

---

## **Modul 1.3.1 Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

### **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

#### **1. IME ZDRAVILA**

Vankomicin Hospira 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Vankomicin Hospira 1000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

#### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena viala vsebuje 500 mg (kar ustreza 500.000 i.e.) vankomicina v obliki vankomicinijevega klorida. Po rekonstituciji z 10 ml vode za injekcije nastali koncentrat za raztopino vsebuje 50 mg vankomicina/ml.

Ena viala vsebuje 1000 mg (kar ustreza 1.000.000 i.e.) ali 1000 mg vankomicina v obliki vankomicinijevega klorida. Po rekonstituciji z 20 ml vode za injekcije nastali koncentrat za raztopino vsebuje 50 mg vankomicina/ml.

Pomožne snovi z znanim učinkom: manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

#### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

bel do bledo rjav kristalinični prašek

pH vodne raztopine je: 2.8 - 4.5.

#### **4. KLINIČNI PODATKI**

##### ***4.1 Terapevtske indikacije***

##### **Intravenska uporaba**

Hude okužbe, ki jih povzročajo po Gramu pozitivne bakterije, občutljive na vankomicin,, ki jih ni mogoče zdraviti z drugimi antibiotiki ali se niso odzvale ali so odporne na druge antibiotike kot so penicilini in cefalosporini ali okužbe s stafilokoki, odpornimi na druge antibiotike.

- endokarditis
- septikemija
- okužbe kosti
- okužbe spodnjih dihal
- okužbe mehkih tkiv

Antibiotiki se uporabljajo kot podpora ustreznim kirurškim postopkom pri omejenih, gnojnih okužbah s stafilokoki.

Vankomicin je samostojno ali skupaj z aminoglikozidi učinkovit pri endokarditisu, ki ga povzročata *S. viridans* ali *S. bovis*. Pri enterokoknem (*E. faecalis*) endokarditisu je vankomicin učinkovit le v

---

kombinaciji z aminoglikozidi. Vankomicin je učinkovit proti endokarditisu, povzročenu z difteroidi in v kombinaciji z rifampicinom in/ali aminoglikozidi pri endokarditisu po vstavitvi zaklopke, povzročenu z *S. epidermidis* ali difteroidi. Na gojiščih je potrebno določiti povzročitelje in njihovo občutljivost na vankomicin.

### **Peroralna uporaba**

Po raztapljanju je zdravilo Vankomicin Hospira v peroralni obliki primerno za zdravljenje določenih črevesnih vnetij:

- psevdomembranskega enterokolitisa (npr. zaradi *Clostridium difficile*), ki je posledica zdravljenja z antibiotiki
- s stafilokoki povzročene enterokolitisa.

Parenteralno uporabljeni vankomicin pri zdravljenju teh bolezni ni učinkovit.

Zdravilo Vankomicin Hospira se lahko uporablja v vseh starostnih skupinah.

Upoštevati je treba uradne smernice glede ustrezne rabe protibakterijskih zdravil.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Za intravensko uporabo po rekonstituciji ali za peroralno uporabo po raztapljanju.

#### **Intermitentna infuzija (priporočena oblika infuzije)**

##### Odmerjanje

Bolniki z normalnim delovanjem ledvic

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

Običajen intravenski odmerek je 500 mg vsakih 6 ur ali 1000 mg vsakih 12 ur. Pri dajanju 500 mg infuzije je potrebno zagotoviti 1 urni minimalni čas infuzije. V izogib neželenim učinkom zdravila lahko pri infundiranju 1000 mg največja hitrost infundiranja znaša 10 mg/min. Faktorji, kot sta starost ali debelost, lahko vodijo v potrebo po prilagoditvi običajnega dnevnega odmerka, ki znaša 2 g.

##### *Otroci, stari od 1 meseca do 12 let*

Otroci prejemajo 10 mg/kg telesne mase vsakih 6 ur. Infundiranje vsakega odmerka mora trajati najmanj 60 minut. Dnevni odmerek znaša 40 mg/kg telesne mase.

##### *Novorojenčki (normalno donošeni) in dojenčki*

Pri novorojenčkih in dojenčkih je dnevni odmerek lahko nižji. Priporočeni začetni odmerek je 15 mg/kg, vzdrževalni odmerek pa 10 mg/kg na vsakih 12 ur v prvem tednu življenja, nato pa na vsakih 8 ur do 1 meseca starosti. Morda bo treba natančno spremljati koncentracije vankomicina v serumu.

##### **Bolniki z okvaro delovanja ledvic in starejši bolniki**

Pri teh bolnikih je treba odmerke prilagoditi, da preprečimo toksične ravni zdravila v serumu. Posebno priporočamo meritev koncentracij vankomicina v serumu pri starejših ali resno bolnih bolnikih s spremenljivim delovanjem ledvic. Kadar je možno meriti očistek kreatinina, lahko za prilagoditev odmerjanja uporabljamo naslednjo tabelo. Odmerek vankomicina v njej (v mg) je približno 15 kratnik hitrosti glomerularne filtracije (v ml/min).

Tabela odmerkov za odrasle z okvaro delovanja ledvic

Očistek kreatinina ml/min	Odmerek vankomicina mg/24 h
100	1,545
90	1,390
80	1,235
70	1,080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

Začetni odmerek mora vedno znašati najmanj 15 mg/kg.

Tabela ne velja za bolnike, pri katerih ledvice praktično ne delujejo. Tem bolnikom je treba dati začetni odmerek 15 mg/kg telesne mase, da dosežemo terapevtske ravni zdravila v serumu. Vzdrževalni odmerki znašajo 1,9 mg/kg/24 ur. Za bolj poenostavljeno odmerjanje lahko bolniki s močno okvarjenim delovanjem ledvic prejmejo 250 mg do 1 g vsakih nekaj dni, namesto dnevnega odmerka vsak dan.

Če je znana samo koncentracija kreatinina v serumu, se lahko približni očistek kreatinina izračuna z uporabo naslednje formule:

*Moški:*

$$\frac{\text{bolnikova masa (v kg)} \times (140 - \text{starost (leta)})}{72 \times \text{koncentracija kreatinina v serumu (mg/dl)}}$$

*Ženske:*

0,85 x vrednost, izračunana z zgornjo formulo

Vrednost serumskega kreatinina mora ustrezati delovanju ledvic v stanju ravnotežja. V naslednjih skupinah bolnikov približna izračunana vrednost običajno presega dejanski očistek kreatinina: bolniki z upadajočim delovanjem ledvic (npr. v šoku, s hudo odpovedjo srca ali oligurijo), debeli bolniki ali bolniki z boleznimi jeter, edemom ali ascitesom, oslabei, slabo hranjeni ali neaktivni bolniki.

Če je le mogoče, je treba očistek kreatinina meriti direktno.

#### Način uporabe

za intravensko uporabo po rekonstituciji

Pomembno je zagotoviti, da infundiranje zdravila Vankomicin Hospira poteka izključno intravensko, v zadostni razredčitvi, počasi, z največjo hitrostjo 10 mg/min, v vsakem primeru najmanj 60 minut.

---

Odmerek določimo individualno glede na maso, starost in delovanje ledvic. Za lažje prilagajanje odmerkov lahko merimo koncentracije vankomicina.

Za informacije o rekonstituciji in redčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

### ***Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter***

Zaenkrat ni podatkov, ki bi nakazovali potrebo po zmanjšanju odmerkov pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter.

### **Peroralna uporaba**

#### Odmerjanje

Odrasli z enterokolitisom običajno vzamejo 500 mg do 2 g vankomicina na dan v 3 do 4 deljenih odmerkih. Otroci prejmejo 40 mg/kg telesne mase na dan v 3 do 4 deljenih odmerkih. Dnevnega odmerka 2 g vankomicina ne smemo preseči.

#### **Trajanje uporabe:**

Trajanje zdravljenja je odvisno od tega, kako huda je okužba, ter od kliničnega in bakteriološkega napredka.

Pri entrokolitisu je treba vankomicin jemati (peroralno) 7 do 10 dni.

#### Način uporabe

Za peroralno uporabo po raztapljanju.

Vsebino ene viala naj bolnik popije po delih ali mu jo damo skozi želodčno sondo.

Za informacije o rekonstituciji in redčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pomembno je zagotoviti, da infundiranje zdravila Vankomicin Hospira poteka izključno intravensko, v zadostni razredčitvi, z največjo hitrostjo 10 mg/min, v vsakem primeru najmanj 60 minut.

Če se vankomicin injicira prehitro, npr. v nekaj minutah, to lahko povzroči izrazito hipotenzijo vključno s šokom in v redkih primerih vključno s srčnim zastojem, odzive, podobne histaminskemu ter makulopapulozni ali eritematozni izpuščaj (»sindrom rdečega moža« ali »sindrom rdečega vratu«). Te reakcije običajno takoj izginejo, če ustavite injiciranje.

Zaradi potencialne ototoksičnosti in nefrotoksičnosti je treba vankomicin uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro sluha in/ali delovanja ledvic.

Pri bolnikih z že obstoječo okvaro delovanja ledvic ali pri hkratnem dajanju aminoglikozidov je potrebno redno spremljati delovanje ledvic in določiti odmerek še posebej previdno, da čim bolj zmanjšamo tveganje za nefrotoksičnost (glejte poglavje 4.2).

Poročali so o začasni ali trajni ototoksičnosti (glejte poglavje 4.8) pri bolnikih z že obstoječo izgubo sluha, ki so jim dajali visoke intravenske odmerke ali sočasno še drugo ototoksično zdravilo, kot je na primer aminoglikozid. Pred izgubo sluha se lahko pojavi tinitus. Starejši bolniki so za poškodbe sluha bolj dovzetni. Izkušnje z drugimi antibiotiki kažejo, da kljub opustitvi zdravljenja naglušnost lahko

---

napreduje. Da bi zmanjšali tveganje za ototoksičnost, je potrebno redno spremljati koncentracije vankomicina v krvi; dodatno priporočamo tudi redno preverjanje sluha.

Tveganje za nastop toksičnih učinkov je zelo povečano pri visokih koncentracijah vankomicina v krvi (kar se lahko zgodi ob odpovedi ledvic) in pri dolgotrajnem zdravljenju, kot tudi pri sočasnem zdravljenju z drugimi nefrotoksičnimi ali ototoksičnimi zdravili (npr. aminoglikozidi).

Redna preverjanja delovanja ledvic in sluha kot tudi vrednosti vankomicina v krvi so indicirana pri že opisanih pogojih in pri bolnikih, starejših od 60 let (zmanjšan sistemski in ledvični očistek). Redno spremljanje vrednosti vankomicina v krvi je indicirano tudi pri dolgotrajnem zdravljenju. Fiziološko upadanje glomerularne filtracije pri višji starosti lahko vodi v izredno visoke serumske vrednosti vankomicina, če odmerka ne prilagodimo.

Odmerke je potrebno titrirati na podlagi serumskih vrednosti. Redno je potrebno spremljati krvne koncentracije in nadzorovati delovanja ledvic.

Na splošno priporočamo, da koncentracije preverjate 2 - 3 krat na teden.

Drugi dejavniki, ki lahko zvišajo možnost toksičnosti, so napredovala starost in izguba tekočin. Kombinirano zdravljenje z aminoglikozidi je potrebno vršiti previdno pri bolnikih z mišičnimi obolenji, kot so *myasthenia gravis* ali Parkinsonova bolezen, ker lahko zaradi svojega možnega kurariformnega učinka na živčnomišično delovanje okrepijo mišično šibkost.

Poročali so o zvišani nefrotoksičnosti po sočasnem dajanju aminoglikozidnih antibiotikov in cefalotina.

Pri večkratnem peroralnem dajanju vankomicina so pri nekaj bolnikih z aktivnim psevdomembranskim kolitisom, povzročnim s *C. difficile*, opazili klinično relevantne serumske koncentracije (glejte poglavje 4.8). Pri teh bolnikih je morda primerno spremljanje serumskih vrednosti.

Vankomicin močno draži tkiva in povzroča nekrozo na mestu injiciranja, če je apliciran intramuskularno. Bolečina na mestu injiciranja in tromboflebitis se pojavita pri številnih bolnikih, ki se zdravijo z vankomicinom, občasno v hudi obliki.

Zato je nujno zagotoviti, da infundiranje zdravila Vankomicin Hospira poteka izključno intravensko, v zadostni razredčitvi, zelo počasi, z največjo hitrostjo 10 mg/min, v vsakem primeru pa najmanj 60 minut.

Mesto infundiranja je treba redno menjavati.

Vankomicin lahko okrepi z anestetiki povzročeno depresijo miokarda. Med anestezijo je potrebno odmerek dajati ob podrobnem spremljanju delovanja srca, dobro razredčen in počasi. Spremembo položaja bolnika je potrebno odložiti, dokler infuzija ni zaključena, s čimer omogočimo posturalno prilagoditev bolnika.

Pri bolnikih, ki prejemajo vankomicin dlje časa ali sočasno z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo nevtropenijo ali agranulocitozo (glejte poglavje 4.5), je potrebno redno spremljati krvno sliko.

Pri vseh bolnikih, ki prejemajo vankomicin, je potrebno redno spremljati krvno sliko, urin in vrednosti testov ledvične in jetrne funkcije.

---

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*.

V primeru, da se med ali po intravenskem zdravljenju pojavi huda, dolgotrajna diareja, je potrebno razmisliti o možnosti pojava psevdomembranskega enterokolitisa, ki ga je treba zdraviti takoj. Uporaba zdravil, ki zavirajo peristaltiko, je kontraindicirana.

Vankomicin dajemo previdno bolnikom, ki so alergični na teikoplanin, ker so poročali o navzkrižnih alergijskih reakcijah med vankomicinom in teikoplaninom.

#### Pediatrična populacija

Vankomicin zaradi nezrelosti ledvic in možnega dviga serumskih koncentracij vankomicina pri dojenčkih in otrocih uporabljamo posebej previdno. Koncentracije vankomicina v krvi je potrebno skrbno spremljati. Pri nedonošenčkih in majhnih dojenčkih je razumno, da z merjenjem krvnih vrednosti potrdimo, da so serumske koncentracije vankomicina v zelenem območju. Sočasna uporaba vankomicina in anestetičnih učinkovin pri otrocih je povezana z eritemom in rdečico, podobno kot pri histaminskem odzivu. V primeru, da je dajanje vankomicina potrebno za kirurško profilakso, je priporočljivo dajati anestetik šele po tem, ko je infuzija vankomicina zaključena.

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

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

Pri sočasni ali sekvenčni uporabi drugih nevrotoksičnih, ototoksičnih in/ali nefrotoksičnih zdravil, zlasti amfotericina B, aminoglikozidov, bacitracina, polimiksina B, kolistina, viomicina, streptomocina, neomicina, kanamicina, gentamicina, cefaloridina, paromomicina, tobramicina, sisomicina, amikacina, ciklosporina, diuretikov zanke ali cisplatina je potrebno natančno spremljanje znakov oto- ali nefrotoksičnosti pri bolniku. V primeru okvare delovanja ledvic je treba odmerke zdravila previdno prilagoditi.

Sočasna uporaba vankomicina in anestetičnih učinkovin je vodila do eritema, pordelosti kože, ki je bila podobna kot pri histaminskem odzivu in do anafilaktoidnih reakcij. Pogostnost dogodkov, povezanih z infundiranjem, je ob sočasni aplikaciji anestetičnih učinkovin povečana. Dogodke, povezane z infundiranjem, je mogoče zmanjšati s 60-minutnim infundiranjem vankomicina pred uvedbo anestetika.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Vankomicin Hospira dlje časa ali sočasno z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo nevtropenijo ali agranulocitozo (glejte poglavje 4.5), je potrebno redno spremljati število levkocitov.

V primeru dajanja vankomicina med operacijo ali takoj po njej, je njegov učinek (živčno-mišična blokada) ob sočasni uporabi mišičnih relaksantov (npr. sukcinilholina) lahko zvišan ali podaljšan.

Šibak odziv na dajanje vankomicina je bil pripisan inaktivaciji vankomicina ob infundiranju heparina skozi isto linijo.

Pri bolnikih z vnetno črevesno okužbo lahko pride do klinično pomembnih serumskih koncentracij tudi po peroralni uporabi vankomicina, še posebej, če je hkrati prizadeto tudi delovanje ledvic. V takšnem primeru so možne enake interakcije kot pri intravenskem infundiranju.

---

## 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 trajanje gestacije (glejte poglavje 5.3). Vendar vankomicin prehaja placento, zato ni mogoče izključiti morebitnega tveganja za embrionalno in neonatalno ototoksičnost ali nefrotoksičnost. Vankomicin se zato sme uporabljati v obdobju nosečnosti samo, če je to nujno potrebno ter šele po temeljiti oceni razmerja med tveganjem in koristjo zdravljenja. Potrebno je skrbno spremljati krvne koncentracije, da bi bilo tveganje toksičnih učinkov na plod kar najmanjše.

### *Dojenje*

Vankomicin se izloča v materino mleko, zato se sme v obdobju dojenja uporabljati samo, če drugi antibiotiki niso bili učinkoviti. 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 možna 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

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

## 4.8 Neželeni učinki

V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki razvrščeni po resnosti v padajočem vrstnem redu. Naslednji neželeni učinki so razvrščeni v skladu s konvencijo MedDRA po pogostnosti in po organskih sistemih:

zelo pogosti	( $\geq 1/10$ )
pogosti	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
občasni	( $\geq 1/1,000, < 1/100$ )
redki	( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ )
zelo redki	( $< 1/10,000$ )
neznana	(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

### *Povzetek varnostnega profila*

Nekateri bolniki z vnetimi boleznimi črevesne sluznice lahko kažejo signifikanten sistemski vnos peroralno danega vankomicina in so lahko izpostavljeni večji nevarnosti za pojav neželenih učinkov, sicer povezanih s parenteralnim dajanjem vankomicina. Tveganje je zvišano pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic.

### **Z infundiranjem povezani dogodki**

Anafilaktoidne reakcije vključno s padcem krvnega tlaka, zasoplostjo, koprivnico ali srbenjem se lahko pojavijo med ali kmalu po hitri infuziji zdravila Vankomicin Hospira. Lahko se pojavijo pordelost kože na zgornjem delu telesa (rdeč vrat) ali bolečina in krči v prsnih ali hrbtnih mišicah. Reakcije običajno izzvenijo v 20 minutah do nekaj urah po prekinitvi infuzije in jih navkljub izraziti podobnosti ne gre mešati z alergijo. Pri počasni infuziji se ti znaki redko pojavijo, zato je treba zagotoviti, da infuzija zdravila Vankomicin Hospira v odmerku do 500 mg traja vsaj 60 minut in da pri višjih odmerkih hitrost infundiranja ne preseže 10 mg/min (glejte poglavje 4.4).

Če vankomicin injiciramo prehitro, t.j. v nekaj minutah, lahko pride do hudega padca krvnega tlaka vključno s šokom in bradikardijo, zelo redko lahko pride tudi do zastoja srca.

Pojavi se lahko vnetje ven, kar lahko omejimo s počasnim infundiranjem razredčenih raztopin in menjavanjem mesta infuzije. Nenamerno paravensko ali intramuskularno injiciranje vodi do bolečine, draženja tkiva in nekroze.

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	<i>zelo redki</i>	pseudomembranski kolitis
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	<i>redki</i>	trombocitopenija, nevtropenija, (reverzibilna) agranulocitoza, eozinofilija  Reverzibilna nevtropenija se običajno pojavi vsaj en teden po začetku intravenoznega zdravljenja ali po skupnem odmerku, večjem od 25 g. Nevtropenija je po ukinitvi zdravljenja z vankomicinom hitro reverzibilna.
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	<i>redki</i>	anafilaktične reakcije
	<i>neznana pogostnost</i>	preobčutljivostne reakcije
<b>Bolezni živčevja</b>	<i>redki</i>	omotica
<b>Očesne bolezni</b>	<i>zelo redki</i>	solzenje
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	<i>redki</i>	Prehodno ali stalno slabšanje sluha, izguba sluha (večina teh bolnikov je imela motnje delovanja ledvic, predobstoječo izgubo sluha ali sočasno zdravljenje z ototoksičnimi zdravili), vertigo, tinitus; tinitus je lahko predhodnik gluhosti in ga je potrebno upoštevati kot znak za prenehanje zdravljenja.
<b>Srčne bolezni</b>	<i>redki</i>	zastoj srca
<b>Žilne bolezni</b>	<i>redki</i>	flebitis
	<i>zelo redki</i>	vaskulitis
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	<i>pogosti</i>	dispneja, stridor
<b>Bolezni prebavil</b>	<i>redki</i>	slabost
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	<i>neznana pogostnost</i>	hepatitis in zlatenica
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	<i>redki</i>	izpuščaj (vključno z ekfoliativnim dermatitisom), Stevens-Johnsonov sindrom, urtikarija, srbenje, pordelost kože na zgornjem delu telesa (rdeč vrat)
	<i>neznana pogostnost</i>	simptomi z buloznimi izpuščaji, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), linearni IgA bulozni dermatitis, sindrom reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS )  Če sumimo bulozno bolezen, moramo prenehati z zdravljenjem in opraviti dermatološki pregled pri specialistu.
<b>Bolezni sečil</b>	<i>redki</i>	odpoved ledvic (zvišan serumski kreatinin ali



		koncentracija dušika sečnine v krvi), še posebej pri bolnikih, ki jim dajemo visoke intravenske odmerke vankomicina, intersticijskem nefritisu, akutni odpovedi ledvic
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	<i>redki</i>	bolečina in krči v prsnih in hrbtnih mišicah, z jemanjem zdravila povezana povišana telesna temperatura, tresenje
	<i>neznana pogostnost</i>	drgetanje
<b>Preiskave</b>	<i>pogosti</i>	hipotenzija
	<i>neznana pogostnost</i>	zvišane vrednosti jetrnih encimov

Uporaba vankomicina lahko vodi v pretirano razraščanje neobčutljivih bakterij in glivic.

#### **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:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Podporni ukrepi z vzdrževanjem glomerularne filtracije. Poročali so, da je hemoperfuzija s polisulfonilnimi smolami vodila do rahlega porasta v izločanju vankomicina. Hemodializa in peritonealna dializa sta se izkazali kot neučinkoviti.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij, glikopeptidni antibiotiki.

Oznaka ATC: J01XA01

#### **Mehanizem delovanja**

Mehanizem delovanja vankomicina temelji na zaviranju trans-glikozilatne reakcije. Prekurzorji, ki so potrebni za prečno povezavo mureina (N-acetil glukozamin, N-acetil muraminska kislina), tako niso več vgrajeni v rastočo celično steno. To pripelje do baktericidnega učinka.

#### **Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko**

Učinkovitost je odvisna od časa, v katerem je koncentracija zdravilne učinkovine nad minimalno inhibitorno koncentracijo (MIC) patogena.

#### **Mehanizem odpornosti**

Odpornost na vankomicin lahko temelji na naslednjih mehanizmih:

Sprememba ciljne strukture: ta oblika odpornosti se je pojavila pri vrstah *Enterococcus faecium*, zlasti v zadnjih letih. Pri tem se spremeni D-alanil-D-alanin konec aminokislinske stranske verige prekursorja mureina v D-ala-D-laktat, s čimer je afiniteta do vankomicina močno zmanjšana. Encima, odgovorna za to spremembo, sta na novo oblikovana D-laktat dehidrogenaza ali ligaza.

Zmanjšana občutljivost ali odpornost stafilokokov na vankomicin temelji na povečani tvorbi prekursorjev mureina, na katerega se veže vankomicin.

Obstaja delna navzkrižna odpornost vankomicina in glikopeptidnega antibiotika teikoplanina.

### Mejne vrednosti

Testiranje vankomicina se izvaja z uporabo običajnih serij razredčitev. Določili so sledeče minimalne inhibitorne koncentracije za občutljive in odporne patogene:

Mejne vrednosti EUCAST-a (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

Patogen	Občutljivi ≤	Odporni
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulazno negativni stafilokoki	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. skupine A, B, C, G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Streptokoki skupine "viridans" (drugi streptokoki)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
gram pozitivni anaerobni povzročitelji	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
nevrstno specifične mejne vrednosti	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

\* temelji večinoma na serumski farmakokinetiki

### Prevalenca pridobljene odpornosti

Prevalenca pridobljene odpornosti posameznih vrst je lokalno in časovno lahko zelo spremenljiva. Lokalni podatki o odpornosti posameznih vrst so zaradi tega nujni - še zlasti za ustrezno zdravljenje hudih okužb. V primeru dvoma o učinkovitosti vankomicina zaradi lokalnega stanja odpornosti je treba poiskati nasvet strokovnjaka. Potrebno je pridobiti mikrobiološke izvide in določiti povzročitelja ter njegovo občutljivost na vankomicin, še zlasti v primeru hudih okužb ali neuspešnega zdravljenja.

Prevalenca pridobljene odpornosti v Nemčiji temelji na osnovi podatkov zadnjih 5 let, pridobljenih iz nacionalnih projektov spremljanja odpornosti in raziskav (stanje: december 2012):

Normalno občutljive vrste
<b>Aerobni Gram pozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Corynebacterium jeikeium</i> °
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (vključno z na meticilin odpornimi sevi)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> ° (streptokoki skupin C & G)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptococci skupine "viridans" ° ^

<b>Anaerobni mikroorganizmi</b>
<i>Clostridium difficile</i> °
<i>Peptoniphilus</i> spp. °
<i>Peptostreptococcus</i> spp. °
<b>Vrste, pri katerih lahko pridobljena odpornost predstavlja težavo pri uporabi</b>
<b>Aerobni Gram pozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<b>Naravno odporne vrste</b>
vse Gram-negativne bakterije
<b>Drugi mikroorganizmi</b>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.

° V času objave preglednice ni bilo dostopnih podatkov. Občutljivost je bila predvidena v primarni literaturi, standardnih delih in priporočilih za zdravljenje.

^ Krovni termin za heterogeno skupino različnih vrst streptokokov. Stopnje odpornosti so glede na prisotnost posameznih vrst streptokokov lahko različne.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Vankomicin se po peroralnem dajanju skoraj ne absorbira. Za doseganje sistemskih učinkov se vankomicin zato daje perenteralno.

### Porazdelitev

Kadar možganske ovojnice niso vnete, je prehajanje vankomicina v likvor slabo. Stopnja difuzije je večja, če so možganske ovojnice zaradi okužbe vnete. Vezava na beljakovine v plazmi je okrog 55%.

### Biotransformacija in izločanje

Srednji serumski razpolovni čas pri normalnem delovanju ledvic je 4 do 6 ur. Približno 75 % vankomicina, danega intravensko, se izloči v urin z glomerularno filtracijo v prvih 24 urah. Okvara delovanja ledvic upočasni izločanje. Pri bolnikih brez ledvic srednji serumski razpolovni čas znaša 7,5 dni. Videti je, da se vankomicin pri njih ne presnavlja.

Približno 60% intraperitonealnega odmerka vankomicina, apliciranega med peritonealno dializo, na ta način doseže sistemski obtok v prvih 6 urah. Serumske koncentracije približno 10 µg/ml se dosežejo z intraperitonealnim dajanjem v odmerku 30 mg/kg. Vankomicin se ne izloča učinkovito niti s hemodializo niti s peritonealno dializo. Po intravenskem dajanju lahko zaznamo inhibitorne koncentracije v plevralni, perikardialni, trebušni in sinovialni tekočini ter v tekočini pri ascitesu, pa tudi v urinu in peritonealnem dializatu.

## 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 karcinogenega potenciala pa niso opravili. V študijah teratogenosti, kjer so podgane in kunci dobivali odmerke, ki na podlagi telesne mase (mg/m<sup>2</sup>) približno ustrezajo odmerkom za ljudi, niso opazili znakov poškodbe ploda.

---

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**

klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Do inkompatibilnosti je prišlo, kadar so raztopine vankomicina mešali z naslednjimi zdravili:

aminofilinom, barbiturati, benzil-penicilini, natrijevo soljo kloramfenikol-hidrogen sukcinata, natrijevo soljo klorotiazida, dinatrijevo soljo deksametazon-21-dihidrogen fosfata, heparin natrijem, natrijevo soljo hidrokortizon-21-hidrogen sukcinata, natrijevo soljo meticilina, natrijevim hidrogenkarbonatom, natrijevim nitrofurantoinatom, natrijevo soljo novobiocina, natrijevo soljo fenitoina, natrijevo soljo sulfadiazina, sulfafurazol dietanolaminom.

V primeru kombiniranega zdravljenja vankomicina in drugih antibiotikov/kemoterapevtikov je potrebno ta zdravila dajati ločeno.

Mešanje raztopin vankomicina in betalaktamskih antibiotikov se je izkazalo kot fizikalno nezdržljivo. Z višjimi koncentracijami vankomicina verjetnost nastanka oborine narašča. Pred dajanjem posameznih antibiotikov je priporočljivo zadostno izprati intravenske linije. Prav tako je priporočljivo razredčiti raztopino vankomicina na 5 mg/ml ali manj.

Raztopine vankomicina imajo nizek pH (2,8-4,5). Ob dodajanju drugih snovi za injiciranje lahko pride do kemijskih ali fizikalnih inkompatibilnosti, ki se lahko kažejo kot motnost raztopine ali obarjanje.

Čeprav uporaba vankomicina z intravitrealnim injiciranjem ni odobrena, so vseeno poročali o uporabi za zdravljenje endoftalmitisa in o pojavu oborine po intravitrealnem injiciranju vankomicina in ceftazidima ob uporabi različnih brizg in igel. Oborina se je postopoma raztopila, v dveh mesecih je bila steklovina popolnoma bistra, izboljšala se je tudi ostrina vida.

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

V originalnem vsebniku: 2 leti

#### Koncentrat

Rok uporabnosti po rekonstituciji z vodo za injekcije (glejte poglavje 6.6):

Kemijska in fizikalna stabilnost sta bili dokazani za 14 dni pri 5°C in za 24 ur pri 25°C.

#### Raztopina za infundiranje

Rok uporabnosti po redčenju s 5 % raztopino glukoze; 0,9% raztopino natrijevega klorida; raztopino Ringerjevega laktata ali 3,3 % raztopino glukoze in 0,3 % raztopino natrijevega klorida (glejte poglavje 6.6):

Kemijska in fizikalna stabilnost sta bili dokazani za 96 ur pri 5°C in za 24 ur pri 25°C.

#### Peroralna raztopina

---

Raztopino za peroralno uporabo je treba uporabiti takoj po pripravi.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik, pri čemer shranjevanje praviloma ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če rekonstitucija/redčenje nista potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

**Vankomicin Hospira 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje:**

Ena 10 ml viala (steklo tipa I, prozorna, brezbarvna) z gumijastim zamaškom in hrapavim aluminijastim pečatom z zaščitno zaporko iz polipropilena.

**Vankomicin Hospira 1000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje:**

Ena 30 ml viala (steklo tipa I, prozorna, brezbarvna) z gumijastim zamaškom in hrapavim aluminijastim pečatom z zaščitno zaporko iz polipropilena.

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

Uporabite samo po rekonstituciji praška in redčenju. Rekonstituirana raztopina mora biti brezbarvna, bistra in brez vidnih delcev.

##### **Priprava raztopin za infundiranje**

Prašek najprej raztopimo v 10 ml (za 500 mg) ali 20 ml (za 1000 mg) vode za injekcije. Tako pripravljen koncentrat vankomicina lahko hranimo v hladilniku do 14 dni pri 5° C ali 24 ur pri 25° C brez znatne izgube učinkovitosti. Pred dajanjem bolniku je potrebno koncentrat nadalje razredčiti do vsaj 100 ml razredčene raztopine (za 500 mg) ali do vsaj 200 ml razredčene raztopine (za 1000 mg). Pri bolnikih s striktnimi omejitvami volumna vnosa tekočin lahko zvišamo koncentracijo vankomicina v končni raztopini za infundiranje do največ 10 mg/ml.

Koncentrat vankomicina lahko še nadalje razredčimo z naslednjimi raztopinami:

- 5% raztopino glukoze za injiciranje
- 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje
- raztopino Ringerjevega laktata
- 3,3% raztopino glukoze in 0,3% raztopino natrijevega klorida za injiciranje

##### **Priprava peroralne raztopine**

Vsebino 500 mg viala lahko raztopimo v 30 ml vode ali 1000 mg viala v 60 ml vode. Dodamo lahko korektor okusa.

Vsa neporabljena količina zdravila ali odpadni material morata biti odstranjena v skladu z lokalnimi predpisi.

---

**Dodatne informacije**

Terapevtska koncentracija vankomicina v krvi mora eno uro po zaključku infuzije znašati od 30 do 40 mg/l, najnižja koncentracija (pred naslednjim odmerkom) pa je lahko med 5 in 10 mg/l. Pri dolgotrajni uporabi je indicirano redno spremljanje krvnih koncentracij, še posebej pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali prizadetim sluhom, kot tudi pri sočasnem dajanju ototoksičnih in/ali nefrotoksičnih substanc.

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

Hospira UK Limited  
Queensway, Royal Leamington Spa  
Warwickshire, CV31 3RW  
Velika Britanija

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

H/16/02214/001-002

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

25. 7. 2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

22. 6. 2016