

## 1. IME ZDRAVILA

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

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vankomicin Apta 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Ena viala vsebuje 500 mg vankomicina (v obliki vankomicinijevega klorida), kar ustreza 500.000 i.e. vankomicina.

Vankomicin Apta 1000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Ena viala vsebuje 1000 mg vankomicina (v obliki vankomicinijevega klorida), kar ustreza 1.000.000 i.e. vankomicina.

En ml rekonstituiranega koncentrata vsebuje 50 mg vankomicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
homogen, bel do rjavkast stisnjen prašek

Raztopina, pridobljena z rekonstitucijo, ima vrednost pH med 2,5 – 4,5.

## 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, vključno s pljučnico zaradi uporabe respiratorja
- infekcijski endokarditis
- bakteriemija, ki se pojavi z, ali obstaja sum, da je povezana s čimerkoli od navedenega zgoraj

Vankomicin se prav tako uporablja za vse starostne skupine za perioperativno antibakterijsko profilakso pri bolnikih, za katere obstaja veliko tveganje za nastanek bakterijskega endokarditisa med večjimi kirurškimi posegi.

#### Peroralna uporaba

Vankomicin se uporablja za vse starostne skupine za zdravljenje okužb z bakterijo *Clostridium difficile* (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Upoštevati je treba vse uradne smernice glede pravilne uporabe protibakterijskih zdravil.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Kjer je primerno, se mora vankomicin uporabljati v kombinaciji z drugimi protibakterijskimi zdravili.

#### *Intravenska uporaba*

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

#### Odrasli in otroci starejši od 12 let

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

Pri hudo bolnih pacientih je lahko začetni odmerek 25–30 mg/kg telesne mase, da se hitreje doseže najnižjo tarčno koncentracijo vankomicina v serumu.

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

Običajni 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)

Pi 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>PMS (tedni)</b>	<b>Odmerek (mg/kg)</b>	<b>Interval med odmerki (h)</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*

Običajni začetni odmerek je 15 mg/kg pred začetkom anestezije. Od trajanja operativnega posega 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 ter kliničnemu odzivu posameznika.

<b>Indikacija</b>	<b>Trajanje zdravljenja</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, vključno s pljučnico zaradi uporabe respiratorja	7 do 14 dni
Infekcijski endokarditis	4 do 6 tednov ***

\*Nadaljujte, dokler debridement ni več potreben in je bolnik klinično napredoval 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 zaklopov in povzročitelju okužbe

### Posebne skupine

#### *Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih bodo morda potrebni manjši vzdrževalni odmerki zdravila zaradi zmanjšanega 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 se začetnega odmerka ne sme zmanjšati. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je primerneje podaljšati intervale med posameznimi odmerki kot aplicirati manjše dnevne odmerke.

Treba je ustrezno presoditi o sočasni 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 se poveča očistek vankomicina, kar običajno zahteva nadomestne odmerke (v primeru intermitentne hemodialize običajno po opravljeni hemodializi).

#### *Odrasli*

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

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

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

Običajni začetni odmerek za odrasle bolnike je 15 do 20 mg/kg, ki se ga pri pacientih z očistkom 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). Na podlagi kliničnega stanja se lahko razmisli o odložitvi naslednjega

odmerka, dokler niso znane vrednosti serumskega vankomicina.

Pri kritično bolnih osebah z renalno insuficienco, se začetnega odmerka (25 do 30 mg/kg) ne sme zmanjšati.

#### *Pediatrična populacija*

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

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

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

Za novorojenčke in otroke, mlajše kot 1 leto, prosite za pomoč strokovnjaka, saj se zanje ne more uporabiti uporabiti Schwartzove 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. Na podlagi kliničnega stanja se lahko razmisli o odložitvi naslednjega odmerka, dokler niso znane vrednosti serumskega vankomicina.

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

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter prilagoditev odmerkov ni potrebna.

#### *Nosečnost*

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.

#### Peroralna uporaba

*Bolniki, stari 12 let ali več*

Zdravljenje okužb s *Clostridium difficile* (CDI-Clostridium difficile infection):

Običajni odmerek vankomicina je 125 mg na vsakih 6 ur 10 dni, kadar gre za prvo epizodo CDI, ki ni huda. Odmerek lahko povečamo na 500 mg na vsakih 6 ur za 10 dni v primeru hude bolezni ali zapletov. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 2 g.

Pri bolnikih z več recidivi, se lahko razmisli o zdravljenju trenutne epizode CDI z odmerkom 125 mg vankomicina, štirikrat dnevno v obdobju 10 dni, nato sledi bodisi zmanjšanje odmerka, tj. postopno zmanjševanje odmerka do 125 mg dnevno, bodisi odmerjanje v intervalih, kjer se bolniku vsaka 2-3 dni daje 125 do 500 mg na dan, vsaj tri tedne.

#### *Novorojenčki in otroci, stari manj kot 12 let*

Običajen odmerek vankomicina je 10 mg/kg peroralno na vsakih 6 ur 10 dni. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 2 g.

Zdravljenje z vankomicinom je treba prilagoditi kliničnemu poteku bolezni vsakega bolnika. Kadarkoli je mogoče, je uporabo antibiotika, za katerega se sumi, da je povzročil CDI, treba prekiniti. Potrebno je nadomestiti ustrezno količino tekočin in elektrolitov.

#### Spremljanje koncentracij 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, se mora po peroralni uporabi spremljati koncentracijo 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 najnižje 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 se daje samo v obliki počasne intravenske infuzije, ki traja vsaj 1 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, povezanih z infuzijo, 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.

##### Peroralna uporaba

Odmerek vankomicina pri peroralni uporabi se lahko razredči s 30 ml vode in ga da bolniku za popiti ali se ga aplicira po nazogastrični sondi.

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Vankomicina se ne sme aplicirati intramuskularno, saj lahko pride do nekroze na mestu aplikacije.

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

#### Preobčutljivostne reakcije

Hude in včasih življenje ogrožajoče preobčutljivostne reakcije so mogoče (glejte poglavji 4.3 in 4.8). V primeru preobčutljivostnih reakcij se mora zdravljenje z vankomicinom takoj prekiniti in začeti z ustreznimi nujnimi ukrepi.

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

Pri bolnikih z alergijskimi reakcijami na teikoplanin je potrebno biti previden pri uporabi vankomicina, saj lahko pride do navzkrižne preobčutljivosti, vključno z življenje ogrožajočim anafilaktičnim šokom.

#### Spekter protibakterijskega delovanja

Vankomicin ima spekter protibakterijskega delovanja omejen na Gram pozitivne bakterije. Ni primeren za uporabo kot edino zdravilo za zdravljenje nekaterih vrst okužbe, razen če je patogen že dokumentiran in je znano, da je občutljiv oziroma obstaja velika verjetnost za to, da bo okužba z najverjetnejšim patogenom primerna za zdravljenje z vankomicinom.

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

#### 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. 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 je potrebno sočasni in zaporedni uporabi drugih 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 v trajanju najmanj 60 minut, da se prepreči reakcije, povezane s hitro infuzijo. Te reakcije običajno takoj izginejo, če se ustavi injiciranje.

Pogostnost reakcij, povezanih z infuzijo (hipotenzija, rdečina, eritem, koprivnica in pruritus), se poveča s sočasnim prejetjem anestetikov (glejte poglavje 4.5). To se lahko omili z infundiranjem vankomicina v trajanju vsaj 60 minut, pred indukcijo v anestezijo.

#### Hudi kožni neželeni učinki (SCARs - Severe Cutaneous Adverse Reactions)

V povezavi z zdravljenjem z vakomicinom 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 se končajo s smrtjo (glejte poglavje 4.8). Večina teh reakcij se je pojavila v nekaj dneh do osem tednov po začetku zdravljenja z vankomicinom.

Pri predpisovanju zdravila je treba bolnike opozoriti na znake in simptome kožnih reakcij in jih skrbno spremljati. 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 se je pri bolniku zaradi uporabe vankomicina pojavil hud neželeni učinek na koži, se pri tem bolniku nikoli več ne sme začeti zdravljenja z vankomicinom.

#### Reakcije na mestu uporabe

Pri bolnikih, ki dobivajo vankomicin intravensko, pogosto pride do bolečin in tromboflebitisa, včasih do hudih. Pogostnost in resnost tromboflebitisa se lahko minimizira 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 insuficienco, 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 insuficienco 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).

#### Očesne bolezni

Vankomicin ni odobren za aplikacijo v sprednji očesni prekat ali intravitrealno aplikacijo, vključno s profilakso endoftalmitisa.

Po aplikaciji v sprednji očesni prekat ali intravitrealni aplikaciji vankomicina med operacijo sive mrežnice ali po njej so v posameznih primerih opazili hemoragični okluzivni vaskulitis mrežnice, vključno s trajno izgubo vida.

#### Peroralna uporaba

Intravenska uporaba vankomicina ni učinkovita pri zdravljenju okužb z bakterijo *Clostridium difficile*. V takih primerih se mora vankomicin uporabiti peroralno.

Testiranje na kolonizacijo ali toksin *Clostridium difficile* ni priporočljivo za otroke, mlajše od 1 leta, zaradi visoke stopnje asimptomatske kolonizacije, razen če je prisotna huda driska s faktorji tveganja za zastoj, kot so Hirschsprungova bolezen, operirana atrezija anusa ali druge hude motnje motilitete. Vedno se mora iskati alternativne vzroke bolezni in dokazati enterokolitis, povezan z bakterijo *Clostridium difficile*.

Potencial za sistemsko absorpcijo

Absorpcija je lahko povečana pri bolnikih z vnetnimi boleznimi črevesne sluznice ali pri psevdomembranskem enterokolitisu, ki je posledica okužbe z bakterijo *Clostridium difficile*. Pri teh bolnikih je večja nevarnost za pojav neželenih učinkov, še posebej, če imajo hkrati okvaro ledvic. Večja ko je okvara ledvic, večja je nevarnost, da pride do neželenih učinkov, povezanih s parenteralno uporabo vankomicina. Pri bolnikih z vnetnimi boleznimi črevesne sluznice je treba spremljati koncentracijo vankomicina v serumu.

#### Nefrotoksičnost

Treba je redno preverjati delovanje ledvic pri zdravljenju bolnikov z disfunkcijo ledvic in bolnikov, ki se hkrati zdravijo z aminoglikozidom ali drugimi nefrotoksičnimi zdravili.

#### Ototoksičnost

Treba je redno preverjati sluh, kar lahko pomaga zmanjšati tveganje za ototoksičnost pri bolnikih z izgubo sluha ali tistih, ki se sočasno zdravijo z ototoksičnimi zdravili, kot so denimo aminoglikozidi.

#### Medsebojno delovanje z zdravili, ki zavirajo gastrointestinalno motiliteto in z zaviralci protonske črpalke

Treba se je izogibati zdravilom, ki zavirajo gastrointestinalno motiliteto, in treba je pretehtati ustreznost uporabe zaviralcev protonske črpalke.

#### Razvoj bakterij, odpornih na zdravilo

Pri peroralni uporabi vankomicina se poveča tveganje za namnožitev na vankomicin odpornih populacij enterokokov v prebavnem sistemu. Posledično se svetuje preudarna peroralna uporaba vankomicina.

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

#### Druga potencialno nefrotoksična ali ototoksična zdravila

Pri sočasni ali zaporedni uporabi vankomicina z drugimi potencialno nefrotoksičnimi in/ali, nefrotoksičnimi učinkovinami, predvsem gentamicinom, amfotericinom B, streptomycinom, neomicinom, kanamicinom, amikacinom, tobramicinom, viomicinom, bacitracinom, polimiksinom B, kolistinom, cisplatinom in piperacilin/tazobaktamom je potrebno natančno spremljanje bolnika, saj je povečano tveganje za ototoksičnost in/ali nefrotoksičnost (glejte poglavje 4.4)

#### 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.

#### Mišični relaksanti

Če vankomicin apliciramo med operacijo ali neposredno po njej, je lahko učinek (nevromišična blokada) sočasno uporabljenih mišičnih relaksansov (na primer sukcinilholina) okrepljen in podaljšan.

### **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 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).

Glede na pomembnost zdravila za doječo mater je potrebno razmisliti o prekinitvi dojenja.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Vankomicin Apta nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so flebitis, psevdoalergijske reakcije, pordelost zgornjega dela telesa (»sindrom rdečega moža«) v povezavi z prehitrim intravenskim infundiranjem vankomicina.

Absorpcija vankomicina iz prebavnega sistema je zanemarljiva. Vendar v primeru hudega vnetja črevesne sluznice, še posebej ob okvarjenem delovanju ledvic, lahko pride do neželenih učinkov, ki se pojavljajo pri parenteralnem zdravljenju z vankomicinom.

V povezavi z zdravljenjem z vakomicinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCARs), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP) (glejte poglavje 4.4).

##### Preglednica neželenih učinkov

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

Pogostnost 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 pogostnost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>Organski sistem</b>	
<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</b>	
Redki	reverzibilna nevtropenija <sup>1</sup> , agranulocitoza, eozinofilija, trombocitopenija, pancitopenija
<b>Bolezni imunskega sistema:</b>	
Redki	preobčutljivostne reakcije, anafilaktična reakcija <sup>2</sup>
<b>Ušesne bolezni vključno z motnjami labirinta:</b>	
Občasni	prehodna ali trajna izguba sluha <sup>4</sup>
Redki	vertigo, tinitus <sup>3</sup> , 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, s protitelesi IgA inducirani bulozni dermatitis <sup>5</sup> , toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Neznana pogostnost	eozinofilija in sistemski simptomi (sindrom DRESS), AGEP (akutna generalizirana eksantemozna 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

#### 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.

Tinitus, ki se lahko pojavi pred izgubo sluha, se mora upoštevati kot indikacija za prekinitve zdravljenja.

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.

#### Otroci

Varnostni profil je na splošno konsistenten pri otrocih in odraslih bolnikih. Pri otrocih so opisali nefrotoksičnost, najpogosteje pri hkratni uporabi drugih nefrotoksičnih zdravil, 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 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 (8) 2000 500  
Faks: +386 (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

Poročali so o toksičnosti zaradi prevelikega odmerka. Pri otroku, starem 2 leti, ki je prejel intravenski odmerek 500 mg, je prišlo do zastrupitve, ki se je končala s smrtjo.

Uporaba skupnega odmerka 56 g v 10 dneh je pri odraslih povzročila odpoved ledvic. V določenih pogojih z visokim tveganjem (na primer v primeru hude ledvične okvare) se lahko pojavijo visoke koncentracije v serumu ter ototoksični in nefrotoksični učinki.

*Ukrepi v primeru prevelikega odmerjanja:*

- Specifični antidot ni znan.
- Potrebno je simptomatsko zdravljenje ob ohranjanju delovanja ledvic.
- Vankomicin se iz krvi slabo odstrani s hemodializo ali peritonealno dializo. Za zmanjšanje serumske koncentracije vankomicina so uporabili hemofiltracijo ali hemoperfuzijo s polisulfonskimi smolami.

### 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 D-alanil-D-alaninski konec prekursorske enote celične stene. Zdravilo je počasi baktericidno za mikroorganizme, ki se delijo. Poleg tega zmanjša 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 najnižje 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 zaskrbljajoči so multiodporni sevi 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 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 se pridobi 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 spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C in G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
gramskopozitivni 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> Koagulaza negativni stafilokoki <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i> <b>Anaerobne vrste</b> <i>Clostridium spp. except Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium spp.</i>

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

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorbcija

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 podobni tistim po enem odmerku.

Pri peroralni uporabi se vankomicin običajno ne absorbira v kri, lahko pa pride do absorpcije po peroralni uporabi pri bolnikih s (pseudomembranskim) kolitisom. To lahko pri bolnikih, ki imajo hkrati ledvično okvaro, privede do kopičenja vankomicina.

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 60 l/1,73 m<sup>2</sup> telesne površine. Pri koncentracijah vankomicina v serumu 10 mg/l do 100 mg/l je vezava na beljakovine v plazmi, izmerjena z ultra-filtracijo, 30-55-%.

Vankomicin zlahka prehaja skozi placento in se porazdeli po popkovnični krvi. 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 normalno delujočimi ledvicami 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.

Po peroralni uporabi so v urinu našli le majhen del odmerka. Po drugi strani so velike koncentracije vankomicina našli v blatu (>3100 mg/kg pri odmerku 2 g/dan).

### 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*

Farmokinetika 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**

Študij vpliva tega zdravila na razmnoževanje niso izvedli, zato vpliv na razmnoževanje ni znan. Običajna študija teratogenosti na samicah podgan ni pokazala teratogenega učinka, enake rezultate so dobili v podobni študiji pri samicah kuncev. Pri teh vrstah so bile ledvice tarčni organ toksičnosti.

Vankomicin so proučevali v številnih standardnih študijah *in vitro* in *in vivo*, da bi določili mutageni potencial, ki vključuje skeniranje nespecifičnega poškodbe DNA, naključnih mutacij, kromosomskih poškodb in izgubo kromosomov. Zdravilo ni bilo genotoksično.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Natrijev hidroksid in klorovodikova kislina (za uravnavanje pH).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Raztopina vankomicina ima nizko vrednost pH, zato lahko povzroči kemijsko ali fizikalno nestabilnost, če se jo meša z drugimi spojinami. Mešanje z bazičnimi raztopinami se odsvetuje. Vsako raztopino za parenteralno uporabo je treba pred uporabo 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

Prašek:

2 leti

Rekonstituirana raztopina:

Rekonstituirano raztopino za intravensko uporabo je treba dodatno razredčiti takoj po pripravi.

Rekonstituirana raztopina, razredčena s prečiščeno vodo, namenjena peroralni uporabi, je stabilna še 48 ur pri temperaturi 2-8 °C.

Razredčena raztopina:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani:

- za obdobje 24 ur pri temperaturi 25 °C, po rekonstituciji in razredčitvi z natrijevim kloridom 9 mg/ml raztopino za injiciranje (0,9 %) ali glukozo 50 mg/ml raztopino za injiciranje (5 %)
- za obdobje 96 ur pri temperaturi 2-8 °C po rekonstituciji in razredčitvi z natrijevim kloridom 9 mg/ml raztopino za injiciranje (0,9 %) ali glukozo 50 mg/ml raztopino za injiciranje (5 %) ali raztopino Ringerjevega laktata ali natrijevim kloridom 9 mg/ml raztopino za injiciranje (0,9 %) + glukozo 50 mg/ml raztopino za injiciranje (5 %).

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.

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

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Primarna ovojnjina zdravila Vankomicin Apta 500 mg: viala iz brezbarvnega stekla tipa 1 z gumijastim zamaškom ter oranžno *flip-off* zaporko iz aluminija.

Primarna ovojnjina zdravila Vankomicin Apta 1000 mg: viala iz brezbarvnega stekla tipa 1 z gumijastim zamaškom ter belo *flip-off* zaporko iz aluminija.

Sekundarna ovojnjina: škatle z 1, 5, 10 ali 20 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 50 mg/ml vankomicina pred uporabo še dodatno razredčiti glede na način uporabe.

**Priprava rekonstituiranega koncentrata**

Vankomicin Apta 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Prašek raztopite v 10 ml sterilne vode za injekcije.

Vankomicin Apta 1000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Prašek raztopite v 20 ml sterilne vode za injekcije.

En ml rekonstituiranega koncentrata vsebuje 50 mg vankomicina.

#### **Videz rekonstituiranega koncentrata**

Po rekonstituciji je koncentrat bister, brezbarven do rumenkasto rjav in brez vidnih delcev.

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 dodatno razredčiti.

Ustrezne raztopine za razredčitev so:

- glukoza 50 mg/ml raztopina za injiciranje (5 %)
- natrijev klorid 9 mg/ml raztopina za injiciranje (0,9 %),
- glukoza 50 mg/ml raztopina za injiciranje (5 %) z natrijevim kloridom 9 mg/ml raztopino za injiciranje (0,9 %),
- raztopina Ringerjevega laktata.

#### ***Intermitentna infuzija***

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

Rekonstituirano raztopino, ki vsebuje 1000 mg vankomicina (50 mg/ml), 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 intravenskim infundiranjem. Pretok ne sme biti hitrejši kot 10 mg/min, infundiranje pa mora trajati 60 minut ali celo več.

#### ***Kontinuirana infuzija***

Uporabimo jo le, če zdravljenje z intermitentno infuzijo ni mogoče. 1000 mg do 2000 mg raztopljenega vankomicina redčimo v zadostni količini zgoraj navedenih raztopin za redčenje in apliciramo v obliki kapalne infuzije, tako da bolnik v 24 urah dobi predpisani dnevni odmerek.

#### ***Peroralna uporaba***

Vsebina vial se lahko uporabi parenteralno.

Rekonstituirano raztopino, ki vsebuje 500 mg in 1000 mg vankomicina se lahko razredči v 30 ml vode in da bolniku za piti ali pa se da preko nazogastrične sonde.

#### **Izgled razredčene raztopine**

Razredčena raztopina je bistra in brezbarvna, brez vidnih delcev.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

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

#### **Odstranjevanje**

Viale so samo za enkratno uporabo. Neuporabljeni zdravilo je treba zavreči. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

Apta Medica Internacional d.o.o.



Likozarjeva 6  
1000 Ljubljana  
Slovenija

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

H/16/02192/001-008

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

Datum prve odobritve: 29.06.2016

Datum zadnjega podaljšanja: 14.11.2019

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

28.1.2021