

Vankomicin ima od koncentracije neodvisno aktivnost, vrednost površine pod krivuljo koncentracije (AUC), deljena z minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) tarčnega organizma, je primarni parameter za določanje njegove učinkovitosti. Na podlagi podatkov *in vitro* ter podatkov pri živalih in omejenih podatkov pri ljudeh je vrednost razmerja AUC/MIK 400 določena kot ciljna vrednost FK/PD za doseganje klinične učinkovitosti vankomicina. Da bi dosegli to razmerje, če je  $MIK \geq 1,0$  mg/l, morajo biti odmerki v zgornjem območju in potrebne so visoke koncentracije v serumu (15-20 mg/l) (glejte poglavje 4.2).

#### Mehanizem odpornosti

Pridobljena odpornost na glikopeptide je najpogostejša pri enterokokih in temelji na pridobitvi različnih genskih kompleksov van. Pri tem se ciljno mesto D-alanil-D-alanin spremeni v D-alanil-D-

laktat ali D-alanil-D-serin, na katero se vankomicin slabo veže. V nekaterih državah so poročali o vse večji odpornosti, posebej pri enterokokih. Še posebej zaskrbljeni moramo biti zaradi multiodpornih sevov bakterije *Enterococcus faecium*.

Gene van so redko našli pri vrsti *Staphylococcus aureus*, kjer so spremembe v strukturi celične stene vzrok »srednje« občutljivosti, ki je najpogosteje heterogena. Poročali so tudi o proti meticilinu odpornih sevih stafilokokov (MRSA) z zmanjšano občutljivostjo na vankomicin. Vzroke za zmanjšano občutljivost oziroma povečano odpornost na vankomicin pri streptokokih slabo poznamo. Potrebno je več genskih elementov in mutacij.

Med vankomicinom in drugimi vrstami antibiotikov ni navzkrižne odpornosti. Včasih pride do navzkrižne odpornosti med drugimi glikopeptidnimi antibiotiki, kot je teikoplanin. Pri zdravljenju redko pride do nastanka sekundarne odpornosti.

### Sinergizem

Kombinacija vankomicina z aminoglikozidnimi antibiotiki ima sinergističen učinek proti veliko sevom *Staphylococcus aureus*, ne-enterokoknim streptokokom skupine D, enterokokom in streptokokom iz skupine *Viridans*. Kombinacija vankomicina s cefalosporini ima sinergističen učinek proti nekaterim na oksacilin odpornih sevom *Staphylococcus epidermidis*, kombinacija vankomicina z rifampicinom pa ima sinergističen učinek na *Staphylococcus epidermidis* in delno sinergističen učinek pri nekaterih sevih *Staphylococcus aureus*. Glede na to, da ima lahko vankomicin v kombinaciji s cefalosporini tudi antagonistični učinek pri nekaterih sevih *Staphylococcus epidermidis* in v kombinaciji z rifampicinom pri nekaterih sevih *Staphylococcus aureus*, je koristno predhodno testirati sinergizem.

Treba je pridobiti vzorce bakterijskih kultur, da bi izolirali in določili mikroorganizme povzročitelje ter opredelili njihovo občutljivost na vankomicin.

### Občutljivost in določanje mejnih vrednosti

Vankomicin je učinkovit proti po Gramu pozitivnih bakterijam, kot so stafilokoki, streptokoki, enterokoki, pnevmokoki in klostridij. Po Gramu negativne bakterije so odporne.

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko za izbrane vrste razlikuje geografsko in časovno. Zato je zaželeno, da dobite lokalne podatke o odpornosti mikroorganizmov, še zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Nasvet strokovnjaka je nujno potreben, če je lokalna prevalenca odpornosti tolikšna, da je koristnost uporabe učinkovine pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva. Ti podatki so le približno vodilo o tem, ali so mikroorganizmi občutljivi na vankomicin.

Mejne vrednosti (MIK), ki temeljijo na testih Evropskega odbora za preskušanje za protimikrobne občutljivosti (EUCAST):

	Občutljivi organizmi	Odporni organizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulaza negativni stafilokoki <sup>1</sup>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Streptokoki skupin A, B, C in G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Po Gramu pozitivni anaerobi	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

<sup>1</sup> Vrednosti MIK za *S. aureus* z vankomicinom 2 mg/l so na meji distribucije divjega tipa in lahko pride do zmanjšane kliničnega odziva.

<b>Vrste, ki so navadno občutljive</b>
<b>Po Gramu pozitivne</b> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> na meticilin-odporni <i>Staphylococcus aureus</i>

<p>Koagulaza negativni stafilokoki  <i>Streptococcus</i> spp.  <i>Streptococcus pneumoniae</i>  <i>Enterococcus</i> spp.  <i>Staphylococcus</i> spp.</p> <p><b>Anaerobne vrste</b>  <i>Clostridium</i> spp. razen <i>Clostridium innocuum</i>  <i>Eubacterium</i> spp.  <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>
<p><b><u>Vrsta s pridobljeno odpornostjo, ki lahko otežuje zdravljenje</u></b></p> <p><i>Enterococcus faecium</i></p>
<p><b><u>Naravno odporne</u></b>  <b>Vse po Gramu negativne bakterije</b></p> <p><b>Po Gramu pozitivne aerobne vrste</b>  <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>,  <i>Heterofermentative Lactobacillus</i>,  <i>Leuconostoc</i> spp.  <i>Pediococcus</i> spp.</p> <p><b>Anaerobne vrste</b>  <i>Clostridium innocuum</i></p>
<p>Pojav odpornosti na vankomicin se razlikuje od bolnišnice do bolnišnice, zato se je treba obrniti na krajevni mikrobiološki laboratorij za relevantne informacije.</p>

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Za zdravljenje sistemskih okužb vankomicin uporabimo intravensko.

Pri bolnikih z normalno delujočimi ledvicami je po več intravenskih infuzijah 1 g vankomicina (15 mg/kg) v trajanju 60 minut povprečna koncentracija v plazmi po koncu infundiranja 50-60 mg/l, po dveh urah 20-25 mg/l in po 11 urah 5-10 mg/l. Vrednosti v plazmi po več odmerkih so podobne tistim po enem odmerku.

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno  $60 \text{ l/1,73 m}^2$  telesne površine. Pri koncentracijah vankomicina v serumu 10 mg/l do 100 mg/l je vezava na beljakovine v plazmi, izmerjena z ultrafiltracijo, 30-55 %.

Vankomicin skozi placento prehaja v popkovnično kri. Če možganska ovojnica ni vneta, vankomicin samo v majhni meri prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

### Biotransformacija

Vankomicin se presnavlja zelo malo. Po parenteralni uporabi se z glomerulno filtracijo skozi ledvice skoraj popolnoma izloči kot mikrobiološko aktivna snov (približno 75-90 % v 24 urah).

### Izločanje

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je razpolovni čas izločanja vankomicina 4-6 ur in pri otrocih 2,2-3 ure. Očistek iz plazme je okrog 0,058 l/kg/h in očistek iz ledvic okrog 0,048 l/kg/h. V prvih 24 urah se približno 80 % odmerka vankomicina izloči z urinom skozi glomerulno filtracijo. Ledvična disfunkcija lahko podaljša izločanje vankomicina. Pri ledvičnih bolnikih je povprečni

razpolovni čas 7,5 dni. Zaradi ototoksičnosti pri zdravljenju z vankomicinom je v takih primerih potrebno spremljanje koncentracije v plazmi.

Izločanje z žolčem je zanemarljivo (manj kot 5 % odmerka).

Čeprav se vankomicin ne izloči učinkovito s hemodializo ali peritonealno dializo, so poročali o povečanem očistku vankomicina s hemoperfuzijo in hemofiltracijo.

#### Linearnost/Nelinearnost

Koncentracija vankomicina običajno narašča sorazmerno s povečanjem odmerka. Vrednosti v plazmi po več odmerkih so podobne tistim po enem odmerku.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Bolniki z okvaro ledvic*

Vankomicin se večinoma izloča skozi glomerulno filtracijo. Pri bolnikih z ledvično okvaro je razpolovni čas izločanja podaljšan in skupni očistek manjši. Posledično je treba izračunati optimalni odmerek v skladu s priporočili za odmerjanje zdravila, navedenimi v poglavju 4.2. Odmerjanje in način uporabe.

##### *Bolniki z okvaro jeter*

Farmakokinetika vankomicina pri bolnikih z okvaro jeter ni spremenjena.

##### *Nosečnice*

Pri nosečnicah bo za terapevtske koncentracije v serumu morda treba precej povečati odmerek (glejte poglavje 4.6).

##### *Bolniki s prekomerno telesno maso*

Pri bolnikih s prekomerno telesno maso se porazdelitev vankomicina lahko spremeni zaradi povečanega volumna porazdelitve, ledvičnega očistka in možnih sprememb pri vezavi na plazemske beljakovine. Pri teh skupinah bolnikov so našli večje koncentracije vankomicina v serumu od tistih, ki so pričakovane pri zdravih odraslih moških (glejte poglavje 4.2).

#### Pediatrična populacija

FK vankomicina kaže široko interindividualno variabilnost pri nedonošenčkih in novorojenčkih. Pri novorojenčkih, po intravenski uporabi, se volumen porazdelitve giblje med 0,38 in 0,97 l/kg, kar so podobne vrednosti kot pri odraslih. Vrednosti očistka so med 0,63 in 1,4 ml/kg/min. Razpolovni čas je med 3,5 do 10 ur in je daljši kot pri odraslih, kar se običajno odraža v nižjih vrednostih očistka pri novorojenčkih.

Pri dojenčkih in starejših otrocih je volumen porazdelitve v razponu od 0,26 do 1,05 l/kg, vrednosti očistka pa so med 0,33 in 1,87 ml/kg/min.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Omejeni podatki o mutagenih učinkih kažejo negativne rezultate, dolgotrajnih študij na živalih za preučevanje karcinogenega potenciala pa niso opravili. V študijah teratogenosti, kjer so podgane in kunci dobivali odmerke, ki na podlagi telesne mase ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) približno ustrezajo odmerkom za ljudi, niso opazili neposrednih ali posrednih teratogenih učinkov.

Študij na živalih, s katerimi bi preučili uporabo v perinatalnem in postnatalnem obdobju ter učinke na plodnost, niso opravili.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

### 6.2 Inkompatibilnosti

Raztopina vankomicina ima nizko vrednost pH, zato lahko povzroči kemijsko ali fizikalno nestabilnost, če se meša z drugimi spojinami. Mešanje z bazičnimi raztopinami se odsvetuje. Vsako raztopino za parenteralno uporabo je treba pred aplikacijo pregledati ter se prepričati, da ne vsebuje delcev in da se njena barva ni spremenila.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

Originalno pakiran prašek

2 leti

Rekonstituirani koncentrat

Rekonstituirani koncentrat je treba takoj po rekonstituciji dodatno razredčiti.

Razredčeno zdravilo

Z mikrobiološkega in fizikalno-kemijskega stališča je treba zdravilo porabiti takoj.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Originalno pakiran prašek

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirani koncentrat in razredčeno zdravilo

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega koncentrata in razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vankomicin Pfizer 500 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje

10 ml viala iz brezbarvnega stekla tipa 1 s klorobutilnim zamaškom, prevlečenim s silikonom tipa 1, ter sivim »flip-off« pokrovčkom iz aluminija in polipropilena.

Velikosti pakiranja: 1 viala in 10 vial.

Skupno pakiranje s 100 vialami (10 škatel z 10 vialami).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Vankomicin Pfizer 1000 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje

20 ml viala iz brezbarvnega stekla tipa 1 s klorobutilnim zamaškom, prevlečenim s silikonom tipa 1, ter zelenim »flip-off« pokrovčkom iz aluminija in polipropilena.

Velikosti pakiranja: 1 viala in 10 vial.

Skupno pakiranje s 100 vialami (10 škatel z 10 vialami).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zdravilo je treba najprej rekonstituirati in dobljeni koncentrat pred uporabo še dodatno razredčiti.

### Priprava rekonstituiranega koncentrata

Raztopite vsebino vsake 500 mg vial v 10 ml sterilne vode za injekcije oziroma vsebino vsake 1000 mg vial v 20 ml sterilne vode za injekcije.

### Videz rekonstituiranega koncentrata

Bistra in brezbarvna raztopina, ki ne vsebuje delcev.

1 ml rekonstituiranega koncentrata vsebuje 50 mg vankomicina.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega koncentrata glejte poglavje 6.3.

### Priprava končne, razredčene raztopine za infundiranje

Rekonstituirani koncentrat, ki vsebuje 50 mg/ml vankomicina, je treba takoj po rekonstituciji dodatno razredčiti.

### *Ustrezne raztopine za redčenje*

Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, glukoza 50 mg/ml (5 %) za injiciranje, natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) in glukoza 50 mg/ml (5 %) za injiciranje ali Ringerjev acetat za injiciranje.

Pred uporabo je treba rekonstituirano in razredčeno raztopino pregledati ter se prepričati, da ne vsebuje nobenih delcev in da se njena barva ni spremenila. Uporabiti se sme samo bistro in brezbarvno raztopino brez vidnih delcev.

### Intermitentna infuzija

Rekonstituirani koncentrat, ki vsebuje 500 mg vankomicina (50 mg/ml), je treba takoj po rekonstituciji dodatno razredčiti z vsaj 100 ml raztopine za redčenje.

Rekonstituirani koncentrat, ki vsebuje 1000 mg vankomicina (50 mg/ml), pa je treba takoj po rekonstituciji dodatno razredčiti z vsaj 200 ml raztopine za redčenje.

Koncentracija vankomicina v raztopini za infundiranje ne sme preseči 5 mg/ml.

Želeni odmerek je treba aplicirati počasi z intravensko infuzijo. Pretok ne sme biti hitrejši kot 10 mg/min, infundiranje pa mora trajati 60 minut ali celo več.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

### Odstranjevanje

Viale so samo za enkratno uporabo. Neuporabljeni zdravilo je treba zavreči.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite skladno z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/11/01615/001-006

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 09.09.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 13.10.2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

24.01.2023