

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vankomicin Viatris 500 mg prašek za raztopino za infundiranje
Vankomicin Viatris 1000 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 500 mg vankomicina (v obliki vankomicinijevega klorida), kar ustreza 500 000 i.e. Raztopina, rekonstituirana z 10 ml vode za injekcije, vsebuje 50 mg/ml vankomicina.

Ena viala vsebuje 1000 mg vankomicina (v obliki vankomicinijevega klorida), kar ustreza 1 000 000 i.e. Raztopina, rekonstituirana z 20 ml vode za injekcije, vsebuje 50 mg/ml vankomicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje
bel do skoraj bel ali rahlo rožnat do rumen prašek

Po rekonstituciji je pH raztopine med 2,8 in 4,5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Intravenska uporaba

Vankomicin je indiciran za vse starostne skupine za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1):

- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv,
- okužbe kosti in sklepov,
- zunajbolnišnična pljučnica,
- bolnišnična pljučnica, tudi ventilatorska pljučnica,
- infekcijski endokarditis,
- bakteriemija, ki je povezana, ali obstaja sum, da je povezana s čimerkoli od navedenega zgoraj.

Vankomicin je prav tako indiciran za vse starostne skupine za preprečevanje okužb pri bolnikih, za katere obstaja velika nevarnost nastanka bakterijskega endokarditisa med večjimi kirurškimi posegi.

Peroralna uporaba

Vankomicin je indiciran 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 rabe protimikrobnih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kjer je primerno, vankomicin uporabljamo v kombinaciji z drugimi protimikrobnimi učinkovinami.

Intravenska uporaba

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

Bolniki, stari 12 let in več:

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

Pri resno bolnih bolnikih je lahko začetni odmerek 25 mg/kg – 30 mg/kg telesne mase, da hitreje dosežemo 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).

Novorojenčki (od rojstva do starosti 27 dni) in nedonošenčki (od rojstva do pričakovanega roka rojstva plus 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)

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

Pomenstrualna 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 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 in kliničnemu odzivu posameznika.

Indikacija	<u>Trajanje zdravljenja</u>
Zapletene okužbe kože in mehkega tkiva -ne-nekrotizirajoče -nekrotizirajoče	7 do 14 dni 4 do 6 tednov*
Okužbe kosti in sklepov	4 do 6 tednov**
Zunajbolnišnična pljučnica	7 do 14 dni
Bolnišnična pljučnica, tudi ventilatorska pljučnica	7 do 14 dni
Infekcijski endokarditis	4 do 6 tednov***

*Nadaljujte, dokler debridement ni več potreben, bolnik klinično napreduje ter je 48 do 72 ur brez povišane telesne temperature.

**Pri okužbi umetnih sklepov je treba razmisliti o daljših ciklih peroralnega supresivnega zdravljenja z ustreznimi antibiotiki.

***Trajanje zdravljenja in potreba po zdravljenju s kombinacijo zdravil temelji na vrsti zaklopka in povzročitelju okužbe.

Posebne skupine

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih bo morda treba zmanjšati odmerke zdravila zaradi zmanjšane delovanja ledvic.

Okvara 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 se zdravijo zaradi presaditve ledvic (RRT – renal replacement therapy) zaradi mnogih različnih dejavnikov, ki lahko vplivajo na raven vankomicina v telesu.

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

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

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

Odrasli

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

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

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

Običajni začetni odmerek za odrasle bolnike je 15 mg/kg do 20 mg/kg, ki se ga pri bolnikih z očištkom 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, ki se zdravijo zaradi presaditve ledvic, sta pravi interval in velikost nadaljnjih odmerkov v veliki meri odvisna od načina zdravljenja zaradi presaditve ledvic (RRT) in morata temeljiti na najnižjih serumskih vrednostih vankomicina ter na rezidualni ledvični funkciji (glejte poglavje 4.4). Od kliničnega stanja je odvisno, ali se bomo odločili počakati z naslednjim odmerkom, dokler ne izvemo vrednosti za vankomicin v serumu.

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

Pediatrična populacija

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

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

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

Za novorojenčke in otroke, mlajše kot 1 leto, prosite za pomoč strokovnjaka, saj zanje ne moremo 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 – 15 mg/kg	ponovni odmerek je odvisen od ravni vankomicina*
Intermitentna hemodializa		
Peritonealna dializa		
Stalno zdravljenje zaradi presaditve ledvic	15 mg/kg	ponovni odmerek je odvisen od ravni vankomicina*

*Časovni interval in velikost nadaljnjih odmerkov sta odvisna predvsem od načina zdravljenja zaradi presaditve ledvic in morata temeljiti na ravni vankomicina v serumu, izmerjeni pred odmerkom, ter od rezidualne funkcije ledvic. Glede na klinično stanje se lahko odločimo, da počakamo z naslednjim odmerkom, dokler ne dobimo rezultatov o koncentraciji vankomicina.

Okvara 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 s *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 recidivi lahko CDI zdravimo z odmerkom vankomicina 125 mg štirikrat dnevno v obdobju 10 dni, nato sledi bodisi zmanjšanje odmerka, tj. Postopno zmanjševanje odmerka do 125 mg dnevno, bodisi odmerjanje v intervalih, kjer bolniku vsaka 2 – 3 dni dajemo 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 peroralno na vsakih 6 ur 10 dni. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 2 g.

Zdravljenje z vankomicinom je treba prilagoditi kliničnemu poteku bolezni vsakega bolnika.

Kadarkoli je mogoče, je uporabo antibiotika, za katerega se sumi, da je povzročil CDI, treba prekiniti. Potrebno je nadomestiti ustrezno količino tekočin in elektrolitov.

Spremljanje koncentracije vankomicina v serumu

Pogostnost spremljanja koncentracije zdravila (TDM - therapeutic drug monitoring) je treba prilagoditi posamezniku na podlagi kliničnega stanja in odziva na zdravljenje. Pri nekaterih hemodinamično nestabilnih bolnikih je lahko potrebno vsakodnevno vzorčenje, pri hemodinamično stabilnih bolnikih, ki se odzivajo na zdravljenje, pa lahko zadošča preverjanje vsaj enkrat na teden. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je treba preveriti koncentracijo vankomicina na 2. dan 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, ki jemljejo vankomicin peroralno, moramo spremljati ravni 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 vrednosti 15 – 20 mg/l, da bi bolje zajeli občutljive patogene z vrednostjo $MIK \geq 1$ mg/l (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri določevanju, kakšna velikost odmerka je pri posamezniku potrebna, da bi dosegli ustrezen AUC, lahko uporabimo metode na podlagi modeliranja. Tak pristop lahko uporabimo tako za izračun začetnega odmerka za posameznega bolnika kot za nadaljnje prilagojene odmerke na podlagi rezultatov TDM (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Intravenska uporaba

Intravensko vankomicin običajno uporabimo kot intermitentno infuzijo, zato priporočila za odmerjanje, opisana v tem poglavju za intravensko uporabo, ustrezajo tej vrsti uporabe.

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

Bolniki z omejenim vnosom tekočin lahko dobijo raztopino 500 mg/50 ml ali 1000 mg/100 ml, čeprav je verjetnost za neželene učinke, povezane z infundiranjem, pri večjih koncentracijah večja.

Za informacije glede priprave raztopine glejte poglavje 6.6.

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

Peroralna uporaba

Po začetni rekonstituciji raztopine v viali se količina raztopine, ki jo je treba uporabiti, vzame iz viale z uporabo graduirane napolnjene injekcijske brizge, opremljene z iglo, jo prenese v steklenico ali otroško stekleničko in razredči neposredno pred dajanjem.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom.

4.3 Kontraindikacije

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

Vankomicin ne smemo vnesti intramuskularno, saj lahko pride do nekroze na mestu vnosa.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

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

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

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

Spekter protimikrobnega delovanja

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

Vankomicin moramo uporabljati razumno glede na njegov protimikrobni spekter delovanja, varnostni profil in primernost standardnega protimikrobnega zdravljenja za zdravljenje posameznih bolnikov.

Ototoksičnost

O ototoksičnosti, ki je lahko prehodna ali trajna (glejte poglavje 4.8), so poročali pri bolnikih s predhodno gluhostjo, ki so dobili velike intravenske odmerke ali so se hkrati zdravili z drugimi ototoksičnimi zdravili, kot so aminoglikozidi. Vankomicinu se moramo izogibati pri bolnikih s predhodno izgubo sluha. Pred gluhostjo lahko pride do tinitusa. Izkušnje z drugimi antibiotiki kažejo, da se lahko sluh še naprej slabša kljub prekinitvi terapije. Da bi zmanjšali nevarnost za oglušitev, je treba redno spremljati krvne vrednosti in preverjati slušno funkcijo.

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

Reakcije, povezane z infuzijo

Hitro odmerjanje bolusa (npr. v nekaj minutah) lahko povzroči izrazito hipotenzijo (vključno s šokom, in, redko, s srčnim zastojem), odzive, podobne histaminskemu, ter makulopapulozni ali eritematozni izpuščaj (»sindrom rdečega človeka« 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 in najmanj 60 minut, da bi preprečili reakcije, povezane s hitro infuzijo. Te reakcije običajno takoj izginejo, če ustavite injiciranje.

Pogostnost reakcij, povezanih z infuzijo (hipotenzija, rdečina, eritem, koprivnica in srbečica), se poveča s hkratnim prejemom anestetikov (glejte poglavje 4.5). To lahko omilimo z infundiranjem vankomicina vsaj 60 minut pred anestezijo.

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 in do osmih tednov po začetku zdravljenja z vankomicinom.

Pri predpisovanju zdravila je treba bolnike opozoriti na znake in simptome kožnih reakcij in jih skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z vankomicinom takoj prekiniti in razmisliti o drugi vrsti zdravljenja. Če se je pri bolniku zaradi uporabe vankomicina pojavil hud neželeni učinek na koži, se pri tem bolniku nikoli več ne sme začeti zdravljenja z vankomicinom.

Kardiovaskularni in cerebrovaskularni učinki

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

Reakcije na mestu uporabe

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

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

Nefrotoksičnost

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

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

Očesne bolezni

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

Po uporabi v sprednji očesni prekat ali intravitrealni uporabi vankomicina med operacijo sive mreže ali po njej so v posameznih primerih opazili hemoragični okluzivni vaskulitis mrežnice (HORV-Hemorrhagic Occlusive Retinal Vasculitis), vključno s trajno izgubo vida.

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 nižje 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 dojenčkih, saj še nimajo povsem razvitih ledvic in obstaja verjetnost za zvišanje ravni vankomicina v serumu. Zato je pri takih otrocih treba skrbno spremljati koncentracijo vankomicina. Hkratna uporaba vankomicina in anestetikov pri otrocih lahko povzroči eritem in odzive, podobne histaminskemu. Podobno je hkratna uporaba nefrotoksičnih snovi, kot so aminoglikozidni antibiotiki, nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (NSAID, npr. ibuprofen za zaprtje arterioznega duktusa) ali amfotericin B, povezana s povečanim tveganjem za nefrotoksičnost (glejte poglavje 4.5), zato je potrebno pogostejše spremljanje serumskih ravni vankomicina in ledvične funkcije.

Uporaba pri starejših bolnikih

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

Interakcije zdravila z anestetiki

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

Pseudomembranski enterokolitis

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

Superokužba

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

Peroralna uporaba

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

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

Potencial za sistemsko absorpcijo

Absorpcija je lahko povečana pri bolnikih z vnetjem črevesne sluznice ali pri psevdomembranskem kolitisu, 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 vnetjem črevesne sluznice je treba spremljati koncentracijo vankomicina v serumu.

Nefrotoksičnost

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

Ototoksičnost

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

Medsebojno delovanje z zdravili za zaviranje peristaltičnega gibanja črevesa in z zaviralci protonske črpalke

Treba se je izogibati snovem, ki zavirajo peristaltično gibanje črevesa, in treba je preučiti 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 razsodna peroralna uporaba vankomicina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Druga potencialno nefrotoksična ali ototoksična zdravila

Sočasna ali zaporedna uporaba vankomicina z drugimi potencialno nefrotoksičnimi in/ali nefrotoksičnimi učinkovinami, posebno z gentamicinom, amfotericinom B, streptomycinom, neomicinom, kanamicinom, amikacinom, tobramicinom, viomicinom, bacitracinom, polimiksinom B, kolistinom, piperacilinom/tazobaktamom in cisplatinom lahko okrepi nefrotoksičnost in/ali ototoksičnost vankomicina, zato je potrebno skrbno spremljanje bolnika (glejte poglavje 4.4). Zaradi sinergijskega delovanja (npr. z gentamicinom) je treba v teh primerih največji odmerek vankomicina omejiti na 500 mg vsakih 8 ur.

Anestetiki

Ob sočasni uporabi vankomicina in anestetikov so opažali eritem, histaminski reakciji podobno rdečico in anafilaktoidne reakcije. Te težave lahko zmanjšamo, če vankomicin dajemo v počasni infuziji, ki traja vsaj 60 minut, pred uporabo anestetikov (glejte poglavje 4.4).

Mišični relaksanti

Če vankomicin dajemo med kirurškim posegom ali neposredno po njem, je lahko učinek (živčnomišična blokada) sočasno uporabljenih mišičnih relaksantov (na primer suksinilholina) okrepljen in podaljšan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O varnosti vankomicina med nosečnostjo ni na voljo dovolj izkušenj. V raziskavah reprodukcijske toksičnosti pri živalih niso ugotovili škodljivih učinkov na razvoj ploda, zarodka ali brejost (glejte poglavje 5.3).

Vendar pa vankomicin prehaja skozi posteljico in morebitnega tveganja za embrionalno in neonatalno ototoksičnost ter nefrotoksičnost ni mogoče izključiti. Zato dajemo vankomicin med nosečnostjo samo, če je to nujno potrebno ter po skrbnem pretehtanju tveganja in koristi.

Dojenje

Vankomicin se izloča v materino mleko in se peroralno slabo absorbira, zato sistemski neželeni učinki pri dojenih otrocih niso pričakovani. Vankomicin je treba doječim materam dajati previdno zaradi možne spremembe gastrointestinalne flore in diareje, dojenčke pa je treba opazovati glede možne diareje.

Plodnost

Za vankomicin ni na voljo študij o plodnosti (ne za moške, ne za ženske).

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 in pordelost zgornjega dela telesa ("sindrom rdečega vratu") pri prehitrem intravenskem infundiranju vankomicina.

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

V povezavi z zdravljenjem z 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 skupini pogostnosti pojavljanja so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti. Spodaj navedeni neželeni učinki so opredeljeni v skladu z naslednjo konvencijo MedDRA in bazo podatkov razredov organskih sistemov. Pogostnosti pojavljanja so: 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 ¹ , agranulocitoza, eozinofilija, trombocitopenija, pancitopenija
neznana pogostnost	hemolitična anemija
Motnje jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogosti	povečana alanin aminotransferaza, povečana aspartat aminotransferaza
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	psevdomeembranski enterokolitis
neznana pogostnost	bruhanje, driska
Bolezni kože in podkožja:	
pogosti	pordelost zgornjega dela telesa ("sindrom rdečega vratu"), izpuščaji in vnetje sluznic, pruritus, koprivnica
zelo redki	eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), s protitelesi IgA inducirani bulozni dermatitis
neznana pogostnost	eozinofilija in sistemski simptomi (sindrom DRESS) AGEP (akutna generalizirana eksantematozna pustuloza)
Bolezni sečil:	
pogosti	ledvična insuficienca, ki se kaže predvsem s povečano koncentracijo kreatinina in sečnine v serumu
redki	intersticijski nefritis, akutna ledvična odpoved
neznana pogostnost	akutna tubularna nekroza

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	
pogosti	flebitis, pordelost zgornjega dela telesa in obraza
redki	z zdravilom povzročena povišana telesna temperatura, drgetanje, bolečina in krči v mišicah prsi in hrbta

Opis izbranih neželenih učinkov zdravila

¹Reverzibilna nevtropenija se običajno začne en teden ali več po začetku intravenskega zdravljenja ali ko skupni odmerek preseže 25 g.

²Med ali kmalu po hitri infuziji lahko pride do anafilaktičnih ali anafilaktoidnih reakcij, tudi do piskajočega dihanja. Reakcije se zmanjšajo po prenehanju dajanja zdravila, običajno po 20 minutah do 2 urah. Vankomicin moramo infundirati počasi (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Po intramuskularni injekciji lahko pride do nekroze.

³Tinitus, ki se lahko pojavi pred izgubo sluha, je znak, da moramo zdravljenje prekiniti.

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 enak pri otrocih in odraslih bolnikih. Pri otrocih so opisali nefrotoksičnost, najpogosteje pri hkratni uporabi drugih nefrotoksičnih učinkovin, kot so aminoglikozidi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o toksičnosti zaradi prevelikega odmerjanja. Intravenski odmerek 500 mg, ki ga je prejel 2 leti star otrok, je povzročil zastrupitev, ki se je končala s smrtjo.

Dajanje skupno 56 g zdravila odrasli osebi v obdobju 10 dni je povzročila ledvično insuficienco. V nekaterih okoliščinah, povezanih z visokim tveganjem (npr. v primeru hude ledvične okvare), lahko pride do velikih serumskih koncentracij zdravila ter ototoksičnih in nefrotoksičnih učinkov.

Ukrepanje v primeru prevelikega odmerjanja

- Specifični antidot ni znan.
- Potrebno je simptomatsko zdravljenje ob ohranjanju ledvične funkcije.

Vankomicin se s hemodializo in peritonealno dializo slabo odstranjuje iz krvi. Za zmanjševanje serumske koncentracije vankomicina so uporabili hemofiltracijo in hemoperfuzijo s polisulfonskimi smolami.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, glikopeptidni antibiotiki, oznaka ATC: J01XA01.

Mehanizem delovanja

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik, ki zavira sintezo celične stene občutljivih bakterij, tako da se z veliko afiniteto veže na D-alanil-D-alaninski konec prekursorske enote celične stene. Zdravilo je počasi baktericidno za mikroorganizme, ki se delijo. Poleg tega poslabša 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*, podatkov za živali in malo podatkov pri ljudeh, je vrednost razmerja AUC/MIK 400 določena kot ciljna vrednost PK/PD za doseganje klinične učinkovitosti vankomicina. Da bi dosegli to razmerje, če je $MIK \geq 1,0$ mg/l, morajo biti odmerki v zgornjem območju in potrebne so visoke koncentracije v serumu (15 mg/l – 20 mg/l) (glejte poglavje 4.2).

Mehanizem (mehanizmi) 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 zaskrbljeni moramo biti zaradi multiodpornih sevov bakterije *Enterococcus faecium*.

Gene *van* so redko našli pri *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. Vzroke za zmanjšano občutljivost oziroma povečano odpornost na vankomicin pri streptokokih slabo poznamo. Potrebno je več genskih elementov in mutacij.

Med vankomicinom in drugimi vrstami antibiotikov ni navzkrižne odpornosti. Včasih pride do navzkrižne odpornosti med drugimi glikopeptidnimi antibiotiki, kot je teikoplanin. Pri zdravljenju redko pride do nastanka sekundarne odpornosti.

Sinergizem

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

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

Razmejitvene vrednosti za določanje občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za vankomicin je določil odbor EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) in so navedeni tukaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko za izbrane vrste razlikuje geografsko in časovno. Zato je zaželeno, da dobite 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.

Vankomicin je učinkovit proti po Gramu pozitivnim bakterijam, kot so stafilokoki, streptokoki, enterokoki, pnevmokoki in klostridija. Po Gramu negativne bakterije so odporne.

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 vrste <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> Heterfermentativni <i>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 informacije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Za zdravljenje sistemskih okužb vankomicin uporabljamo intravensko.

Pri bolnikih z normalno delujočimi ledvicami 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 podobni tistim po enem odmerku.

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

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 60 l/1,73 m² telesne površine. Pri koncentracijah vankomicina v serumu 10 mg/l do 100 mg/l je vezava na beljakovine v plazmi, izmerjena z ultra-filtracijo, 30 – 55 %. Vankomicin skozi placento prehaja v popkovnično kri. Če možganska ovojnica ni vneta, vankomicin samo v majhni meri prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Biotransformacija

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

Izločanje

Pri bolnikih z normalno delujočimi ledvicami je razpolovni čas izločanja vankomicina 4 – 6 ur in pri otrocih 2,2 – 3 ure. Plazemski očistek je okrog 0,058 l/kg/h in ledvični očistek okrog 0,048 l/kg/h. V prvih 24 urah se približno 80 % odmerka vankomicina izloči z urinom z glomerulno filtracijo. Motnja delovanja ledvic lahko podaljša izločanje vankomicina. Pri ledvičnih bolnikih je povprečni razpolovni čas 7,5 dni. Zaradi ototoksičnosti pri zdravljenju z vankomicinom je v takih primerih potrebno spremljanje koncentracije v plazmi.

Izločanje z žolčem je zanemarljivo (manj kot 5 % odmerka).

Čeprav se vankomicin ne izloči učinkovito s hemodializo ali peritonealno dializo, so poročali o povečanem očistku vankomicina s hemoperfuzijo in hemofiltracijo.

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

Linearnost/Nelinearnost

Koncentracija vankomicina običajno narašča sorazmerno s povečanjem odmerka. Vrednosti v plazmi po več odmerkih so podobne tistim po enem odmerku.

Značilnosti pri posebnih skupinah

Okvara 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.

Okvara jeter

Farmakokinetika vankomicina pri bolnikih z okvaro jeter ni spremenjena.

Nosečnice

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

Bolniki s prekomerno telesno maso

Pri bolnikih s prekomerno telesno maso se porazdelitev vankomicina lahko spremeni zaradi povečanega volumna porazdelitve, ledvičnega očistka in možnih sprememb v 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 interindividualno variabilnost pri nedonošenčkih in novorojenčkih. Pri novorojenčkih, po intravenski uporabi, se volumen porazdelitve giblje med 0,38 l/kg in 0,97 l/kg, kar so podobne vrednosti kot pri odraslih. Vrednosti očistka so med 0,63 ml/kg/min in 1,4 ml/kg/min. Razpolovni čas je med 3,5 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

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Maloštevilni podatki o mutagenih učinkih kažejo negativne rezultate, dolgoročnih raziskav kancerogenosti pri živalih ni. V študijah teratogenosti, v katerih so podgane in kunci prejeli odmerke, ki so približno ustrezali odmerkom za človeka, določenih na podlagi telesne površine (mg/m^2), niso ugotovili nobenih posrednih ali neposrednih teratogenih učinkov.

Raziskave o uporabi vankomicina v perinatalnem/postnatalnem obdobju in učinkih na plodnost pri živalih niso bile opravljene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Raztopina vankomicina ima nizek pH. V kombinaciji z drugimi snovmi lahko postane kemično ali fizikalno nestabilna. Zato je treba pred uporabo vsako parenteralno raztopino pregledati glede morebitne prisotnosti obarjanja ali spremembe barve. Mešanju z alkalnimi raztopinami se je treba izogniti.

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

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti rekonstituirane raztopine:

Pri raztopini, rekonstituirani z vodo za injekcije, je bila kemična in fizikalna stabilnost dokazana za 48 ur pri 25 °C in do 96 ur pri 2 °C – 8 °C.

Rok uporabnosti razredčene raztopine:

Kemična in fizikalna stabilnost raztopine, pripravljene za uporabo (z 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze) je bila dokazana za 48 ur pri 25 °C in do 96 ur pri 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj.

Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za trajanje in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik. Običajno je mogoče 24-urno obdobje shranjevanja pri 2 °C – 8 °C podaljšati samo, če je bila raztopina za infundiranje pripravljena pod nadzorovanimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

Rok uporabnosti rekonstituirane raztopine za peroralno uporabo: rekonstituirano raztopino je treba uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Prašek

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Rekonstituirano in razredčeno zdravilo:

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Vankomicin Viatris 500 mg: Brezbarvna 10 ml viala, z zamaškom iz bromobutilne gume in rumeno aluminijasto/plastično zaporko, ki se odtrga.

Zdravilo Vankomicin Viatris 1000 mg: Brezbarvna 20 ml viala, z zamaškom iz bromobutilne gume in rožnato aluminijasto/plastično zaporko, ki se odtrga.

Velikosti pakiranja: 1 viala, 5 vial, 10 vial in 20 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava raztopine za infundiranje

Pred uporabo je treba zdravilo rekonstituirati in pripravljeni koncentrat razredčiti.

Zdravilo Vankomicin Viatris 500 mg: Vsebinsko ene vial raztopite v 10 ml vode za injekcije.

Zdravilo Vankomicin Viatris 1000 mg: Vsebinsko ene vial raztopite v 20 ml vode za injekcije.

Po rekonstituciji je raztopina na pogled bistra in brezbarvna do rahlo rumenkasta ter brez vidnih delcev.

1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 50 mg vankomicina.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

Primerna sredstva za nadaljnje redčenje so voda za injekcije, 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida.

Redčenje se razlikuje glede na način uporabe:

- Intermitentna infuzija:

Zdravilo Vankomicin Viatris 500 mg: Rekonstituirano raztopino, ki vsebuje 500 mg vankomicina, je treba razredčiti z najmanj 100 ml sredstva za redčenje. Želeni odmerek dajemo z intravensko infuzijo s hitrostjo največ 10 mg/minuto, vsaj 60 minut.

Zdravilo Vankomicin Viatris 1000 mg: Rekonstituirano raztopino, ki vsebuje 1 g vankomicina, je treba razredčiti z najmanj 200 ml sredstva za redčenje. Želeni odmerek dajemo z intravensko infuzijo s hitrostjo največ 10 mg/minuto, vsaj 60 minut.

- Kontinuirana infuzija:

Uporabimo jo le, če zdravljenje z intermitentno infuzijo ni mogoče.

1000 mg ali 2000 mg vankomicina, kar ustreza 2 do 4 vialam rekonstituirane raztopine, je mogoče dodati v večjo količino sredstva za redčenje, ki so omenjena zgoraj, da se želeni dnevni odmerek infundira 24 ur.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

Pred uporabo je treba rekonstituirano in razredčeno raztopino vizualno pregledati in ugotoviti morebitno prisotnost delcev ali spremembo barve. Uporabi se lahko samo raztopino, ki je bistra, brezbarvna do blede rumena in ne vsebuje vidnih delcev.

Priprava peroralne raztopine

Po začetni rekonstituciji vial je mogoče izbrani odmerek razredčiti v 30 ml vode in ga dati bolniku, naj ga spiše, ali pa ga dovesti prek nazogastrične cevke.

Odstranjevanje

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

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

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

H/11/01614/001-008

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

Datum prve odobritve: 28. 7. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 19. 12. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 01. 2026