

1. IME ZDRAVILA

Vankomicin AptaPharma 500 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje
Vankomicin AptaPharma 1000 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vankomicin AptaPharma 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. Po rekonstituciji z 10 ml vode za injekcije, koncentrat za raztopino vsebuje 50 mg/ml vankomicina.

Vankomicin AptaPharma 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. Po rekonstituciji z 20 ml vode za injekcije, koncentrat za raztopino vsebuje 50 mg/ml vankomicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Bel do skoraj bel ali rožnat sterilni liofiliziran prašek.

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.

Vankomicin se prav tako uporablja za vse starostne skupine za perioperativno protimikrobno 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 protimikrobnih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kjer je primerno, se mora vankomicin uporabljati v kombinaciji z drugimi protimikrobnimi učinkovinami.

Intravenska uporaba

Prvi odmerek mora temeljiti na celokupni 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 mladostniki, stari 12 let in več

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

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

Dojenčki in otroci, stari od enega meseca do manj kot 12 let

Priporočeni odmerek je 10 mg/kg 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 datuma rojstva in do nadaljnjih 27 dni)

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

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

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

Perioperativno preprečevanje bakterijskega endokarditisa za vse starostne skupine

Priporočeni začetni odmerek je 15 mg/kg pred začetkom anestezije. Od trajanja kirurškega 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.

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, vključno s pljučnico	7 do 14 dni

zaradi uporabe respiratorja	
Infekcijski endokarditis	4 do 6 tednov ***

*Nadaljujte, dokler toaleta rane ni več potrebna in se je bolnikovo klinično stanje izboljšalo 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

Pri starejših bolnikih bodo morda potrebni manjši vzdrževalni odmerki zdravila zaradi zmanjšane delovanja ledvic.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic je bolj primerno določiti začetni odmerek in nato spremljati najnižje serumske koncentracije vankomicina kot pa slediti vnaprej določenemu odmerjanju. To je še posebej pomembno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in tistih, ki prejemajo nadomestno zdravljenje ledvične odpovedi (RRT - *renal replacement therapy*), 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 uporabljati 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).

Odstranjevanje vankomicina z intermitentno hemodializo je slabo. Toda z uporabo visoko pretočnih membran in kontinuiranega nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi (CRRT - *continuous renal replacement therapy*) 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: $[masa\ (kg) \times 140 - starost\ (leta)] / 72 \times serumski\ kreatinin\ (mg/dl)$

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

Običajni začetni odmerek za odrasle bolnike je 15 mg/kg do 20 mg/kg, ki se ga pri bolnikih z očistkom kreatinina med 20 ml/min 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 kritičnih bolnikih z renalno insuficienco, se začetnega odmerka (25 mg/kg 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:

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

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

Za novorojenčke in otroke, mlajše kot 1 leto, prosite za pomoč strokovnjaka, saj se zanje ne more uporabiti Schwartzove formule.

Orientacijske vrednosti za otroke so prikazane v spodnji preglednici in so izračunane po enakem sistemu 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 mg/kg -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 od rezidualne funkcije ledvic. Na podlagi kliničnega stanja se lahko odloči o odložitvi naslednjega odmerka, dokler niso znane vrednosti serumskega vankomicina.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro 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 in več

Zdravljenje okužb z bakterijo *Clostridium difficile* (CDI - *Clostridium difficile* infection):

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

Novorojenčki, dojenčki in otroci, stari manj kot 12 let

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

Trajanje zdravljenja z vankomicinom je treba prilagoditi kliničnemu poteku bolezni pri posameznem bolniku. Uporabo antibiotika, za katerega se sumi, da je povzročil CDI, je treba prekiniti kadarkoli je to mogoče. Potrebno je zagotoviti ustrezno nadomeščanje 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 2. dan zdravljenja 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 mg/l - 20 mg/l, odvisno od mesta okužbe in občutljivosti patogena. V kliničnih laboratorijih običajno priporočajo najnižje vrednosti 15 mg/l - 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 začetnega bolniku prilagojenega odmerka, kot za nadaljnje prilagojene odmerke na podlagi rezultatov TDM (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Intravenska uporaba

Intravensko vankomicin običajno uporabimo v obliki intermitentne infuzije, zato priporočila za odmerjanje, opisana v tem poglavju za intravensko uporabo, ustrezajo temu načinu 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, pri katerih je potrebno omejiti vnos tekočin lahko dobijo raztopino 500 mg/50 ml ali 1000 mg/100 ml, čeprav je verjetnost za neželene učinke, povezane z infuzijo, pri večjih 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

Uporabi se vsebina vial za parenteralno uporabo.

Za en odmerek je potrebno rekonstituiranje s 30 ml vode in ga ali dati bolniku za popiti ali pa ga dati po nazogastrični sondi (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 dajati intramuskularno, saj lahko pride do nekroze na mestu uporabe.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Resne 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 jetrne 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 protimikrobnega delovanja

Vankomicin ima spekter protimikrobnega delovanja omejen na grampozitivne 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 protimikrobni spekter delovanja, varnostni profil in primernost standardnega protimikrobnega zdravljenja 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. Uporabi vankomicina 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 zdravljenja. Da bi zmanjšali tveganje za oglušitev, je treba redno spremljati krvne vrednosti vankomicina in preverjati slušno funkcijo.

Starejši so še posebej dovzetni za okvaro 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 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 moža« ali »sindrom rdečega vratu«). Vankomicin je treba infundirati počasi v razredčeni raztopini (2,5 mg/ml do 5,0 mg/ml) pri hitrosti največ 10 mg/min, v trajanju najmanj 60 minut, da se prepreči reakcije, povezane s hitrim infundiranjem. Te reakcije običajno takoj izginejo, če se ustavi infundiranje.

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 vankomicinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCARs), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN – *Toxic Epidermal Necrolysis*), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP – *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*), ki so lahko življenjsko ogrožajoči ali 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 reakcij na koži 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 (SCAR), 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 zmanjša 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.

Parenteralna uporaba

Nefrotoksičnost

Pri bolnikih z ledvično insuficienco, vključno z anurijo, je treba vankomicin uporabljati previdno, saj je verjetnost za razvoj toksičnih učinkov ob dolgotrajno večjih koncentracijah veliko večja. Tveganje za toksične učinke se poveča ob večjih 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 ototoksične učinkovine, je treba redno spremljati vrednosti vankomicina v krvi (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Očesne bolezni

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

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

Pediatrična populacija

Trenutna priporočila za intravensko odmerjanje pri pediatrični populaciji, zlasti pri otrocih mlajših od 12 let, lahko pri znatnem številu otrok privedejo do prenizkih ravni vankomicina, ki ne dosežejo zadostnega terapevtskega odziva (t.i. subterapevtske vrednosti). 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 posebno previdno uporabljati pri nedonošenčkih in mlajših dojenčkih zaradi njihove ledvične nezrelosti in možnega povečanja serumske koncentracije vankomicina. Pri teh otrocih je zato treba skrbno spremljati koncentracijo vankomicina v krvi. Sočasna uporaba vankomicina in anestetikov je bila pri otrocih povezana z eritemom in histaminski reakciji podobno rdečico. Podobno je sočasna uporaba z nefrotoksičnimi učinkovinami, kot so aminoglikozidni

antibiotiki, nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (NSAID - - *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) (npr. ibuprofen za zaprtje arterioznega duktusa) ali amfotericin B, povezana s povečanim tveganjem za nefrotoksičnost (glejte poglavje 4.5) in je zato potrebno pogostejše spremljanje ravni vankomicina v serumu in ledvične funkcije.

Uporaba pri starejših

Če se odmerek ne prilagodi (glejte poglavje 4.2), lahko naravno zmanjšanje glomerularne filtracije s starostjo povzroči povečanje koncentracije vankomicina v serumu.

Medsebojno delovanje zdravil z anestetiki

Vankomicin lahko okrepi miokardno depresijo povzročeno z anestetikom. Med anestezijo je treba odmerke dobro razredčiti in jih dajati počasi ob natančnem spremljanju delovanja srca. S spremembo položaja počakamo do konca infuzije, da omogočimo položajno prilagoditev (glejte poglavje 4.5).

PsevdOMEMBRANSKI enterokolitis

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

Superokužba

Dolgotrajna uporaba vankomicina lahko povzroči razrast neobčutljivih organizmov. Nujno je natančno opazovanje bolnika. Če se med zdravljenjem pojavi superokužba, je treba sprejeti ustrezne ukrepe.

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 bakterije *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 je potrebno 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 kot 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 motnjo delovanja ledvic in bolnikov, ki se hkrati zdravijo z aminoglikozidnim antibiotikom 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 antipersitaliki (zdravili, ki zavirajo gastrointestinalno motiliteto) in z zaviralci protonske črpalke

Treba se je izogibati uporabi antiperistaltičnih zdravil 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 previdna peroralna uporaba vankomicina.

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.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno uporabo vankomicina in anestetikov so povezali z eritemom, histaminski reakciji podobno rdečico in anafilaktoidnimi reakcijami (glejte poglavje 4.4). Poročali so, da se pogostnost dogodkov, povezanih z infundiranjem, poveča ob sočasni uporabi anestetikov. Dogodke, povezane z infundiranjem, je mogoče zmanjšati s 60-minutnim infundiranjem vankomicina pred uvedbo anestetika. Če je vankomicin dan med anestezijo, moramo odmerke razredčiti na 5 mg/ml ali manj in jih dajati počasi ob natančnem spremljanju delovanja srca. Položaja bolnika ne smemo spreminjati, dokler infundiranje ni končano, da omogočimo položajno prilagoditev.

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

Sočasna ali zaporedna sistemska ali lokalna uporaba drugih potencialno ototoksičnih ali nefrotoksičnih zdravil, kot so amfotericin B, aminoglikozidi, bacitracin, polimiksin B, kolistin, viomicin, cisplatin, diuretiki zanke, nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila in piperacilin/tazobaktam, lahko poveča toksičnost vankomicina. Če je uporaba teh zdravil potrebna, jih je zato treba uporabljati previdno in z ustreznim spremljanjem (glejte poglavje 4.4) (velja za parenteralne farmacevtske oblike).

Peroralna uporaba: v skladu z lokalnimi smernicami za zdravljenje okužbe z bakterijo *Clostridium difficile* je treba razmisliti o prenehanju jemanja zaviralcev protonске črpalke in antiperistaltikov.

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 škodljivih učinkov na plod (glejte poglavje 5.3).

Vankomicin prehaja skozi placento, zato ni mogoče izključiti morebitnega tveganja za embrionalno in neonatalno ototoksičnost ali nefrotoksičnost (glejte poglavje 5.1). Vankomicin se lahko uporablja 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. Pri dajanju vankomicina doječim materam je potrebna posebna 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

Vankomicin 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, rdečica zgornjega dela telesa (»sindrom rdečega moža«) v povezavi z prehitrim intravenskim infundiranjem vankomicina.

Parenteralne farmacevtske oblike za peroralno uporabo: absorpcija vankomicina iz prebavnega sistema je zanemarljiva. Vendar v primeru hudega vnetja črevesne sluznice, še posebej ob sočasni insuficienci ledvic, lahko pride do neželenih učinkov, ki se pojavljajo pri parenteralnem zdravljenju z vankomicinom.

V povezavi z zdravljenjem z vankomicinom 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 mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	
Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Redki	reverzibilna nevtropenija ¹ , agranulocitoza, eozinofilija, trombocitopenija, pancitopenija
Neznana pogostnost	hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema	
Redki	preobčutljivostne reakcije, anafilaktična reakcija ²
Ušesne bolezni vključno z motnjami labirinta	
Občasni	prehodna ali trajna izguba sluha ⁴
Redki	vertigo, tinitus ³ , 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	pseudomembranski enterokolitis
Neznana pogostnost	bruhanje, driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	povečana vrednost alanin aminotransferaze, povečana vrednost aspartat aminotransferaze
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	rdečica zgornjega dela telesa (»sindrom rdečega moža«), izpuščaji in

	vnetje sluznic, pruritus, koprivnica
Zelo redki	eksfoliativni dermatitis, Stevens Johnsonov sindrom, bulozna linearna dermatoza IgA ⁵ , toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Neznana pogostnost	eozinofilija in sistemski simptomi (sindrom DRESS), AGEP (akutna generalizirana eksantemska 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

¹Reverzibilna nevtropenija se običajno začne teden ali več po začetku intravenske terapije, ali ko skupni odmerik preseže 25 g.

²Med ali kmalu po hitrem infundiranju 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 se mora infundirati počasi (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Po intramuskularni injekciji lahko pride do nekroze.

³Tinitus, ki se lahko pojavi pred izgubo sluha, se mora upoštevati kot indikacija za prekinitev zdravljenja.

⁴O ototoksičnosti poročajo predvsem pri bolnikih, ki so dobili velike odmerke, ali pri tistih, ki so jih hkrati zdravili z drugimi ototoksičnimi zdravili, kot je aminoglikozid, ali pri tistih, ki so pred zdravljenjem imeli težave z zmanjšanim delovanjem ledvic ali s sluhom.

Pediatrična populacija

Varnostni profil je na splošno konsistenten pri otrocih in odraslih bolnikih. Pri otrocih so opisali nefrotoksičnost, običajno pri hkratni uporabi drugih nefrotoksičnih zdravil, kot so aminoglikozidni antibiotiki.

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

Priporoča se podporna oskrba za vzdrževanje 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: zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij, glikopeptidni antibiotiki, oznaka ATC: J01XA01 za intravensko uporabo

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 deluje počasi baktericidno na 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 maloštevilnih podatkov pri ljudeh je vrednost razmerja AUC/MIK 400 določena kot ciljna vrednost FK/FD 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 velike najnižje koncentracije v serumu (15 mg/l - 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 zaskrbljujoči so večkratno odporni 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 najpogostejše heterogena. Poročali so tudi o proti meticilinu odpornih sevih stafilokokov (MRSA) z zmanjšano občutljivostjo na vankomicin. Vzroki za zmanjšano občutljivost oziroma povečano odpornost na vankomicin pri stafilokokih so slabo poznani. Potrebni so 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 grampozitivnim bakterijam, kot so stafilokoki, streptokoki, enterokoki, pnevmokoki in klostridij. Gramnegativne bakterije so odporne.

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko pri določenih vrstah 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 - *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*):

	Občutljivi organizmi	Odporni organizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹ .	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
koagulaza negativni stafilokoki ¹	≤ 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
po Gramu pozitivni anaerobi	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

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

Vrste, ki so navadno občutljive
Po Gramu pozitivne <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> Anaerobne vrste <i>Clostridium spp.</i> razen <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
Vrsta s pridobljeno odpornostjo, ki lahko otežuje zdravljenje
<i>Enterococcus faecium</i>
Naravno odporne
Vse po Gramu negativne bakterije Po Gramu pozitivne aerobne bakterije <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , <i>Heterofermentative Lactobacillus</i> , <i>Leuconostoc spp</i> <i>Pediococcus spp.</i> Anaerobne vrste <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 se vankomicin uporablja intravensko.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je po več intravenskih infuzijah odmerka 1 g vankomicina (15 mg/kg) v trajanju 60 minut, povprečna koncentracija v plazmi po koncu infundiranja 50 mg/l - 60 mg/l, po dveh urah 20 mg/l - 25 mg/l in po 11 urah 5 mg/l - 10 mg/l. Vrednosti v plazmi po več odmerkih so podobne tistim 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 pri bolnikih, ki imajo hkrati ledvično okvaro, privede do kopičenja vankomicina.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 60 l/1,73 m² telesne površine. Pri koncentracijah vankomicina v serumu od 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 v zelo majhnem obsegu. Po parenteralni uporabi se z glomerulno filtracijo skozi ledvice skoraj popolnoma izloči kot mikrobiološko aktivna učinkovina (približno 75-90 % v 24 urah).

Izločanje

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je razpolovni čas izločanja vankomicina 4-6 ur in pri otrocih 2,2-3 ure. Očistek iz plazme je okrog 0,058 l/kg/h in očistek iz ledvic okrog 0,048 l/kg/h. V prvih 24 urah se približno 80 % odmerka vankomicina izloči z urinom z glomerulno filtracijo. Motnja delovanja ledvic podaljša izločanje vankomicina. Pri anefričnih 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. Koncentracije v plazmi po večkratnem odmerjanju so podobne tistim po enkratnem odmerku.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Vankomicin se večinoma izloča z 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).

V kontrolirani klinični študiji so ocenjevali potencialne ototoksične in nefrotoksične učinke vankomicinijevega klorida na dojenčke, ko so zdravilo dajali nosečnicam zaradi resnih stafilokoknih okužb, ki so zaplet intravenske zlorabe prepovedanih drog. Vankomicinijev klorid so našli v popkovnični krvi. Opazili niso nobene senzorinevralne izgube sluha ali nefrotoksičnosti, ki bi jo lahko pripisali vankomicinu. Pri enem dojenčku, katerega mati je v tretjem trimesečju prejela vankomicin, se je pojavila prevodna izguba sluha, ki je ni bilo mogoče pripisati vankomicinu. Ker so vankomicin dajali le v drugem in tretjem trimesečju, ni znano, ali povzroči škodo plodu.

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

Farmakokinetika vankomicina kaže široko variabilnost med posameznimi bolniki (t.i. interindividualno variabilnost) pri nedonošenih in donošenih novorojenčkih. Pri novorojenčkih se po intravenski uporabi 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 ur 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 za oceno kancerogenega potenciala na živalih niso izvedli, pri standardnih laboratorijskih testih niso ugotovili mutagenega potenciala vankomicina. Študije teratogenosti so bile na podganah opravljene pri 5-kratnem odmerku za človeka in na kuncih pri 3-kratnem za človeka ter niso pokazale nobenih dokazov o škodljivosti za plod zaradi vankomicina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Raztopine vankomicina imajo nizko vrednost pH; ob mešanju z drugimi spojinami, se lahko pojavi kemijska ali fizikalna nestabilnost. Mešanje z bazičnimi raztopinami se odsvetuje.

Mešanice raztopin vankomicina in betalaktamskih antibiotikov so se pokazale kot fizikalno nezdružljive. Verjetnost za nastanek oborin je večja pri večjih koncentracijah vankomicina. Pri uporabi teh antibiotikov je priporočljivo dobro izpiranje intravenskih cevk. Priporočljivo je tudi redčenje raztopin vankomicina na 5 mg/ml ali na manjše koncentracije.

Čeprav intravitrealno injiciranje ni odobren način dajanja vankomicina, so poročali o obarjanju po intravitrealnem injiciranju vankomicina in ceftazidima pri endoftalmitisu z uporabo različnih brizg in

igel. Oborine so se raztapljale postopoma, steklovina se je popolnoma očistila v dveh mesecih in s tem se izboljšala ostrina vida.

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

6.3 Rok uporabnosti

Prašek:

3 leta

Rekonstituirana raztopina:

Rekonstituirana raztopina pripravljena z vodo za injekcije je stabilna 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj.

Razredčena raztopina:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani:

- za obdobje 8 ur pri temperaturi 25 °C, po rekonstituciji in nadaljnjem redčenju z raztopino za injiciranje z 9 mg/ml natrijevega klorida (0,9 %) ali raztopino s 50 mg/ml glukoze (5 %);
- za obdobje 4 dni ob shranjevanju pri temperaturi 2 °C - 8 °C, po rekonstituciji in nadaljnjem redčenju z raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje ali raztopino Ringerjevega acetata za injiciranje;
- za obdobje 14 dni ob shranjevanju pri temperaturi 2 °C - 8 °C, po rekonstituciji in nadaljnjem redčenju z raztopino za injiciranje z 9 mg/ml natrijevega klorida (0,9 %) ali raztopino s 50 mg/ml glukoze (5 %).

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Prašek, kot je pakiran za prodajo

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Primarna ovojna zdravila Vankomicin Aptapharma 500 mg: 10 ml prozorna brezbarvna steklena viala tipa 1, zaprta s klorbutilnim gumijastim zamaškom ter belo aluminijasto in polipropilensko zaporko s samolepilno nalepko.

Primarna ovojna zdravila Vankomicin Aptapharma 1000 mg: 20 ml prozorna brezbarvna steklena viala tipa 1 s klorbutilnim gumijastim zamaškom ter modro aluminijasto in polipropilensko zaporko s samolepilno nalepko.

Sekundarna ovojna: škatle z 1 ali 10 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno vsebino zavržite.

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

Priprava rekonstituiranega koncentrata

Vankomicin AptaPharma 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Prašek raztopite v 10 ml sterilne vode za injekcije.

Vankomicin AptaPharma 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 nastane bistra, brezbarvna raztopina brez vidnih delcev.

Po rekonstituciji je pH vrednost med 2,5 in 4,5.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

POTREBNO JE NADALJNJE REDČENJE. Preberite spodnja navodila:

Priprava končne razredčene raztopine za infundiranje

Intermitentna infuzija je najprimernejši način dajanja.

Vankomicin AptaPharma 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Rekonstituirano raztopino, ki vsebuje 500 mg vankomicina, je treba dodatno razredčiti z vsaj 100 ml raztopine za redčenje.

Vankomicin AptaPharma 1000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Rekonstituirano raztopino, ki vsebuje 1000 mg vankomicina, je treba dodatno razredčiti z vsaj 200 ml raztopine za redčenje.

Primerne raztopine so:

- 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje
- 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za injiciranje
- Ringerjev laktat raztopina za injiciranje
- Ringerjev acetat raztopina za injiciranje

Želeni odmerek je treba dati z intravensko infuzijo, ki naj traja najmanj 60 minut. Če se infuzija daje v krajšem časovnem obdobju ali v večjih koncentracijah, obstaja možnost, da poleg tromboflebitisa povzroči tudi izrazito hipotenzijo. Hitro dajanje lahko povzroči tudi rdečico in prehodni izpuščaj na vratu in ramenih.

Kontinuirana infuzija (uporabimo jo le, če zdravljenje z intermitentno infuzijo ni mogoče)

K zadosti velikemu volumnu 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za injiciranje, raztopine Ringerjevega laktata za injiciranje ali raztopine Ringerjevega acetata za injiciranje je potrebno dodati:

- dve do štiri viala s 500 mg vankomicina (1 g - 2 g) ali
- eno do dve viali s 1000 mg vankomicina (1 g - 2 g)

da se zagotovi zelen dnevni odmerek, katerega se daje v obliki kapalne infuzije v časovnem obdobju 24 ur.

Koncentracije raztopine večje od 5 mg/ml niso priporočene. Pri posameznih bolnikih, pri katerih je potrebno omejiti vnos tekočin, se lahko uporabijo koncentracije do 10 mg/ml (glejte poglavje 4.2).

En odmerek se lahko daje pri največji hitrosti 10 mg/min.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3. »Rok uporabnosti«.
Rekonstituirano in razredčeno raztopino je treba pred uporabo pregledati ter se prepričati, da ne vsebuje nobenih delcev in da se njena barva ni spremenila. Uporabiti se sme samo bistro in brezbarvno raztopino brez vidnih delcev.

Peroralna uporaba

Uporabi se lahko vsebina 500 mg vial namenjene parenteralni uporabi.
Uporabi se lahko vsebina 1000 mg vial namenjene parenteralni uporabi.
Pred uporabo lahko raztopini dodamo običajne sirupe z okusom, da izboljšamo njen okus.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva Ulica 6
1000 Ljubljana
Slovenija

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

H/21/02855/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 10. 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 28. 7. 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 1. 2026