POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1000 mg vankomicina (v obliki vankomicinijevega klorida), ki ustreza **1.000.000 i.e. vankomicina**.
Če zdravilo rekonstituiramo z 20 ml vode za injekcije, je koncentracija pripravljenega koncentrata za raztopino za infundiranje, ki vsebuje vankomicinijev klorid, 50 mg/ml.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Prašek bele do bledo rjavkaste barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Intravenska uporaba
Vankomicin je indiciran pri vseh starostnih skupinah za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1):
- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv,
- okužbe kosti in sklepov,
- zunajbolnišnična pljučnica,
- bolnišnična pljučnica, tudi ventilatorska pljučnica (VAP; pljučnica, ki se pojavi pri bolniku, ki ga umetno predihavajo),
- infekcijski endokarditis.

Vankomicin je pri vseh starostnih skupinah indiciran tudi za perioperativno profilakso bakterijskih okužb pri bolnikih, pri katerih obstaja veliko tveganje za razvoj bakterijskega endokarditisa med večjimi kirurškimi posegi.

Peroralna uporaba
Vankomicin je indiciran pri vseh starostnih skupinah za zdravljenje okužb s *Clostridium difficile (Clostridium difficile infection - CDI)* (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kjer je primerno, je treba vankomicin uporabiti v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje bakterijskih infekcij.

Intravenska uporaba

Prvi odmerek mora temeljiti na celotni telesni masi. Naslednje odmerke je treba prilagoditi glede na koncentracije v serumu, da dosežemo tarčno terapevtsko koncentracijo. Pri nadaljnjih odmerkih in

določanju intervalov med odmerki je treba upoštevati ledvično funkcijo.

Odrasli in otroci stari 12 let ter starejši od 12 let
Priporočeni odmerek je 15 do 20 mg/kg telesne mase na vsakih 8 do 12 ur (ne smemo preseči 2 g na odmerek).

Pri hudo bolnih bolnikih lahko damo začetni polnilni odmerek 25–30 mg/kg telesne mase, da hitreje dosežemo tarčno najmanjšo koncentracijo vankomicina v serumu, izmerjeno tik pred naslednjim odmerkom.

Dojenčki in otroci, stari od enega meseca do manj kot 12 let
Priporočeni odmerek je 10 do 15 mg/kg telesne mase na vsakih 6 ur (glejte poglavje 4.4).

Donošeni novorojenčki (od rojstva do starosti 27 dni) in nedonošenčki (od rojstva do pričakovanega roka rojstva plus 27 dni)
Pri določanju odmerka za novorojenčke je treba poiskati nasvet zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju novorojenčkov.
Primer odmerjanja vankomicina pri novorojenčkih je prikazan v spodnji preglednici (glejte poglavje 4.4):

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

PMS (PMA – *post-menstrual age*): pomenstrualna starost [čas od prvega dne zadnje menstruacije do rojstva (gestacijska starost) plus čas po rojstvu (postnatalna starost)].

Perioperativna profilaksa bakterijskega endokarditisa pri vseh starostnih skupinah

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

Trajanje zdravljenja

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

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

*Nadaljujte, dokler debridement ni več potreben, bolnik klinično napreduje ter je 48 do 72 ur brez povišane telesne temperature.
** Pri okužbi umetnih sklepov je treba razmisliti o daljših ciklih peroralnega supresivnega zdravljenja z ustreznimi antibiotiki.
***Trajanje zdravljenja in potreba po zdravljenju s kombinacijo zdravil temelji na vrsti zaklopk in

povzročitelju okužbe.

Posebne skupine

Starejši bolniki
Morda bo treba dati manjše vzdrževalne odmerke zdravila, zaradi zmanjšanega delovanja ledvic povezanega s starostjo.

Bolniki z okvaro ledvic
Pri odraslih in pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic je treba razmisliti o dajanju začetnega odmerka, ki mu naj sledi določitev najmanjše serumske koncentracije vankomicina (izmerjene tik pred naslednjim odmerkom), 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 (RRT - *renal replacement therapy*), zaradi velikega števila spremenljivk, ki lahko vplivajo na raven vankomicina pri teh bolnikih.

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

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

Odstranjevanje vankomicina z intermitentno hemodializo je slabo. Toda z uporabo visoko pretočnih membran in kontinuiranega nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi (CRRT - *continuous renal replacement therapy*) povečamo očistek vankomicina, kar običajno zahteva nadomestne odmerke (v primeru intermitentne hemodialize jih običajno damo po opravljeni hemodializi).

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

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

Ženske: 0,85 x vrednost, izračunana po zgornji formuli.

Običajni začetni odmerek za odrasle bolnike je 15 do 20 mg/kg, ki se ga pri bolnikih 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). Od kliničnega stanja je odvisno, ali se bomo odločili počakati z naslednjim odmerkom, dokler ne izvemo rezultatov določanja vrednosti vankomicina v serumu.

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

Pediatrična populacija

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

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

eGFR (ml/min/1,73m^2) = (višina cm x 36,2)/serumski kreatinin (µmol/l)

Za novorojenčke in otroke, mlajše kot 1 leto, je treba prositi za nasvet strokovnjaka, saj zanje ne moremo uporabiti Schwartzeve formule.

Orientacijske vrednosti priporočenega odmerjanja pri pediatrični populaciji so prikazane v spodnji preglednici in so podane na podlagi enakih priporočil kot za odrasle.

GFR (ml/min/1,73 m^2)	**i.v. odmerek**	**pogostnost**
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 dajanjem odmerka, ter na rezidualni funkciji ledvic. Glede na klinično stanje se lahko odločimo, da počakamo z naslednjim odmerkom, dokler ne dobimo rezultatov o izmerjenih ravneh vankomicina.

Bolniki z okvaro jeter
Pri bolnikih z insuficienco jeter prilagoditev odmerkov ni potrebna.

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

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

Peroralna uporaba

Bolniki, stari 12 let in več

Zdravljenje okužbe s *Clostridium difficile* (CDI)

Priporočeni odmerek vankomicina je 125 mg vsakih 6 ur, 10 dni tekom prve epizode CDI, ki ni huda. Odmerek lahko povečamo na 500 mg vsakih 6 ur za 10 dni v primeru hude ali zapletene bolezni. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 2 g.

Pri bolnikih z več ponovitvami lahko razmislimo o zdravljenju trenutne epizode CDI z odmerkom 125 mg vankomicina štirikrat na dan 10 dni, čemur sledi zmanjšanje odmerka, t.j. postopno zmanjševanje do odmerka 125 mg na dan, ali odmerjanje v intervalih, t.j. 125–500 mg/dan vsake 2–3 dni, vsaj 3 tedne.

Novorojenčki, dojenčki in otroci, mlajši od 12 let
Priporočeni odmerek vankomicina je 10 mg/kg peroralno vsakih 6 ur, 10 dni. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 2 g.
Trajanje zdravljenja z vankomicinom bo mogoče treba prilagoditi kliničnemu poteku bolezni pri posameznem bolniku. Če je mogoče, je treba prekiniti uporabo antibiotika, za katerega sumimo, da je povzročil CDI. Potrebno je zagotoviti ustrezno nadomeščanje tekočin in elektrolitov.

Spremljanje koncentracije vankomicina v serumu
Pogostnost spremljanja koncentracije zdravila (TDM - *therapeutic drug monitoring*) je treba prilagoditi posamezniku na podlagi kliničnega stanja in odziva na zdravljenje. Pri nekaterih hemodinamično nestabilnih bolnikih je lahko potrebno vsakodnevno vzorčenje, pri 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 tik pred naslednjim odmerkom.

Pri bolnikih na intermitentni hemodializi je treba ravni vankomicina običajno preveriti pred začetkom hemodialize.

Po peroralni uporabi zdravila pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo je treba spremljati ravni vankomicina v serumu (glejte poglavje 4.4).

Najnižje terapevtske ravni (izmerjene tik pred naslednjim odmerkom) vankomicina v krvi morajo običajno biti 10-20 mg/l, odvisno od mesta okužbe in občutljivosti patogena. V kliničnih laboratorijih običajno priporočajo najnižje vrednosti, izmerjene tik pred naslednjim odmerkom, 15-20 mg/l, da bi bolje zajeli občutljive patogene z vrednostjo MIK ≥ 1 mg/l (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri določevanju, kakšna velikost odmerka je pri posamezniku potrebna, da bi dosegli ustrezno 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 damo kot intermitentno infuzijo, zato priporočila za odmerjanje, opisana v tem poglavju za intravensko uporabo, ustrezajo temu načinu dajanja.

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

Bolniki, pri katerih je potrebno omejiti vnos tekočin, lahko dobijo tudi raztopino, ki vsebuje 500 mg/50 ml ali 1000 mg/100 ml, čeprav je verjetnost za pojav neželenih učinkov, povezanih z infundiranjem, pri uporabi večjih koncentracij, večja.

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

Peroralna uporaba
Vsebino viale za parenteralno uporabo lahko uporabimo po rekonstituciji, in sicer damo raztopino bolniku popiti ali jo apliciramo po nazogastrični sondi.
Pred uporabo lahko raztopini dodamo običajne sirupe z okusom, da izboljšamo njen okus.

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino (glejte poglavje 4.4).

Vankomicina ne smemo dati intramuskularno, saj lahko pride do nekroze na mestu dajanja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

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

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

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

Spekter protibakterijskega delovanja

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

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

Ototoksičnost

O ototoksičnosti, ki je lahko prehodna ali trajna (glejte poglavje 4.8), so poročali pri bolnikih s predhodno gluhostjo, ki so dobili velike intravenske odmerke ali so se hkrati zdravili z drugimi ototoksičnimi zdravili, kot so aminoglikozidi. Uporabi vankomicina se moramo izogibati tudi 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 tveganje za oglušitev, je priporočljivo redno spremljati krvne vrednosti in preverjati slušno funkcijo.

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

Kardiovaskularni in cerebrovaskularni učinki

Pri bolnikih, ki so se zdravili z vankomicinom, so poročali o primerih Kounisovega sindroma. Kounisov sindrom je opredeljen kot kardiovaskularni simptomi, ki so posledica alergijske ali preobčutljivostne reakcije, povezane z zoženjem koronarnih arterij in lahko povzročijo miokardni infarkt.

Reakcije, povezane z infuzijo

Hitro dajanje 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 človeka" ali "sindrom rdečega vratu"). Vankomicin je treba infundirati počasi v razredčeni raztopini (2,5 do 5,0 mg/ml) pri hitrosti največ 10 mg/min in najmanj tekom časa 60 minut, da bi preprečili reakcije, povezane s hitrim infundiranjem. Te reakcije običajno takoj izginejo, če ustavite infundiranje.

Pogostnost reakcij, povezanih z infundiranjem (hipotenzija, rdečica, eritem, koprivnica in srbečica), se

poveča s hkratnim prejemom anestetikov (glejte poglavje 4.5). To lahko omilimo z infundiranjem vankomicina vsaj 60 minut pred anestezijo.

Reakcije na mestu uporabe

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

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

Nefrotoksičnost

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

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

Pediatrična populacija

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

Vankomicin je treba uporabljati še posebej previdno pri nedonošenčkih in mlajših dojenčkih, saj še nimajo povsem razvitih ledvic in obstaja verjetnost za zvišanje ravni vankomicina v serumu. Zato je pri takih otrocih treba skrbno spremljati koncentracijo vankomicina v krvi. Hkratna uporaba vankomicina in anestetikov pri otrocih je bila povezana s pojavom eritema in rdečice, podobne tisti do katere pride pri histaminskem odzivu. Podobno je hkratna uporaba nefrotoksičnih snovi, kot so aminoglikozidni antibiotiki, nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (*NSAIDs-Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*, npr. ibuprofen za zaprtje arterioznega duktusa) ali amfotericin B, povezana s povečanim tveganjem za nefrotoksičnost (glejte poglavje 4.5), zato je potrebno pogostejše spremljanje serumskih ravni vankomicina in ledvične funkcije.

Uporaba pri starejših

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

Interakcije zdravila z anestetiki

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

Psevdomembranski enterokolitis

V primeru dolgotrajne hude driske je treba upoštevati, da lahko pride do smrtno nevarnega psevdomembranskega enterokolitisa (glejte poglavje 4.8). Bolniku ne smemo dati zdravil proti driski.

Superinfekcija

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

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.

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 mrene 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 s *Clostridium difficile*. Pri tej indikaciji je treba vankomicin uporabiti peroralno.
Zaradi visoke stopnje asimptomatske kolonizacije, testiranje na kolonizacijo s *Clostridium difficile* ali na prisotnost toksina *Clostridium difficile* ni priporočljivo pri otrocih, mlajših od 1 leta, razen v primeru prisotnosti hude driske pri otrocih z dejavniki tveganja za zastoj, kot so Hirschsprungova bolezen, operirana atrezija anusa ali druge hude motnje motilitete. Vedno moramo iskati alternativne vzroke bolezni in dokazati enterokolitis, povezan s *Clostridium difficile*.

Potencial za sistemsko absorpcijo
Absorpcija je lahko povečana pri bolnikih z vnetnimi boleznimi črevesne sluznice ali psevdomembranskim kolitisom, ki ga je povzročila okužba s *Clostridium difficile*. Pri teh bolnikih obstaja večje tveganje za pojav neželenih učinkov, še posebej v primeru sočasne okvare ledvic. Hujša kot je okvara ledvic, večje je tveganje za pojav takih neželenih učinkov, kot se pojavijo pri parenteralni uporabi vankomicina. Pri bolnikih z vnetnimi boleznimi črevesne sluznice je treba spremljati koncentracijo vankomicina v serumu.

Nefrotoksičnost
Pri bolnikih z disfunkcijo ledvic in bolnikih, ki se sočasno zdravijo z aminoglikozidi ali drugimi nefrotoksičnimi zdravili, je treba redno preverjati delovanje ledvic.

Ototoksičnost
Pri bolnikih z izgubo sluha ali bolnikih, ki se sočasno zdravijo z ototoksičnimi zdravili, kot so na primer aminoglikozidi, je treba redno preverjati sluh, da zmanjšamo tveganje za ototoksičnost.

Medsebojno delovanje z zdravili za zaviranje peristaltičnega gibanja črevesja (antiperistaltiki) in zaviralci protonske črpalke
Treba se je izogibati uporabi zdravil, ki zavirajo motiliteto črevesja, in premisliti o ustreznosti 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, zato se svetuje preudarna peroralna uporaba vankomicina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba vankomicina in anestetikov je bila povezana z eritemom, rdečico, podobno tisti, ki se pojavi pri histaminskem odzivu, in anafilaktoidnimi reakcijami (glejte poglavje 4.4).

Poročali so, da se pogostnost reakcij, povezanih z infundiranjem, poveča v primeru sočasne uporabe anestetikov. Reakcije, povezane z infundiranjem, je mogoče zmanjšati na najmanjšo mero z dajanjem vankomicina v 60-minutni infuziji, ki se jo da pred indukcijo anestezije. Pri uporabi med anestezijo je odmerke treba razredčiti na 5 mg/ml ali manj in jih aplicirati počasi ter pri tem natančno spremljati delovanje srca. Položaja bolnika ne smemo spreminjati, dokler infundiranje ni končano, da omogočimo posturalno prilagoditev.

Če je indicirana sočasna ali zaporedna sistemska ali topikalna uporaba drugih potencialno ototoksičnih ali nefrotoksičnih zdravil, npr. amfotericina B, aminoglikozidov, bacitracina, polimiksina B, piperacilina/tazobaktama, kolistina, viomicina, cisplatina, diuretikov vhodnega kraka Henlejeve zanke in NSAIDs, se lahko poveča toksičnost vankomicina, zato jih je potrebno uporabljati previdno in pri tem bolnika skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Peroralna uporaba: razmisliti je treba o prekinitvi uporabe zaviralcev protonske črpalke in zdravil, ki zavirajo peristaltično gibanje črevesja, v skladu z lokalnimi smernicami za zdravljenje okužbe s *Clostridium difficile*.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost:
Teratološke študije so bile izvedene z odmerki, petkrat večjimi kot pri ljudeh, ki so bili uporabljeni pri podganah in odmerki, trikrat večjimi kot pri ljudeh, ki so bili uporabljeni pri kuncih. Te študije niso pokazale nobenih dokazov o škodljivih učinkih vankomicina na plod. V kontrolirani klinični študiji so bili ocenjeni potencialni ototoksični in nefrotoksični učinki vankomicinijevega klorida na dojenčke, ko je bilo zdravilo uporabljeno pri nosečnicah za zdravljenje resnih okužb s stafilokoki, komplikacij intravenske zlorabe zdravil. Vankomicinijev klorid je bil najden v popkovnični krvi. Zabeležen ni bil noben primer senzorinevralne naglušnosti ali nefrotoksičnosti, ki bi ga lahko pripisali uporabi vankomicina. Pri enem dojenčku, čigar mater je prejela vankomicin v tretjem trimesečju, se je pojavila konduktivna naglušnost, ki je ni bilo mogoče pripisati vankomicinu. Ker je bil vankomicin uporabljen le v drugem in tretjem trimesečju, ni znano, ali ima škodljive učinke na plod. Vankomicin lahko med nosečnostjo uporabimo le, če je jasno, da je to potrebno, pri tem pa je potrebno natančno spremljati ravni v krvi, da čim bolj zmanjšamo tveganje za toksičnost za plod. Vseeno pa so poročali, da lahko nosečnice potrebujejo znatno večje odmerke vankomicina, da dosežemo terapevtske serumske

koncentracije.

Dojenje
Vankomicinijev klorid se izloča v materino mleko. Pri uporabi vankomicina pri doječih materah je potrebna previdnost. Ni verjetno, da bi lahko pri dojenem dojenčku prišlo do absorbcije pomembnih količin vankomicina iz njegovih prebavil.

Plodnost
Na voljo ni nobenih podatkov o učinku vankomicinijevega klorida na plodnost živali.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vankomicin ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
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).

Najpogostejši neželeni učinki so flebitis, psevdoalergijske reakcije in rdečica zgornjega dela telesa ("sindrom rdečega moža") pri prehitrem intravenskem infundiranju vankomicina.

Parenteralne farmacevtske oblike za peroralno uporabo: absorpcija vankomicina iz prebavnega trakta je zanemarljiva. Vendar pa lahko v primeru hudega vnetja črevesne sluznice, še posebej ob sočasnem okvarjenem delovanju ledvic, pride do takih neželenih učinkov, kot se pojavijo pri parenteralni uporabi vankomicina.

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

Spodaj navedeni neželeni učinki so opredeljeni v skladu z naslednjo razvrstitvijo po MedDRA in bazo podatkov razredov organskih sistemov. Pogostnosti pojavljanja so: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	
Pogostnost	**Neželeni učinek**
Bolezni krvi in limfatičnega sistema:	
Redki	reverzibilna nevtropenija , agranulocitoza, eozinofilija, trombocitopenija, pancitopenija
Neznana pogostnost	hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema:	
Redki	preobčutljivostne reakcije, anafilaktična reakcija
Ušesne bolezni vključno z motnjami labirinta:	
Občasni	prehodna ali trajna izguba sluha

Redki	vertigo, tinitus, omotica
Srčne bolezni:	
Zelo redki	srčni zastoj
Neznana pogostnost	Kounisov sindrom
Žilne bolezni:	
Pogosti	znižanje krvnega tlaka
Redki	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:	
Pogosti	dispneja, stridor
Bolezni prebavil:	
Redki	navzea
Zelo redki	psevdomembranski enterokolitis
Neznana pogostnost	bruhanje, driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov::	
Pogosti	povečana alanin aminotransferaza, povečana aspartat aminotransferaza
Bolezni kože in podkožja:	
Pogosti	pordelost zgornjega dela telesa ("sindrom rdečega moža"), izpuščaji in vnetje sluznic, pruritus, koprivnica
Zelo redki	eksfoliativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza (TEN), Stevens Johnsonov sindrom, bulozni dermatitis induciran z linearnim odlaganjem protiteles IgA v membranah (LABD)
Neznana pogostnost	eozinofilija in sistemski simptomi (sindrom DRESS), AGEP (akutna generalizirana eksantematozna pustuloza)
Bolezni sečil:	
Pogosti	ledvična insuficienca, ki se kaže predvsem s povečano koncentracijo kreatinina in sečnine v serumu
Redki	intersticijski nefritis, akutna ledvična odpoved
Neznana pogostnost	akutna tubularna nekroza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	
Pogosti	flebitis, pordelost zgornjega dela telesa in obraza

Redki	z zdravilom povzročena povišana telesna temperatura, drgetanje, bolečina in krči v mišicah prsnega koša 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 intramuskularnem injiciranju lahko pride do nekroze.

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

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

Pediatrična populacija
Varnostni profil je na splošno konsistenten pri otrocih in odraslih bolnikih. Pri otrocih so opisali nefrotoksičnost, običajno pri hkratni uporabi drugih nefrotoksičnih učinkovin, 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 (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

Priporočljivo je podporno zdravljenje z vzdrževanjem glomerulne filtracije. Odstranjevanje vankomicina iz krvi s hemodializo ali peritonealno dializo je slabo. Poročali so, da so bile koristi hemoperfuzije s smolo Amberlite XAD-4 majhne.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina:
za intravensko uporabo: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, glikopeptidni antibiotiki, oznaka ATC: J01XA01;
za peroralno uporabo: antidiaroiki, protivnetna in protimikrobna zdravila; antibiotiki, oznaka ATC: A07AA09.

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 prekurzorskih enot celične stene. Zdravilo je počasi baktericidno za mikroorganizme, ki se delijo. Poleg tega poslabša prepustnost bakterijske celične membrane in okvari sintezo RNK.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje
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,* podatkov pri živalih in maloštevilnih podatkov pri ljudeh je vrednost razmerja AUC/MIK 400 določena kot ciljna vrednost FK/FD za doseganje klinične učinkovitosti pri uporabi vankomicina. Da bi dosegli to razmerje, če je MIK ≥ 1,0 mg/l, so potrebni odmerki v zgornjem območju odmerjanja in velike koncentracije, izmerjene tik pred naslednjim odmerkom, v serumu (15-20 mg/l) (glejte poglavje 4.2).

Mehanizem odpornosti
Pridobljena odpornost proti glikopeptidom je najpogostejša pri enterokokih in temelji na pridobitvi različnih kompleksov genov *van*, ki spremenijo ciljno mesto D-alanil-D-alanin v D-alanil-D-laktat ali D-alanil-D-serin, na katera se vankomicin le slabo veže. V nekaterih državah so poročali o vse večji odpornosti, posebej pri enterokokih. Še posebej zaskrbljeni moramo biti zaradi multiodpornih sevov bakterije *Enterococcus faecium*.
Gene *van* so redko odkrili pri *Staphylococcus aureus*, pri katerem spremembe zgradbe celične stene povzročijo "srednjo" občutljivost, 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. Pride pa do navzkrižne odpornosti z drugimi glikopeptidnimi antibiotiki, kot je teikoplanin. Med zdravljenjem redko pride do nastanka sekundarne odpornosti.

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

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

Občutljivost in določanje mejnih vrednosti
Vankomicin je učinkovit proti grampozitivnim bakterijam, kot so stafilokoki, streptokoki, enterokoki, pnevmokoki in klostridiji. Gramnegativne bakterije so odporne.

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko pri določenih vrstah spreminja geografsko in s časom, zato je zaželeno, da dobite lokalne podatke o odpornosti mikroorganizmov, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva, je treba poiskati nasvet strokovnjaka. Ti podatki so le približno vodilo o tem, ali so mikroorganizmi občutljivi na vankomicin.

Mejne vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK; MIC - *minimum inhibitory concentration*), kot jih je ugotovil Evropski odbor za testiranje protimikrobne občutljivosti (EUCAST - *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), so naslednje (verzija 10.0, veljavna od 1. 1. 2020):

	Občutljivi organizmi	Odporni organizmi
Staphylococcus aureus[1]	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulaza negativni stafilokoki[1]	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

Enterococcus spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Streptokoki skupin A, B, C in G[1]	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus pneumoniae[1]	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Grampozitivni anaerobi	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
streptokoki skupine Viridans[1]	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Clostridium difficile[2]	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Corynebacterium spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

[1]Neobčutljivi izolati so redki ali pa o njih še niso poročali. Na takšnih izolatih je treba identifikacijo in preiskave protimikrobne občutljivosti potrditi in izolat poslati v referenčni laboratorij.
[2]Mejne vrednosti temeljijo na epidemioloških mejnih vrednostih *(Epidemiological Cut-off Values –ECOFFs)* in veljajo za peroralno zdravljenje okužb s *C. difficile* z vankomicinom. Na voljo ni nobenih neizpodbitnih kliničnih podatkov o povezavi med MIK in izidom zdravljenja.

Vrste, ki so pogosto občutljive
Grampozitivne *Enterococcus faecalis* *Staphylococcus aureus* na meticilin-odporni *Staphylococcus aureus* Koagulaza negativni stafilokoki *Streptococcus* spp. *Streptococcus pneumoniae* *Enteroccocus* spp. *Staphylococcus* spp. ***Anaerobne vrste*** *Clostridium* spp. razen *Clostridium innocuum* *Eubacterium* spp. *Peptostreptococcus* spp.
Vrste, pri katerih je lahko pridobljena odpornost problematična
Enterococcus faecium
Naravno odporne
Vse gramnegativne bakterije **Grampozitvne aerobne vrste** *Erysipelothrix rhusiopathiae* heterofermentativni *Lactobacillus* *Leuconostoc* spp. *Pediococcus* spp. **Anaerobne vrste** *Clostridium innocuum*
Pojav odpornosti na vankomicin se razlikuje od bolnišnice do bolnišnice, zato se je treba obrniti na krajevni mikrobiološki laboratorij za relevantne informacije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija
Vankomicin se daje intravensko za zdravljenje sistemskih okužb.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic intravensko infundiranje večkratnih odmerkov 1 g vankomicina (15 mg/kg) tekom 60 minut povzroči približno povprečno koncentracijo v plazmi od 50 mg/l do 60 mg/l takoj po infundiranju, od 20 mg/l do 25 mg/l 2 uri po koncu in od 5 mg/l do 10 mg/l 11 ur po koncu infundiranja. Koncentracije v plazmi po večkratnih odmerkih so podobne kot tiste po enkratnem odmerku.

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

Porazdelitev
Volumen porazdelitve je približno 60 l/1,73 m^2 telesne površine. Pri serumskih koncentracijah vankomicina od 10 mg/l do 100 mg/l je vezava zdravila na beljakovine v plazmi približno 30 % do 55 % (merjeno z ultrafiltracijo).

Vankomicin zlahka prehaja skozi placento in se porazdeljuje v popkovnično kri. Če meninge niso vnete, vankomicin le v majhni meri prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

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

Izločanje
Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je razpolovni čas izločanja vankomicina od 4 ure do 6 ur in pri otrocih 2,2–3 ure. Plazemski očistek je okrog 0,058 l/kg/h, ledvični očistek pa okrog 0,048 l/kg/h. V prvih 24 urah se približno 80 % uporabljenega odmerka vankomicina z glomerulno filtracijo izloči v urin. Disfunkcija ledvic upočasni izločanje vankomicina. Pri anefričnih bolnikih je povprečni razpolovni čas 7,5 dneva. 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. Nasprotno pa 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 večkratnem odmerjanju so podobne tistim po dajanju enkratnega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic
Vankomicin se večinoma izloča z glomerulno filtracijo. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je končni razpolovni čas izločanja podaljšan in skupni telesni očistek zmanjšan. Posledično je treba optimalni odmerek izračunati 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 doseganje terapevtskih koncentracij 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 zaznali 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 nedonošenih in donošenih novorojenčkih. Pri novorojenčkih, po intravenski uporabi, se volumen porazdelitve giblje med 0,38 l/kg in 0,97 l/kg, kar so podobne vrednosti kot pri odraslih. Vrednosti očistka so med 0,63 ml/kg/min in 1,4 ml/kg/min. Razpolovni čas je med 3,5 ure 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 l/kg do 1,05 l/kg, vrednosti očistka pa so med 0,33 ml/kg/min in 1,87 ml/kg/min.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Čeprav dolgoročnih študij na živalih za oceno karcinogenega potenciala niso izvedli, pri standardnih laboratorijskih testih niso ugotovili mutagenega potenciala vankomicina. Dokončnih študij plodnosti niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Raztopina vankomicina ima nizek pH; to lahko povzroči kemično ali fizikalno nestabilnost, če se jo meša z drugimi spojinami. Mešanju z alkalnimi raztopinami se je treba izogniti. Vsako parenteralno raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati glede precipitacije in spremembe barve. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Prašek, kot je pakiran za prodajo
2 leti

Rekonstituiran koncentrat
Za intravensko uporabo je treba koncentrat takoj po rekonstituciji dodatno razredčiti.

Za peroralno uporabo je bila kemijska in fizikalna stabilnost koncentrata med uporabo dokazana za 96 ur pri 2 do 8 °C.

Razredčena raztopina
Z mikrobiološkega in fizikalno-kemijskega stališča je treba razredčeno raztopino uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Prašek, kot je pakiran za prodajo:
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituiran koncentrat in razredčena raztopina:
Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega koncentrata in razredčene raztopine glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20 ml steklena viala iz brezbarvnega stekla tipa I s halobutilnim (tip I) zamaškom in zeleno aluminijasto/polipropilensko snemno (*flip-off*) zaporko.

Velikosti pakiranj: 1 viala, 10 x 1 viala.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo je treba rekonstituirati, tako nastali koncentrat pa je treba pred uporabo še razredčiti.

Priprava rekonstituiranega koncentrata:
Vsebino ene 1000 mg viale raztopite v 20 ml sterilne vode za injekcije.

Videz rekonstituiranega koncentrata:
Bistra raztopina brez delcev.
1 mililiter rekonstituiranega koncentrata vsebuje 50 mg vankomicina (v obliki vankomicinijevega klorida).
Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega koncentrata glejte poglavje 6.3.

Intravenska uporaba
Priprava končne razredčene raztopine za infundiranje:
Rekonstituiran koncentrat, ki vsebuje 50 mg/ml, je treba dodatno razredčiti takoj po rekonstituciji.

Primerni vehikli so:
9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje; 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za injiciranje; 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida in 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za injiciranje; ali Ringerjev acetat raztopina za injiciranje.

Pred uporabo je treba rekonstituirane in razredčene raztopine vizualno pregledati glede morebitne prisotnosti delcev in spremembe barve. Uporabiti se sme le bistro raztopino brez delcev.

Intermitentno infundiranje:
Rekonstituirani koncentrat, ki vsebuje 1000 mg (50 mg/ml), je treba takoj po rekonstituciji dodatno razredčiti z vsaj 200 ml vehikla.

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

Želeni odmerek je treba dati počasi v obliki intravenske infuzije s hitrostjo največ 10 mg/min; infundiranje mora trajati najmanj 60 minut ali celo dlje.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

Peroralna uporaba
Uporabimo lahko vsebino 1000 mg viale za parenteralno uporabo. Alikvot 2,5 ml rekonstituiranega koncentrata vsebuje 125 mg vankomicina (v obliki vankomicinijevega klorida). Potrebno ga je razredčiti s 5 ml vode, t.j. 1 volumen alikvota je treba razredčiti z 2 volumnoma vode. Razredčeno raztopino damo bolniku popiti ali jo apliciramo po nazogastrični sondi.
Pred uporabo lahko raztopini dodamo običajne sirupe z okusom, da izboljšamo njen okus.

Odstranjevanje

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

Neuporabljeno raztopino, ki vsebuje antibiotik, ali ves odpadni material, ki je bil uporabljen za aplikacijo zdravila, zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straβe 1
61352 Bad Homburg v.d.H.
Nemčija

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

H/11/01613/003-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. 12. 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 19. 12. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08. 07. 2026