

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Vankomicin Actavis 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
 Vankomicin Actavis 1000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 500 mg vankomicina (v obliki vankomicinijevega klorida), kar ustreza 500.000 i.e.
 Ena viala vsebuje 1000 mg vankomicina (v obliki vankomicinijevega klorida), kar ustreza 1.000.000 i.e.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
 Bel do skoraj bel stisnjen prašek.
 Raztopina, pridobljena z rekonstitucijo, ima vrednost pH približno 3.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vankomicin Actavis je indicirano pri odraslih, dojenčkih in otrocih, starih od enega meseca do 12 let, ter pri mladostnikih, starejših od 12 let.

Intravenski vankomicin je indiciran za zdravljenje naslednjih hudih okužb, ki jih povzročajo po Gramu pozitivne bakterije, občutljive za vankomicin, kadar teh okužb ni mogoče zdraviti z drugimi antibiotiki, kot so penicilini in cefalosporini, če se bakterije nanje niso odzvale ali če so nanje odporne (glejte poglavje 5.1):

- endokarditis,
- okužbe kosti (osteomielitis),
- pljučnica,
- okužbe mehkih tkiv.

Kadar je to primerno, se mora vankomicin uporabljati sočasno z drugimi antibiotiki. To velja zlasti za zdravljenje endokarditisa.

Zdravilo Vankomicin Actavis se lahko uporablja za perioperativno profilakso proti bakterijskemu endokarditisu pri bolnikih z velikim tveganjem za razvoj bakterijskega endokarditisa, ki morajo prestati večje kirurške posege (npr. posege na srcu in ožilju), vendar ne morejo prejemati ustreznega betalaktamskega antibiotika.

Treba je upoštevati uradne smernice o ustrezni uporabi protimikrobnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki z omejenim vnosom tekočine lahko prejmejo raztopino 500 mg/50 ml ali 1000 mg/100 ml. Zaradi uporabe večjih koncentracij se lahko poveča tveganje za pojav z infundiranjem povezanih

neželenih učinkov. Neželeni učinki povezani z infundiranjem se lahko pojavijo ob infundiranju katerih koli koncentracij.

Intravenska uporaba (infundiranje) pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let

Priporočeni dnevni intravenski odmerek je 2000 mg, razdeljen v odmerke po 500 mg vsakih 6 ur ali 1000 mg vsakih 12 ur.

Pri bakterijskem endokarditisu je splošno sprejeti režim odmerjanja 1000 mg (1 g) vankomicina intravensko vsakih 12 ur, samostojno ali v kombinaciji z drugimi antibiotiki; zdravljenje traja 4 tedne. Glede na vrsto mikroorganizma, ki je povzročitelj bolezni, bo morda potrebno daljše zdravljenje. Potrebno je upoštevati nacionalne smernice.

Perioperativna profilaksa proti bakterijskemu endokarditisu

Odrasli morajo pred kirurškim posegom (pred uvedbo anestezije) dobiti intravenski odmerek 1000 mg (1 g) vankomicina. Glede na čas in vrsto kirurškega posega lahko bolnik 12 ur po posegu dobi intravenski odmerek 1000 mg (1 g) vankomicina. Potrebno je upoštevati nacionalne smernice.

Pediatrična populacija

Otroci, stari od enega meseca do 12 let

Običajni intravenski odmerek je 10 mg/kg na odmerek, apliciran vsakih 6 ur (skupni dnevni odmerek je 40 mg/kg telesne mase). Infundiranje vsakega odmerka mora trajati najmanj 60 minut.

Novorojenci (donošeni)

Stari 0–7 dni: začetni odmerek je 15 mg/kg, sledijo mu odmerki po 10 mg/kg na vsakih 12 ur.

Stari 7–30 dni: začetni odmerek je 15 mg/kg, sledijo mu odmerki po 10 mg/kg na vsakih 8 ur.

Infundiranje vsakega odmerka mora trajati 60 minut. Pri teh bolnikih bo morda treba natančno spremljati koncentracije vankomicina v serumu.

Nosečnost

Poročali so, da so lahko pri nosečnicah potrebni znatno večji odmerki, da bi dosegli terapevtske koncentracije zdravila v serumu (glejte poglavje 4.6).

Starejši bolniki

Zaradi poslabšanega delovanja ledvic bo morda treba zmanjšati odmerek (glejte spodaj).

Bolniki s preveliko telesno maso

Morda bo treba prilagoditi običajne dnevne odmerke.

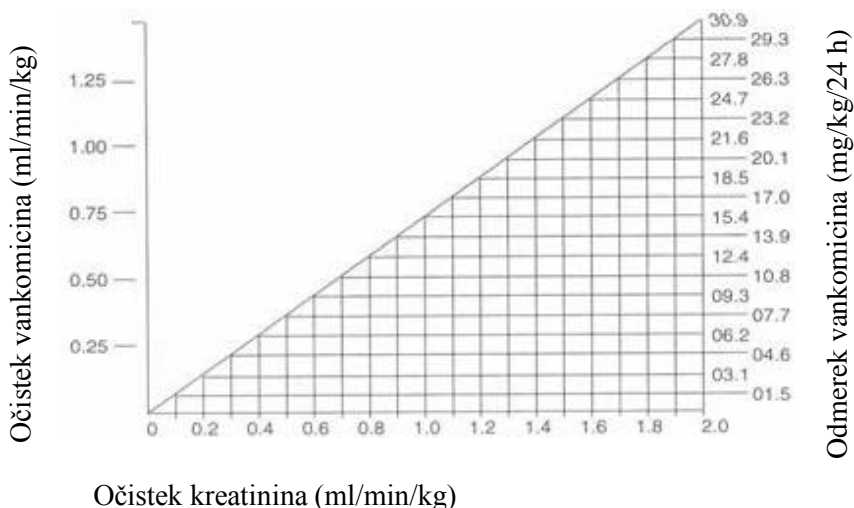
Bolniki z jetrno insuficienco

Ni dokazov, da bi bilo treba pri bolnikih z jetrno insuficienco zmanjšati odmerke.

Bolniki z okvaro ledvic

Odmerek je treba prilagajati, da se preprečijo toksične ravni zdravila v serumu, zato je treba redno spremljati serumske koncentracije vankomicina.

Ta nomogram, ki temelji na vrednostih očistka kreatinina, naj se uporablja kot smernica pri prilagajanju odmerkov:



Nomogram za odmerjanje vankomicina pri bolnikih s poslabšanim delovanjem ledvic

Nomogram ne velja za bolnike s popolno odpovedjo ledvic, ki se zdravijo z dializo. Tem bolnikom je treba dati polnilni odmerek 15 mg/kg telesne mase, da bi hitro dosegli terapevtske ravni zdravila v serumu. Za ohranjanje stabilnih ravni je potreben odmerek 1,9 mg/kg/24 ur. Ker so posamezni vzdrževalni odmerki 250 mg do 1 g priročni, se lahko bolnikom z izrazito okvaro ledvic da odmerek vsakih nekaj dni namesto vsak dan. Za bolnike z anurijo se priporoča odmerek 1 g na vsakih sedem do deset dni.

Če se za hemodializo uporabljajo polisulfonske membrane (»visokopretočna dializa«), se razpolovni čas vankomicina skrajša. Pri bolnikih, ki se redno zdravijo s hemodializo, bo morda potreben dodaten vzdrževalni odmerek.

Če je na voljo samo raven kreatinina v serumu, se lahko očistek kreatinina izračuna z uporabo te formule:

$$\text{Moški: } \frac{\text{telesna masa (kg)} \times (140 - \text{starost (leta)})}{72 \times \text{raven kreatinina v serumu (mg/100 ml)}}$$

Ženske: 0,85 x vrednost, izračunana z zgornjo formulo

Spremljanje koncentracij vankomicina v serumu

Koncentracijo vankomicina v serumu je treba izmeriti drugi dan zdravljenja, neposredno pred naslednjim odmerkom, in eno uro po infundiranju. Terapevtske ravni vankomicina v krvi morajo biti eno uro po končanem infundiranju med 30 in 40 mg/l (največ 50 mg/l), najnižja raven (malo pred naslednjim odmerkom) pa med 5 in 10 mg/l.

Koncentracije je navadno treba meriti dvakrat ali trikrat tedensko.

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja je odvisno od resnosti okužbe ter od kliničnega in bakteriološkega napredka.

Način uporabe

Vankomicin se sme aplicirati parenteralno samo s počasnim intravenskim infundiranjem (pretok največ 10 mg/min, trajanje najmanj 60 min) dovolj razredčene raztopine (najmanj 100 ml na 500 mg ali najmanj 200 ml na 1000 mg).

Pri bolnikih, ki potrebujejo omejevanje tekočine, se lahko uporabi koncentracija 500 mg/50 ml ali 1000 mg/100 ml. Pri uporabi teh večjih koncentracij se bo morda povečalo tveganje za neželene učinke, povezane z infundiranjem. Vendar se lahko z infundiranjem povezani dogodki pojavijo pri kateri koli hitrosti pretoka ali koncentraciji.

Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na vrsto in resnost okužbe, z upoštevanjem dejavnikov, kot so telesna masa, starost in delovanje ledvic. Merjenje ravni vankomicina lahko pomaga pri prilagajanju odmerkov.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hitro odmerjanje bolusa (npr. v nekaj minutah) lahko povzroči izrazito hipotenzijo, vključno s šokom in redko s srčnim zastojem, odzivi, podobnimi histaminskemu, ter makulopapuloznim ali eritematoznim izpuščajem (»sindrom rdečega človeka« ali »sindrom rdečega vratu«). Zdravilo Vankomicin Actavis je treba infundirati v razredčeni raztopini. Infundiranje ne sme trajati manj kot 60 minut, da bi preprečili reakcije, povezane s hitrim infundiranjem. Te reakcije navadno takoj izginejo ob ustavitvi infundiranja (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Če se pojavijo hude akutne preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaksija), je treba takoj prekiniti zdravljenje z vankomicinom in uvesti običajne ustrezne nujne ukrepe.

Zdravilo Vankomicin Actavis je treba uporabljati previdno pri bolnikih z alergijskimi reakcijami na teikoplanin, saj so poročali o navzkrižnih preobčutljivostnih reakcijah med vankomicinom in teikoplaninom.

Zaradi potencialne ototoksičnosti in nefrotoksičnosti se mora vankomicin uporabljati previdno pri bolnikih z ledvično insuficienco, odmerek pa je treba zmanjšati glede na stopnjo okvare ledvic. Tveganje za toksične učinke se znatno poveča ob velikih koncentracijah zdravila v krvi ali pri podaljšanem zdravljenju. Treba je spremljati ravni zdravila v krvi in redno opravljati preiskave delovanja ledvic.

Pri bolnikih z že poslabšanim sluhom, ki so prejeli prevelike intravenske odmerke ali so se sočasno zdravili s še eno ototoksično učinkovino, kot so aminoglikozidi, so poročali o ototoksičnosti, ki je lahko prehodna ali trajna (glejte poglavje 4.8). Pred naglušnostjo se lahko pojavi tinitus. Izkušnje z drugimi antibiotiki kažejo, da lahko naglušnost napreduje kljub opustitvi zdravljenja. Starejši bolniki so bolj dovzetni za poškodbe sluha. Pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli okvaro sluha, se je treba izogibati vankomicinu. Če se zdravilo uporablja pri takih bolnikih, je treba redno preverjati ravni zdravila v krvi, priporočeno pa je tudi redno testiranje sluha.

Pediatrična populacija

Pri nedonošencih in majhnih dojenčkih bo morda treba preverjati, ali so koncentracije vankomicina v serumu enake želenim. Sočasno uporabo vankomicina in anestetičnih učinkovin pri otrocih so povezali z eritemom in rdečico, podobno kot pri histaminskemu odzivu.

Uporaba pri starejših bolnikih:

Naravno upadanje glomerulne filtracije pri višji starosti lahko vodi v povečane koncentracije vankomicina v serumu, če se odmerek ne prilagodi (glejte poglavje 4.2).

Previdnostni ukrepi

Pri dolgotrajni uporabi je indicirano redno preverjanje ravni vankomicina v krvi, zlasti pri bolnikih z ledvično disfunkcijo (tudi pri sočasni uporabi nefrotoksičnih snovi) ali bolnikih s poslabšanjem sluha (tudi pri sočasni uporabi ototoksičnih snovi).

Odmerke je treba titrirati na podlagi ravni zdravila v serumu. Treba je spremljati ravni zdravila v krvi in redno opravljati preiskave delovanja ledvic. Na splošno je priporočeno spremljanje plazemskih koncentracij od 2- do 3-krat tedensko.

Pri bolnikih z mejnim delovanjem ledvic in posameznikih, starejših od 60 let, je treba ponavljati preglede sluha in preverjanje ravni vankomicina v krvi. Vsi bolniki, ki dobivajo zdravilo, morajo redno opravljati hematološke preglede, analizo urina in preiskave delovanja ledvic.

Vankomicin je zelo dražljiv za tkiva in povzroči nekrozo na mestu injiciranja, če se injicira intramuskularno, zato ga je treba infundirati intravensko. Bolečina na mestu injiciranja in tromboflebitis se pojavita pri številnih bolnikih, ki se zdravijo z vankomicinom, občasno v hudi obliki. Pogostost in resnost tromboflebitisa se lahko zmanjšata tako, da se zdravilo aplicira počasi v razredčeni raztopini (od 2,5 do 5,0 g/l) in menjava mesto injiciranja.

Podaljšana uporaba vankomicina lahko povzroči razraščanje neobčutljivih mikroorganizmov. Natančno opazovanje bolnika je bistvenega pomena. Če se med zdravljenjem razvije superinfekcija, je treba uvesti ustrezne terapevtske ukrepe. Poročali so, da se je pri redkih bolnikih, ki so dobivali intravenske odmerke vankomicina, razvil psevdomembranski kolitis zaradi *C. difficile*.

Ker so poročali o primerih navzkrižne preobčutljivosti, je potrebna previdnost pri dajanju zdravila Vankomicin Actavis bolnikom z znano preobčutljivostjo za teikoplanin.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Anestetiki

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

Poročali so, da se pogostost dogodkov, povezanih z infundiranjem, poveča ob sočasni aplikaciji anestetičnih učinkovin. Dogodke, povezane z infundiranjem, je mogoče zmanjšati s 60-minutnim infundiranjem vankomicina pred uvedbo anestetika.

Potencialno nefro- ali ototoksična zdravila

Pri sočasni ali sekvenčni sistemski ali topični uporabi drugih potencialno *ototoksičnih*, *nevrotoksičnih* ali *nefrotoksičnih* zdravil, kot so amfotericin B, aminoglikozidi, bacitracin, polimiksin B, kolistin, viomicin ali cisplatin, kadar je indicirana, je potrebno natančno spremljanje, saj je povečano tveganje za oto- ali nevrotoksičnost.

Mišični relaksanti

Pri sočasni uporabi vankomicina in živčnomišičnih blokatorjev se poveča potencial za podaljšanje živčnomišične blokade.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O varnosti uporabe vankomicina pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Študije toksičnega 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 je to nedvomno potrebno. Pri dajanju vankomicina doječim materam je potrebna previdnost, ker obstaja možnost za pojav neželenih učinkov pri otroku (motnje črevesne flore z drisko, kolonizacija kvasovkam podobnih glivic in morda senzibilizacija).

Treba je razmisliti o prenehanju dojenja, pri tem pa upoštevati pomembnost zdravila za doječo mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Vankomicin Actavis nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki razvrščeni po resnosti, in sicer v padajočem vrstnem redu.

Pogostost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena z uporabo terminologije MedDRA: 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 pogostost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Intravensko infundiranje

Najpogostejši neželeni učinki so flebitis in psevdalergijske reakcije, povezani s prehitrim intravenskim infundiranjem vankomicina (glejte poglavje 4.4).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): trombocitopenija, nevtropenija, agranulocitoza, eozinofilija.

Bolezni imunskega sistema

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): anafilaktične reakcije, preobčutljivostne reakcije.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): začasna ali trajna izguba sluha.

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): tinitus, omotica.

Srčne bolezni

Zelo redki ($< 1/10.000$): zastoj srca.

Žilne bolezni

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): znižanje krvnega tlaka, tromboflebitis.

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): vaskulitis.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): dispneja, stridor.

Bolezni prebavil

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): navzea, diareja.

Zelo redki ($< 1/10.000$): psevdomembranski enterokolitis.

Bolezni kože in podkožja

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): eksantem in vnetje sluznice, pruritus, urtikarija.

Zelo redki ($< 1/10.000$): eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom, linearna IgA bulozna dermatitoza.

Bolezni sečil

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): ledvična insuficienca, ki se kaže predvsem s povišanimi ravnmi kreatinina v serumu.

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): intersticijski nefritis, akutna odpoved ledvic.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): flebitis, pordelost zgornjega dela telesa in obraza.
 Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$): vročina zaradi zdravil, drgetanje. Bolečina v prsnih in hrbtnih mišicah.

Bolezni imunskega sistema

Neznana pogostnost: V času po prihodu zdravila na trg so poročali o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS sindrom).

Dogodki, povezani z infundiranjem

Med hitrim infundiranjem ali kmalu po njem se lahko pojavijo anafilaktoidne reakcije, vključno s hipotenzijo, dispnejo, urtikarijo ali pruritusom. Lahko se pojavijo pordelost kože na zgornjem delu telesa (»sindrom rdečega človeka«) in bolečine ter krči v prsnih ali hrbtnih mišicah.

Reakcije navadno popustijo med 20 minutami in 2 urama po končanem infundiranju. Vankomicin je treba infundirati počasi (trajati mora več kot 60 minut – glejte poglavje 4.4).

Ototoksičnost je lahko reverzibilna ali trajna. O njej so poročali zlasti pri bolnikih, ki so dobili prevelik odmerek, pri bolnikih s poslabšanjem sluha v anamnezi in pri sočasnem zdravljenju z drugimi ototoksičnimi zdravili, na primer 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 katerem koli 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

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Priporočata se podporna nega in vzdrževanje glomerulne filtracije. Hemodializa ali peritonealna dializa ne zadostujeta za odstranitev vankomicina iz krvi. Poročali so, da so bile koristi hemoperfuzije s smolo Amberlite XAD-4 omejene.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij, glikopeptidni antibiotiki, oznaka ATC: J01X A01.

Mehanizem delovanja

Vankomicin je triciklični glikopeptidni antibiotik, ki zavira sintezo celične stene občutljivih bakterij, tako da se z veliko afiniteto veže na konec D-alanil-D-alanin prekurzorske enote celične stene. Zdravilo je baktericidno za mikroorganizme, ki se delijo.

Farmakodinamični učinki, razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko

Aktivnost vankomicina ni odvisna od koncentracije in primarni napovedni parameter učinkovitosti je površina pod krivuljo koncentracije (AUC) deljena z minimalno inhibicijsko koncentracijo (MIC) tarčnega organizma.

Mehanizem odpornosti

Pridobljena odpornost proti glikopeptidom je najpogostejša pri enterokokih in temelji na pridobitvi različnih kompleksov gena *van*, ki spremenijo ciljni D-alanil-D-alanin v D-alanil-D-laktat ali D-alanil-D-serin, na katerega se vankomicin slabo veže. Za nekatere gene *van* so poročali o navzkrižni odpornosti s teikoplaninom. Mehanizem, ki je privedel do zmanjšane občutljivosti za vankomicin ali odpornosti proti njemu pri vrsti *Staphylococcus*, ni v celoti razjasnjen. Gene *van* redko najdemo pri vrsti *Staphylococcus aureus*, pri kateri spremembe v strukturi celične stene povzročijo »vmesno« občutljivost, ki je najpogosteje heterogena.

Občutljivost

Vankomicin je aktiven proti po Gramu pozitivnim bakterijam. Po Gramu negativne bakterije so odporne.

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko za izbrane vrste razlikuje geografsko in časovno, zato je priporočljivo, da dobite lokalne podatke o odpornosti mikroorganizmov, še zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Nasvet strokovnjaka je nujen, če je lokalna prevalenca odpornosti tolikšna, da je koristnost uporabe učinkovine pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

Mejne vrednosti

Priporočila EUCAST-a (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing*)

	Občutljivi organizmi	Odporni organizmi
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i>	≤ 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
Ne glede na vrsto*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

* Mejne vrednosti, ki niso vezane na vrsto, so določene predvsem na podlagi podatkov o farmakokinetiki/farmakodinamiki in niso odvisne od porazdelitve MIK za posamezno vrsto. Uporabljajo se samo za vrste, pri katerih mejne vrednosti niso bile določene, in ne za vrste, pri katerih se test občutljivosti ne priporoča.

<u>Razredi</u>
<u>Vrste, ki so navadno občutljive</u>
Po Gramu pozitivne <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus Streptococcus spp.</i> , negativni na koagulazo <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Clostridium spp.</i>
<u>Vrste s pridobljeno odpornostjo, ki lahko otežuje zdravljenje</u>
<i>Enterococcus faecium</i>
Naravno odporne
Po Gramu negativne bakterije <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycobacteria</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Rickettsia spp.</i>

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Vankomicin se aplicira intravensko za zdravljenje sistemskih okužb. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic intravensko infundiranje več odmerkov vankomicina po 1 g (15 mg/kg), ki traja 60 minut, povzroči povprečne koncentracije v plazmi približno 50–60 µg/ml (takoj), 20–25 µg/ml (2 uri po infundiranju) in 5–10 µg/ml (11 ur po končanem infundiranju). Intravensko infundiranje več odmerkov po 500 mg, ki traja 30 minut, povzroči povprečne koncentracije v plazmi okoli 40–50 mg/l (takoj), 19–20 mg/l (2 uri po končanem infundiranju) in 10–11 mg/l (6 ur po končanem infundiranju). Ravni v plazmi, izmerjene po več odmerkih, so podobne tistim po enkratnem odmerku.

Če se visoko polarni vankomicin uporablja peroralno, se praktično ne absorbira. Po peroralni uporabi se v aktivni obliki pojavi v blatu, zato je primeren kemoterapevtik za zdravljenje psevdomembranskega kolitisa in stafilokoknega kolitisa.

Porazdelitev

Pri serumskih koncentracijah vankomicina med 10 mg/l in 100 mg/l je vezava zdravila na beljakovine v plazmi, izmerjena z ultrafiltracijo, približno od 30- do 55-odstotna.

Po intravenski uporabi vankomicinijevega klorida so ugotovili zaviralne koncentracije v plevralni, perikardialni, ascitesni in sinovijski tekočini, urinu, tekočini, odstranjeni s peritonealno dializo, in v tkivu atrijskega apendiksa.

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

Izločanje

Pri bolnikih z normalno delujočimi ledvicami je razpolovni čas izločanja vankomicina 4–6 ur in pri otrocih 2,2–3 ure. V prvih 24 urah se približno 80 % uporabljenega odmerka vankomicina izloči z urinom z glomerulno filtracijo. Pri bolnikih z ledvično disfunkcijo je čas izločanja podaljšan. Pri anefričnih bolnikih je povprečni razpolovni čas 7,5 dneva. Zdravilo se zelo slabo presnavlja. Približno 35–65 % intraperitonealnega odmerka vankomicina, apliciranega med peritonealno dializo, se sistemsko absorbira v 6 urah. Serumske koncentracije približno 8 mg/l se dosežejo z intraperitonealnim injiciranjem vankomicina v odmerku 30 mg/kg. Čeprav odstranjevanje vankomicina s hemodializo ali peritonealno dializo ni učinkovito, so poročali, da se očistek vankomicina poveča s hemoperfuzijo in hemofiltracijo. Skupni sistemski in ledvični očistek vankomicina sta lahko pri starejših osebah zmanjšana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Omejeni podatki o mutagenih učinkih kažejo negativne rezultate, dolgotrajnih študij na živalih za preučevanje kancerogenega potenciala pa niso opravili. V študijah teratogenosti, v katerih so podgane in kunci dobivali odmerke na podlagi telesne mase (mg/m²), ki 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 zdravila Vankomicin Actavis ima majhno 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

Rekonstituiran koncentrat

Rekonstituirani koncentrat je treba dodatno razredčiti takoj po rekonstituciji.

Razredčeno zdravilo

Zaradi mikrobioloških in fizikalno-kemijskih razlogov je treba zdravilo uporabiti 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.

Rekonstituiran koncentrat in razredčeno zdravilo

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Zdravilo Vankomicin Actavis 500 mg: 10 ml viala iz brezbarvnega stekla tipa 1 s klorobutilnim zamaškom tipa 1, prevlečenim s silikonom, ter sivo *Flip Off* zaporko iz aluminija in polipropilena.

Zdravilo Vankomicin Actavis 1000 mg: 20 ml viala iz brezbarvnega stekla tipa 1 s klorobutilnim zamaškom tipa 1, prevlečenim s silikonom, ter zeleno *Flip Off* zaporko iz aluminija in polipropilena.

Velikosti pakiranja: 1 viala.

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 viale v 10 ml sterilne vode za injekcije.

Raztopite vsebino vsake 1000 mg viale v 20 ml sterilne vode za injekcije.

Videz rekonstituiranega koncentrata

Bistra in brezbarvna do blede rumena raztopina, brez vlaken in vidnih delcev.

En 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.

Ustrezni razredčili sta:

0,9-odstotni natrijev klorid za injiciranje (9 mg/ml), 5-odstotna glukoza za injiciranje (50 mg/ml), 0,9-odstotni natrijev klorid za injiciranje (9 mg/ml) in 5-odstotna glukoza za injiciranje (50 mg/ml) ali raztopina Ringerjevega acetata.

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 smete samo bistro in brezbarvno do bledo rumeno raztopino brez vlaken in 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 razredčila.

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

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

Želeni odmerek je treba aplicirati počasi z intravenskim infundiranjem. 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 v skladu z lokalnimi predpisi.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandija

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/15/02059/001-002

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.10.2015

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.05.2016