

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vankomicin hameln 500 mg:

Ena viala vsebuje 500 mg vankomicinijevega klorida, kar ustreza 500 000 i.e. vankomicina.

Po pripravi z 10 ml vode za injekcije vsebuje raztopina 50 mg/ml vankomicina.

Vankomicin hameln 1000 mg:

Ena viala vsebuje 1000 mg vankomicinijevega klorida, kar ustreza 1 000 000 i.e. vankomicina.

Po pripravi z 20 ml vode za injekcije vsebuje raztopina 50 mg/ml vankomicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Prašek belkaste do svetlo bež barve.

Po rekonstituciji nastane bistra raztopina.

Rekonstituirana raztopina ima pH od 2,5 do 4,5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Intravenska uporaba

Vankomicin je indiciran v vseh starostnih skupinah za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1):

- zapletenih okužb kože in mehkih tkiv (cSSTI),
- okužb kosti in sklepov,
- zunajbolnišnične pljučnice (CAP),
- bolnišnične pljučnice (HAP), vključno z ventilatorsko pljučnico (VAP),
- infekcijskega endokarditisa.

Vankomicin je v vseh starostnih skupinah indiciran tudi za perioperativno protimikrobno profilakso pri bolnikih z velikim tveganjem za razvoj bakterijskega endokarditisa pri večjih kirurških posegih.

Peroralna uporaba

Vankomicin je v vseh starostnih skupinah indiciran za zdravljenje okužbe s *Clostridioides difficile*

(*Clostridium difficile* infection - CDI) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antibiotikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Če je primerno, je treba vankomicin uporabiti v kombinaciji z drugimi protimikrobnimi zdravili.

Intravenska uporaba

Začetni odmerek mora temeljiti na celotni telesni masi. Nadaljnje prilagoditve odmerka morajo temeljiti na koncentraciji v serumu, da je dosežena ciljna terapevtska koncentracija. Pri nadaljnjih odmerkih in intervalu uporabe je treba upoštevati delovanje ledvic.

Bolniki, stari 12 let ali več

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

Pri resno bolnih je mogoče uporabiti začetni odmerek od 25 do 30 mg/kg telesne mase za hitro doseganje ciljne najnižje koncentracije vankomicina v serumu.

Dojenčki in otroci v starosti od enega meseca do manj kot 12 let:

Priporočeni odmerek je od 10 do 15 mg/kg telesne mase na 6 ur (glejte poglavje 4.4).

Donošeni novorojenčki (od rojstva do 27 dni postnatalne starosti) in nedonošenčki (od rojstva do pričakovanega roka rojstva plus 27 dni)

Za določitev odmerne sheme za novorojenčke se je treba posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z vodenjem novorojenčkov. Primer odmerjanja vankomicina pri novorojenčkih je prikazan v spodnji preglednici (glejte poglavje 4.4):

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

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

Perioperativna profilaksa bakterijskega endokarditisa v vseh starostnih skupinah

Priporočen začetni odmerek 15 mg/kg pred začetkom anestezije. Odvisno od trajanja operacije je lahko 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 izrazitosti okužbe ter kliničnemu odzivu posameznega bolnika.

Indikacija	Trajanje zdravljenja
Zapletene okužb kože in mehkih tkiv	
- ne-nekrotizirajoče	7 do 14 dni
- nekrotizirajoče	4 do 6 tednov*
Okužbe kosti in sklepov	4 do 6 tednov**
Zunajbolnišnična pljučnica	7 do 14 dni
Bolnišnična pljučnica (HAP), vključno z ventilatorsko pljučnico	7 do 14 dni
Infekcijski endokarditis	4 do 6 tednov***

*Nadaljujte, dokler nadaljnja kirurška oskrba (*debridement*) ni več potrebna, bolnik klinično napreduje in je 48 do 72 ur afebrilen.

**Pri okužbah protetičnih sklepov je treba razmisliti o daljšem peroralnem supresijskem zdravljenju z ustreznimi antibiotiki.

***Trajanje in potreba po kombiniranem zdravljenju sta odvisna od vrste zaklopke in povzročitelja okužbe.

Posebne skupine

Starejši

Zaradi starostnega zmanjšanja delovanja ledvic so lahko potrebni manjši vzdrževalni odmerki.

Okvara ledvic

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic je treba razmisliti o uvodnem začetnem odmerku in spremljanju najnižje koncentracije vankomicina v serumu, ne o načrtovani shemi odmerjanja. To zlasti velja za bolnike s hudo okvaro ledvic in bolnike na ledvičnem nadomestnem zdravljenju (LNZ) zaradi številnih različnih dejavnikov, ki pri takšnih bolnikih lahko vplivajo na koncentracijo vankomicina.

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ne smemo zmanjšati. Pri bolnikih s hudo ledvično odpovedjo je bolje podaljšati interval uporabe kot uporabljati manjše dnevne odmerke.

Ustrezen preudarek je treba nameniti sočasni uporabi zdravil, ki lahko zmanjšajo očistek vankomicina in/ali povečajo njegove neželene učinke (glejte poglavje 4.4).

Vankomicin se med intermitentno hemodializo slabo dializira. Toda z uporabo visokopretočnih membran in stalnega zdravljenja zaradi presaditve ledvic povečamo očistek vankomicina, kar običajno zahteva nadomestne odmerke (v primeru intermitentne hemodialize običajno po opravljeni hemodializi).

Odrasli

Prilagoditev odmerka za odrasle bolnike lahko temelji na ocenjeni hitrosti glomerulne filtracije (oGF) po naslednji formuli:

Moški: [telesna masa (kg) x [140 – starost (leta)]] / [72 x kreatinin v serumu (mg/dl)]

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

Običajen začetni odmerek za odrasle bolnike je od 15 do 20 mg/kg; bolniki z očistkom kreatinina med 20 ml/min in 49 ml/min ga lahko prejmejo na 24 ur. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina pod 20 ml/min) in bolnikih na nadomestnem ledvičnem zdravljenju sta ustrezen čas in velikost nadaljnjih odmerkov v veliki meri odvisna od načina LNZ ter morata temeljiti na najnižji koncentraciji vankomicina v serumu in na preostalem delovanju ledvic (glejte poglavje 4.4). Na podlagi kliničnega stanja se lahko razmisli o odložitvi naslednjega odmerka, dokler niso znane vrednosti serumskega vankomicina.

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

Pediatrična populacija

Prilagoditev odmerka za pediatrične bolnike, stare 1 leto ali več, lahko temelji na ocenjeni hitrosti glomerulne filtracije (oGF) po revidirani Schwartzovi formuli:

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

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

Pri novorojenčkih in dojenčkih, mlajših od 1 leta, je treba poiskati nasvet strokovnjaka, kajti zanje revidirana Schwartzova formula ne velja.

Orientacijska priporočila za odmerjanje v pediatrični populaciji so prikazana v spodnji preglednici in upoštevajo enaka načela kot veljajo za odrasle.

GFR (ml/min/1,73m ²)	Intravenski odmerek	Pogostnost
50–30	15 mg/kg	na 12 ur
29–10	15 mg/kg	na 24 ur
< 10	10–15 mg/kg	ponoven odmerek glede na koncentracijo*
Intermitentna hemodializa		
Peritonealna dializa		
Stalno ledvično nadomestno zdravljenje	15 mg/kg	ponoven odmerek glede na koncentracijo*

*Ustrezen čas in velikost nadaljnjih odmerkov sta v veliki meri odvisna od načina LNZ in morata temeljiti na koncentraciji vankomicina v serumu pred odmerkom in na preostalem delovanju ledvic. Glede na klinično stanje je mogoče razmisliti o zadržanju naslednjega odmerka med čakanjem na rezultate meritve koncentracije vankomicina.

Okvara jeter

Bolnikom z insuficienco jeter odmerka ni treba prilagoditi.

Nosečnost

Pri nosečnicah so lahko za doseganje terapevtske koncentracije v serumu potrebni bistveno večji odmerki (glejte poglavje 4.6).

Bolniki s prekomerno telesno maso

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

Peroralna uporaba

Bolniki, stari 12 let ali več

Zdravljenje okužb s *Clostridioides difficile* (OCD):

Ob prvi epizodi OCD, ki ni huda, je priporočeni odmerek vankomicina 125 mg na 6 ur 10 dni. V primeru hude ali zapletene bolezni je odmerek mogoče povečati na 500 mg na 6 ur za 10 dni. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 2 g.

Pri bolnikih z večkratnimi ponovitvami pride v poštev zdravljenje trenutne epizode OCD z vankomicinom 125 mg štirikrat na dan 10 dni, v nadaljevanju pa ali postopno zmanjševanje odmerka, tj. postopno do 125 mg na dan, ali uporaba pulzne sheme, tj. 125 – 500 mg/dan na 2 do 3 dni vsaj 3 tedne.

Novorojenčki, dojenčki in otroci, mlajši od 12 let

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

Zdravljenje z vankomicinom je potrebno prilagoditi kliničnemu poteku bolezni pri posameznem bolniku. Če je le mogoče, je treba prenehati uporabljati protimikrobno zdravilo, ki je domnevno povzročilo OCD. Zagotoviti je treba ustrezno nadomeščanje tekočine in elektrolitov.

Spremljanje koncentracije vankomicina v serumu

Pogostnost terapevtskega spremljanja zdravila (TDM) je treba določiti individualno, upoštevaje klinično situacijo in odziv 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 koncentracijo vankomicina v serumu kontrolirati drugi dan zdravljenja, tik pred naslednjim odmerkom.

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

Pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo, se mora po peroralni uporabi spremljati koncentracijo vankomicina v serumu (glejte poglavje 4.4).

Terapevtska najnižja (minimalna) koncentracija vankomicina v krvi je običajno 10 mg/l do 20 mg/l, odvisno od mesta okužbe in občutljivosti povzročitelja. Klinični laboratoriji po navadi priporočajo najnižje vrednosti od 15 mg/l do 20 mg/l za boljše pokritje povzročiteljev, ki so razvrščeni kot občutljivi in imajo MIC $\geq$ 1 mg/l (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Za predvidevanje individualno potrebnih odmerkov za doseganje ustrezne AUC so lahko koristne metode na podlagi modeliranja. Takšne metode je mogoče uporabiti tako za izračun personaliziranega začetnega odmerka kot za prilagajanje odmerka na podlagi rezultatov terapevtskega spremljanja (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Intravenska uporaba

Intravenski vankomicin se po navadi daje kot intermitentna infuzija, zato priporočila za odmerjanje pri intravenski uporabi, navedena v tem poglavju, ustrezajo tovrstni uporabi.

Vankomicin se sme uporabiti le kot počasna intravenska infuzija, ki traja vsaj eno uro in z največjo hitrostjo 10 mg/min (kar od tega je daljši čas) in je dovolj razredčena (vsaj 100 ml za 500 mg ali vsaj 200 ml za 1000 mg) (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z omejenim vnosom tekočin lahko dobijo tudi raztopino 500 mg/50 ml ali 1000 mg/100 ml, vendar pa je pri teh višjih koncentracijah lahko večje tveganje za neželene učinke, povezane z infundiranjem.

Za informacije o pripravi raztopine za infundiranje, glejte poglavje 6.6.

Razmisliti velja o neprekinjenem infundiranju vankomicina, npr. pri bolnikih z nestabilnim očistkom vankomicina.

Peroralna uporaba

Uporabiti je mogoče vsebino vial za parenteralno uporabo.

Vsebino ene vial s 500 mg zdravila Vankomicin hameln je mogoče rekonstituirati v 30 ml vode, vsebino ene vial s 1000 mg zdravila Vankomicin hameln pa v 30 ml ali 60 ml vode ter raztopino dati bolniku, da jo popije (glejte tudi 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 injicirati intramuskularno, ker obstaja tveganje za nekrozo na mestu injiciranja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Možne so resne preobčutljivostne reakcije, občasno s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.3 in 4.8). V primeru preobčutljivostnih reakcij je treba zdravljenje z vankomicinom takoj prekiniti in uvesti ustrezne nujne ukrepe.

Bolnikom, ki prejemajo vankomicin dalj časa ali sočasno z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo nevtropenijo ali agranulocitozo, je treba v rednih presledkih spremljati število levkocitov. Pri vseh bolnikih, ki prejemajo vankomicin, je treba redno izvajati hematološke preiskave, analizo urina ter preiskave jetrne in ledvične funkcije.

Vankomicin je treba previdno uporabljati pri bolnikih z alergijskimi reakcijami na teikoplanin, ker se lahko pojavi navzkrižna preobčutljivost, tudi z anafilaktičnim šokom s smrtnim izidom.

Spekter protimikrobnega delovanja

Spekter protimikrobnega delovanja vankomicina je omejen na po Gramu pozitivne bakterije. Vankomicin ni primeren za monoterapijo nekaterih vrst okužb, razen če je patogen dokumentirano in znano občutljiv, ali če obstaja velika verjetnost za to, da je vankomicin primeren za zdravljenje okužbe s tem patogenom. Za racionalno uporabo vankomicina je treba upoštevati bakterijski spekter delovanja, varnostni profil in primernost standardnega protimikrobnega zdravljenja za zdravljenje posameznega bolnika.

Ototoksičnost

Pri bolnikih s predhodno gluhostjo, ki so prejeli prevelike intravenske odmerke ali sočasno kakšno drugo

ototoksično učinkovino (na primer kakšen aminoglikozid), so poročali o ototoksičnosti, ki je lahko prehodna ali trajna (glejte poglavje 4.8). Uporabi vankomicina se je treba izogibati tudi pri bolnikih, ki že imajo slabši sluh. Pred gluhostjo se lahko pojavi tinitus. Izkušnje z drugimi antibiotiki kažejo, da lahko naglušnost napreduje kljub prenehanju zdravljenja. Da bi zmanjšali tveganje za ototoksičnost, je treba redno meriti koncentracijo v krvi in priporočljivo je redno testiranje sluha.

Za okvaro sluha so posebej dovzetni starejši bolniki. Vestibularno in slušno funkcijo je treba pri starejših spremljati med zdravljenjem in po njem. Sočasni ali zaporedni uporabi drugih ototoksičnih snovi se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Z infundiranjem povezane reakcije

Hitro odmerjanje bolusa (tj. v nekaj minutah) je lahko povezano s čezmerno hipotenzijo (vključno s šokom in, redko, zastojem srca), z odzivi, podobnimi histaminskemu, in z makulopapuloznim ali eritematoznim izpuščajem ("vankomicinska infuzijska reakcija"). Vankomicin je treba infundirati počasi, v razredčeni raztopini (2,5 mg/ml do 5,0 mg/ml), s hitrostjo največ 10 mg/min in najmanj 60 minut, da bi preprečili reakcije, povezane s hitrim infundiranjem. Ustavitev infundiranja po navadi povzroči takojšnje prenehanje teh reakcij.

Pogostost z infundiranjem povezanih reakcij (hipotenzija, zardevanje, eritem, urtikarija in srbenje) se poveča v primeru sočasne uporabe anestetikov (glejte poglavje 4.5). To je mogoče zmanjšati z infundiranjem vankomicina v obdobju vsaj 60 minut ter pred indukcijo z anestetiki.

Hudi kožni neželeni učinki

Med zdravljenjem z vankomicinom so bili opisani hudi kožni neželeni učinki (SCAR – *severe cutaneous adverse reactions*), med njimi Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ter akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), ki so lahko življenjsko ogrožajoči ali se končajo s smrtjo (glejte poglavje 4.8). Večina teh učinkov se je pojavila v nekaj dneh in 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 ali simptomi, ki kažejo na takšne reakcije, je treba vankomicin takoj prenehati uporabljati in razmisliti o drugačnem zdravljenju. Če se bolniku med uporabo vankomicina pojavi kakšen hud neželeni učinek na koži (SCAR), takšen bolnik nikoli več ne sme dobiti vankomicina.

Reakcije na mestu injiciranja

Številnim bolnikom, ki prejemajo vankomicin intravensko, se pojavijo bolečine in tromboflebitis, ki sta občasno huda. Pogostnost in izrazitost tromboflebitisa je mogoče zmanjšati s počasnim dajanjem zdravila v obliki razredčene raztopine (glejte poglavje 4.2) in z rednim menjavanjem mesta infundiranja.

Učinkovitost in varnost intratekalne, intralumbalne in intraventrikularne uporabe vankomicina nista dokazani.

Nefrotoksičnost

Pri bolnikih z ledvično insuficienco, vključno z anurijo, je treba vankomicin uporabljati previdno, saj je verjetnost za razvoj toksičnih učinkov ob dolgotrajno visokih koncentracijah v krvi veliko večja. Tveganje za toksičnost se poveča zaradi visoke koncentracije v krvi ali dolgotrajnega zdravljenja. 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).

Očesne bolezni

Vankomicin ni odobren za intrakameralno ali intravitrealno uporabo, vključno s profilakso

endoftalmitisa.

V posameznih primerih so po intrakameralni ali intravitrealni uporabi vankomicina med operacijo katarakte ali po njej opazali hemoragični okluzivni retinalni vaskulitis (HORV), vključno s trajno izgubo vida.

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.

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 ravn vankomicina v serumu. Zato je treba pri teh otrocih koncentracijo vankomicina v krvi natančno spremljati. Sočasna uporaba vankomicina in anestetikov je bila pri otrocih povezana z eritemom in odzivi, podobni histaminskem. Prav tako je tveganje za nefrotoksičnost (glejte poglavje 4.5) večje med sočasno uporabo z nefrotoksičnimi učinkovinami, na primer z aminoglikozidnimi antibiotiki, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID, npr. ibuprofenom za zaprtje arterioznega duktusa) ali amfotericinom B, zato je treba pogosteje kontrolirati koncentracijo vankomicina v serumu in ledvične funkcije.

Uporaba pri starejših

Naravno zmanjšanje glomerulne filtracije z naraščajočo starostjo lahko privede do dviga koncentracije vankomicina v serumu, če odmerek ni prilagojen (glejte poglavje 4.2).

Medsebojno delovanje z anestetiki

Vankomicin lahko poveča z anestetiki povzročeno depresijo miokarda. Med anestezijo je treba odmerke dobro razredčiti, jih dajati počasi in ob natančnem nadzoru srca. S spremembami položaja je treba počakati do konca infundiranja, da omogočimo posturalno prilagoditev (glejte poglavje 4.5).

Psevdomembranski enterokolitis

V primeru hude, persistentne driske je treba upoštevati, da gre lahko za psevdomembranski enterokolitis, ki je lahko smrtno nevaren (glejte poglavje 4.8). Ne sme se dajati zdravil proti driski (antidiaroidov).

Superokužba

Dolgotrajna uporaba vankomicina lahko povzroči razrast neobčutljivih organizmov na zdravilo. Nujno je natančno opazovanje bolnika. Če se med zdravljenjem pojavi superokužba, je treba ustrezno ukrepati.

Peroralna uporaba

Intravenska uporaba vankomicina za zdravljenje okužb s *Clostridioides difficile* ni učinkovita. Za to indikacijo je treba vankomicin uporabiti peroralno.

Testiranje za kolonizacijo ali toksin *Clostridioides difficile* ni priporočljivo pri otrocih, mlajših od 1 leta, zaradi velikega deleža asimptomatske kolonizacije, razen v primeru hude driske pri dojenčkih z dejavniki tveganja za zastoj, kot so Hirschsprungova bolezen, operirana atrezija anusa ali druge hude motnje motilitete. Vedno je treba poiskati alternativne vzroke bolezni in dokazati enterokolitis zaradi *Clostridioides difficile*.

Možnost za sistemsko absorpcijo

Absorpcija je lahko večja pri bolnikih z vnetnimi boleznimi črevesne sluznice ali psevdomembranskim kolitisom, ki ga povzroča *Clostridioides difficile*. Pri teh bolnikih obstaja večje tveganje za pojav neželenih učinkov, še posebej v primeru sočasne okvare ledvic. Večja kot je okvara ledvic, večje je tveganje za pojav neželenih učinkov, povezanih s parenteralnim dajanjem vankomicina. Bolnikom z vnetnimi boleznimi črevesne sluznice je treba kontrolirati 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

Da bi zmanjšali tveganje za ototoksičnost je priporočljivo redno kontrolirati sluh bolnikom, ki imajo že v osnovi prizadet sluh, in bolnikom, ki sočasno prejemajo kakšna ototoksična zdravila, npr. aminoglikozide.

Medsebojno delovanje z zdravili, ki zmanjšajo motiliteto, in z zaviralci protonske črpalke

Zdravilom, ki zmanjšajo motiliteto, se je treba izogibati, o uporabi zaviralcev protonske črpalke pa je treba ponovno razmisliti.

Razvoj bakterij, odpornih proti zdravilu

Peroralna uporaba vankomicina povečuje možnost za pojav proti vankomicinu odpornih enterokokov v prebavilih. Zato je vankomicin priporočljivo uporabljati previdno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Druga potencialno nefrotoksična ali ototoksična zdravila

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, piperacilin/tazobaktam in nesteroidna protivnetna zdravila, lahko poveča toksičnost vankomicina. Če je njihova uporaba nujna, jih je treba uporabljati previdno in ob ustreznih kontrolah (glejte poglavje 4.4).

Anestetiki

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 z infundiranjem povezanih reakcij poveča v primeru sočasne uporabe anestetikov. Z infundiranjem povezane reakcije je mogoče zmanjšati z uporabo vankomicina v 60-minutni infuziji pred uvedbo anestezije. Pri dajanju med anestezijo je treba odmerke razredčiti na 5 mg/ml ali manj in jih dajati počasi in ob natančnem nadzoru srca. Spremembe položaja je treba odložiti na čas, ko je infundiranje končano, tako da je mogoča posturalna prilagoditev (glejte poglavje 4.4).

Mišični relaksanti

Če je vankomicin uporabljen med operacijo ali neposredno po njej, se lahko poveča ali podaljša učinek (živčno-mišična blokada) sočasno uporabljenih mišičnih relaksantov (npr. suksinilholina).

Zdravila, ki zavirajo motiliteto črevesa, in zaviralci protonske črpalke

Peroralna uporaba: Razmisliti je treba o prenehanju uporabe zaviralcev protonske črpalke in sredstev proti motiliteti v skladu z lokalnimi smernicami za okužbo s *Clostridioides difficile*.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Opravljenе so bile teratološke študije, v katerih so pri podganah uporabili 5-kratne, pri kuncih pa 3-kratne odmerke za človeka, in v teh študijah niso ugotovili, da bi vankomicin škodoval plodu. V nadzorovani klinični študiji so raziskali možne ototoksične in nefrotoksične učinke vankomicinijevega klorida pri dojenčkih, katerih matere so zdravilo prejemale med nosečnostjo zaradi resnih stafilokoknih okužb, nastalih kot zaplet intravenske zlorabe drog. Vankomicinjev klorid so našli v popkovnični krvi. Senzorinevralne izgube sluha ali nefrotoksičnost, ki bi ju lahko pripisali vankomicinu, niso zabeležili. Pri enem dojenčku, čigar mater je prejela vankomicin v tretjem trimesečju, se je pojavila konduktivna naglušnost, ki je ni bilo mogoče pripisati vankomicinu. Ker so vankomicin uporabljali le v drugem in tretjem trimesečju, ni znano, ali škoduje plodu.

Vankomicin lahko med nosečnostjo uporabimo le, če je nedvomno potreben, njegovo koncentracijo v krvi pa je treba natančno nadzorovati, da čim bolj zmanjšamo tveganje za fetotoksičnost. Poročali pa so, da so lahko za doseganje terapevtskih koncentracij v serumu pri nosečnicah potrebni znatno večji odmerki vankomicina.

Dojenje

Vankomicin se pri človeku izloča v materino mleko in se peroralno slabo absorbira, zato sistemskih neželenih učinkov pri dojenih dojenčkih ni pričakovati. Vankomicin je treba pri doječih materah uporabljati previdno, ker obstaja možnost sprememb flore prebavil in drisk pri dojenčku. Dojenčke je treba opazovati glede morebitne driske.

Plodnost

O vplivu vankomicina na plodnost ni študij (ne pri moških ne pri ženskah).

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, psevdalergijske reakcije in rdečica zgornjega dela telesa ("vankomicinska infuzijska reakcija") v povezavi s prehitrim intravenskim infundiranjem vankomicina.

Absorpcija vankomicina iz prebavil je zanemarljiva. V primeru hudega vnetja črevesne sluznice, zlasti ob sočasni insuficienci ledvic, se lahko pojavijo neželeni učinki, kot če je vankomicin uporabljen parenteralno.

Med zdravljenjem z vankomicinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR – *severe cutaneous adverse reactions*), med njimi Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ter akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) (glejte poglavje 4.4).

Preglednica neželenih učinkov

V vsaki skupini pogostnosti pojavljanja so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti. Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Spodaj navedeni neželeni učinki so opredeljeni skladu z naslednjo razvrstitvijo po MedDRA in bazo podatkov razredov organskih sistemov:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), 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 jeter, žolčnika in žolčevodov:	
Pogosti	Povečana alanin aminotransferaza, povečana aspartat aminotransferaza
Bolezni imunskega sistema:	
Redki	Preobčutljivostne reakcije, anafilaktične reakcije
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	Psevdomeembranski enterokolitis
Neznana pogostnost	Bruhanje, driska
Bolezni kože in podkožja:	
Pogosti	Rdečica zgornjega dela telesa ("vankomicinska infuzijska reakcija"), eksantem in vnetje sluznice, srbenje, urtikarija
Zelo redki	Eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), linearna IgA bulozna dermatitoza
Neznana pogostnost	Eozinofilija in sistemski simptomi (sindrom DRESS), AGEP (akutna, generalizirana eksantematozna pustuloza)

Bolezni sečil:	
Pogosti	Insuficienca ledvic, ki se kaže predvsem z zvišanjem kreatinina in sečnine v serumu
Redki	Intersticijski nefritis, akutna odpoved ledvic
Neznana pogostnost	Akutna tubularna nekroza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	
Pogosti	Flebitis, rdečina zgornjega dela telesa in obraza
Redki	Z zdravlilom povzročena povišana telesna temperatura, drgetanje, bolečina in krči v mišicah prsnega koša in hrbta

Opis izbranih neželenih učinkov zdravila

Reverzibilna nevtropenija, ki se po navadi začne en teden ali več po začetku intravenskega zdravljenja ali po skupnem odmerku, večjem od 25 g.

Med hitrim infundiranjem ali kmalu po njem se lahko pojavijo anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vključno s piskajočim dihanjem. Te reakcije po ustavitvi dajanja izzvenijo, praviloma v obdobju od 20 minut do 2 uri. Vankomicin je treba infundirati počasi (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Po intramuskularnem injiciranju se lahko pojavi nekroza (glejte poglavje 4.3).

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

O ototoksičnosti so poročali predvsem pri bolnikih, ki so prejeli velike odmerke, bolnikih, sočasno zdravljenih z drugimi ototoksičnimi zdravili (npr. aminoglikozidi), ali bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic ali prizadetostjo sluha.

Pediatrična populacija

Varnostni profil je na splošno konsistenten pri otrocih in odraslih bolnikih. Pri otrocih so poročali o nefrotoksičnosti, po navadi v povezavi z drugimi nefrotoksičnimi zdravili, na primer aminoglikozidi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Priporočljivo je podporno zdravljenje z vzdrževanjem glomerulne filtracije. Vankomicin se s hemodializo ali peritonealno dializo slabo odstranjuje iz krvi. Poročali so, da so bile koristi hemoperfuzije s smolo

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina:

Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, glikopeptidni antibiotiki, oznaka ATC: J01XA01, za intravensko uporabo.

Antidiaroiiki, protivnetna in protimikrobna zdravila, antibiotiki, oznaka ATC: A07AA09, za peroralno uporabo.

Mehanizem delovanja

Vankomicin je triciklični glikopeptidni antibiotik, ki pri občutljivih bakterijah zavira sintezo celične stene, ker se z veliko afiniteto veže na D-alanil-D-alaninski konec prekurzorskih enot celične stene. Za mikroorganizme, ki se delijo, je zdravilo počasi baktericidno. Poleg tega okvari prepustnost bakterijske celične membrane in sintezo RNA.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Aktivnost vankomicina je od koncentracije neodvisna, pri čemer je primarni parameter za določanje njegove učinkovitosti, je površina pod krivuljo koncentracije (AUC) deljena z minimalno inhibitorno koncentracijo (MIC) ciljnega organizma. Na podlagi podatkov *in vitro*, podatkov pri živalih in omejenih podatkov pri človeku je bilo razmerje AUC/MIC 400 ugotovljeno kot farmakokinetični/farmakodinamični cilj za doseganje klinične učinkovitosti z vankomicinom. Da bi dosegli to ciljno vrednost, kadar so MIC $\geq 1,0$ mg/l, sta potrebna odmerjanje v zgornjem območju in velika koncentracija 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 kompleksov gena *van*, ki spremeni D-alanil-D-alaninsko tarčo v D-alanil-D-laktat ali D-alanil-D-serin, na katera se vankomicin le slabo veže. V nekaterih državah opažajo vse več primerov odpornosti, zlasti pri enterokokih; zlasti skrb zbujajoči so proti več zdravilom odporni sevi *Enterococcus faecium*.

Gene *van* so redko odkrili pri *Staphylococcus aureus*, pri katerem spremembe zgradbe celične sten povzročijo "srednjo" občutljivost, ki je najpogostejše heterogena. Poročali so tudi o sevih proti meticilinu odpornih stafilokokov (MRSA) z zmanjšano občutljivostjo na vankomicin. Zmanjšana občutljivost za vankomicin oziroma odpornost proti njemu pri stafilokokih ni dobro pojasnjena. Potrebni je več genskih elementov in več mutacij.

Med vankomicinom in drugimi skupinami antibiotikov ni navzkrižne odpornosti. Možna pa je navzkrižna odpornost proti drugim glikopeptidnim antibiotikom, npr. proti teikoplaninu. Sekundaren razvoj odpornosti med zdravljenjem je redek.

Sinergizem

Kombinacija vankomicina z aminoglikozidnim antibiotikom ima sinergističen učinek proti številnim sevom *Staphylococcus aureus*, ne-enterokoknim streptokokom skupine D, enterokokom in streptokokom skupine *Viridans*. Kombinacija vankomicina s cefalosporinom ima sinergističen učinek proti nekaterim sevom *Staphylococcus epidermidis*, odpornim proti oksacilinu, kombinacija vankomicina in rifampicina pa ima sinergistični učinek proti *Staphylococcus epidermidis* in delno sinergističen učinek pri nekaterih sevih *Staphylococcus aureus*. Ker ima lahko kombinacija vankomicina s cefalosporinom tudi antagonističen učinek pri nekaterih sevih *Staphylococcus epidermidis* ter v kombinaciji z rifampicinom pri nekaterih sevih *Staphylococcus aureus*, je koristno predhodno testiranje sinergizma.

Potrebno je odvzeti vzorce za bakterijske kulture, da bi izolirali in določili mikroorganizme ter določili njihovo občutljivost za vankomicin.

Občutljivost in določanje mejnih vrednosti

Vankomicin deluje proti po Gramu pozitivnih bakterijam, kot so stafilokoki, streptokoki, enterokoki, pnevmokoki in klostridiji. Po Gramu negativne 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. Te informacije dajejo le približne smernice glede možnosti občutljivosti mikroorganizmov za vankomicin.

EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) je pripravil merila za interpretacijo minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za testiranje občutljivosti na vankomicin in so navedena tukaj:

www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

<u>Pogosto občutljive vrste</u>
Po Gramu pozitivne <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Proti meticilinu odporni <i>Staphylococcus aureus</i> Koagulaza-negativni stafilokoki <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
Anaerobne vrste <i>Clostridium</i> spp., razen <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Vrste, pri katerih je lahko pridobljena odpornost problematična</u>
<i>Enterococcus faecium</i>
<u>Naravno odporne</u>
Vse po Gramu negativne bakterije Po Gramu pozitivne aerobne vrste <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> Heterofermentativni <i>Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp.
Anaerobna vrsta <i>Clostridium innocuum</i>
Pojav odpornosti proti vankomicinu se od bolnišnice do bolnišnice razlikuje, zato se je treba za ustrezne lokalne informacije obrniti na lokalni mikrobiološki laboratorij.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Vankomicin se uporablja intravensko za zdravljenje sistemskih okužb.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic intravensko infundiranje večkratnih odmerkov 1000 mg vankomicina (15 mg/kg) v trajanju 60 minut doseže 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. Koncentracija v plazmi po več odmerkih je podobna kot po enem odmerku.

Po peroralni uporabi se vankomicin po navadi ne absorbira v kri. Lahko pa po peroralni uporabi pride do absorpcije pri bolnikih s (pseudomembranskim) kolitisom. To lahko povzroči kopičenje vankomicina pri bolnikih s sočasno ledvično okvaro.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 60 l/1,73 m² telesne površine. Pri serumskih koncentracijah vankomicina od 10 mg/l do 100 mg/l je vezava na beljakovine v plazmi približno 30 do 55 % (merjeno z ultra-filtracijo).

Vankomicin zlahka difundira skozi placento in se porazdeli v popkovnično kri. Če meninge niso vnete, vankomicin samo v majhni meri prehaja v možgane.

Biotransformacija

Zdravilo se zelo malo presnovi. Po parenteralni uporabi se z glomerulno filtracijo skoraj v celoti izloči skozi ledvice kot mikrobiološko aktivna snov (približno 75 – 90 % v 24 urah).

Izločanje

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je eliminacijski razpolovni čas vankomicina od 4 do 6 ur, pri otrocih pa od 2,2 do 3 ure. Plazemski očistek je približno 0,058 l/kg/h, ledvični očistek pa približno 0,048 l/kg/h. V prvih 24 urah se z glomerulno filtracijo v urinu izloči približno 80 % uporabljenega odmerka vankomicina. Moteno delovanje 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).

Vankomicin se s hemodializo ali peritonealno dializo ne izloča učinkovito, poročali pa so o povečanju očistka vankomicina s hemoperfuzijo in hemofiltracijo.

Po peroralni uporabi se le majhen del uporabljenega odmerka pojavi v urinu. V nasprotju s tem pa so veliko koncentracijo vankomicina ugotovili v blatu (> 3100 mg/kg pri odmerkih 2 g/dan).

Linearnost/nelinearnost

Koncentracija vankomicina na splošno narašča sorazmerno z večanjem odmerka. Koncentracija v plazmi po več odmerkih je podobna kot po uporabi enkratnega odmerka.

Značilnosti pri posebnih skupinah

Okvara ledvic

Vankomicin se v prvi vrsti očisti z glomerulno filtracijo. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je terminalni eliminacijski razpolovni čas vankomicina daljši, skupni očistek pa manjši.

Zato je treba optimalni odmerek izračunati v skladu s priporočili za odmerjanje v poglavju 4.2.

Odmerjanje in način uporabe.

Okvara jeter

Farmakokinetika vankomicina pri bolnikih z okvaro jeter ni spremenjena.

Nosečnice

Za doseganje terapevtske koncentracije v serumu so pri nosečnicah lahko potrebni bistveno večji odmerki.

Bolniki s prekomerno telesno maso

Porazdelitev vankomicina je lahko pri bolnikih s prekomerno telesno maso spremenjena, in sicer zaradi večjega volumna porazdelitve, ledvičnega očistka in morda tudi zaradi spremenjene vezave na beljakovine v plazmi. V teh podpopulacijah je bila koncentracija vankomicina v serumu večja od tiste, ki je pričakovana pri zdravih odraslih moških (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Farmakokinetika vankomicina se pri nedonošenčkih in novorojenčkih interindividualno zelo razlikuje. Pri novorojenčkih je volumen porazdelitve vankomicina po intravenski uporabi od 0,38 l/kg do 0,97 l/kg, kar je podobno kot pri odraslih, očistek pa je od 0,63 ml/kg/min in 1,4 ml/kg/min. Razpolovni čas je od 3,5 do 10 ur in je daljši kot pri odraslih, ker je očistek pri novorojenčkih po navadi manjši.

Pri dojenčkih in starejših otrocih je volumen porazdelitve od 0,26 l/kg do 1,05 l/kg, očistek pa od 0,33 ml/kg/min do 1,87 ml/kg/min.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dolgoročnih študij na živalih za oceno karcinogenega potenciala niso izvedli, s standardnimi laboratorijskimi testi pa niso odkrili, da bi bil vankomicin mutagen. Dokončnih študij plodnosti niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Raztopine vankomicina imajo nizek pH (2,5-4,5). To lahko v primeru mešanja z drugimi spojinami povzroči kemično ali fizikalno nestabilnost. Mešanju z bazičnimi raztopinami se je treba izogniti.

Mešanice raztopin vankomicina in betalaktamskih antibiotikov so se pokazale kot fizikalno inkompatibilne. Verjetnost za nastanek oborin je večja pri večjih koncentracijah vankomicina. Pri uporabi teh antibiotikov je priporočljivo dobro izpiranje intravenskih cevk. Prav tako je raztopine vankomicina priporočljivo razredčiti na 5 mg/ml ali manj.

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

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Intravenska uporaba

Rekonstituirana raztopina:

Po rekonstituciji sta kemična in fizikalna stabilnost koncentrata dokazani do 24 ur pri temperaturi 25 °C in do 96 ur v hladilniku (od 2 °C do 8 °C).

Razredčena raztopina:

Po dodatnem razredčenju sta kemična in fizikalna stabilnost raztopine dokazani do 24 ur pri temperaturi 25 °C in 96 ur v hladilniku (od 2 °C do 8 °C), in sicer za koncentracije od 5 mg/ml do 10 mg/ml.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če ni priprava/redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Peroralna uporaba

Rekonstituirane raztopine za peroralno uporabo so lahko shranjene v hladilniku (od 2 °C do 8 °C) 96 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Posebna navodila za shranjevanje niso potrebna.

Rekonstituirane in razredčene raztopine

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vankomicin hameln 500 mg in 1000 mg:

Viale iz brezbarvnega stekla tipa I z bromobutilnim zamaškom in aluminijsko zaporko ter vijoličasto plastično snemno zaporko za jakost 500 mg in zeleno plastično snemno zaporko za jakost 1000 mg.

Velikosti pakiranj: 1, 5, 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava rekonstituirane raztopine

Ob času uporabe dodajte v vialo s 500 mg 10 ml vode za injekcije oziroma v vialo s 1000 mg 20 ml vode za injekcije. V tako rekonstituiranih vialah je koncentracija raztopine 50 mg/ml. Po rekonstituciji z vodo nastane bistra raztopina.

POTREBNO JE NADALJNJE REDČENJE. Preberite spodnja navodila.

Priprava razredčene raztopine za infundiranje

Rekonstituirano raztopino s 50 mg/ml vankomicina je treba dodatno razredčiti, odvisno od načina uporabe. Za pripravo raztopine za infundiranje so primerne naslednje raztopine:

- 0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida
- 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze
- raztopina Ringerjevega laktata
- 0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida in 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze
- 0,3 % (3 mg/ml) raztopina natrijevega klorida in 3,3 % (33 mg/ml) raztopina glukoze

- raztopina Ringerjevega laktata in 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze

Prednostni način uporabe je ***intermitentno infundiranje***.

Rekonstituirane raztopine, ki vsebujejo 500 mg vankomicina, je treba razredčiti z vsaj 100 ml vehikla.

Rekonstituirane raztopine, ki vsebujejo 1000 mg vankomicina, je treba razredčiti z vsaj 200 ml vehikla.

Želeni odmerek je treba dati v intravenski infuziji v obdobju vsaj 60 minut. Če je zdravilo dano hitreje ali v večji koncentraciji, obstaja poleg možnosti za tromboflebitis tudi možnost za izrazito hipotenzijo. Hitro dajanje lahko povzroči pordelost in prehodni izpuščaj po vratu in ramenih.

Kontinuirano infundiranje (uporabiti ga je treba, če intermitentno infundiranje ni izvedljivo).

K zadostni količini zgoraj navedenih primernih topil je mogoče dodati od 1 g do 2 g, da se zagotovi želen dnevni odmerek, katerega se daje v obliki kapalne infuzije v časovnem obdobju 24 ur.

Kadar koli raztopina in vsebnik dopuščata, je treba parenteralna zdravila pred uporabo pregledati, da ne vsebujejo delcev in niso spremenjene barve. Uporabiti se sme le bistro in brezbarvno raztopino brez delcev.

Priprava peroralne raztopine

Uporabi se lahko vsebina vial za parenteralno uporabo.

Vsebino ene vial zdravila Vankomicin hameln 500 mg je mogoče rekonstituirati v 30 ml vode, vsebino ene vial zdravila Vankomicin hameln 1000 mg pa v 30 ml ali 60 ml vode in jo dati bolniku, da jo popije.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

hameln pharma gmbh
Inselstrasse 1
317 87 Hameln
Nemčija

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

H/24/03160/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2.12.2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.01.2026