

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vankomicin Lek 500 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje vankomicinijev klorid v količini, ki ustreza 500 mg (500 000 i.e.) vankomicina.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje
Bel do skoraj bel prašek.

Po rekonstituciji dobimo raztopino s pH vrednostjo približno 3.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Raztopina vankomicina za intravensko uporabo je indicirana za zdravljenje hudih, potencialno življenje ogrožajočih okužb, povzročenih z na vankomicin občutljivimi po Gramu pozitivnimi mikroorganizmi, ki jih ni mogoče zdraviti z drugimi učinkovitimi, manj toksičnimi protimikrobnimi zdravili, kot so penicilini in cefalosporini, oziroma se na zdravljenje z omenjenimi zdravili ne odzivajo.

Vankomicin je indiciran pri odraslih in otrocih od rojstva naprej.

Zaradi zmanjšanja možnosti pojava odpornosti na zdravilo naj se vankomicin uporabi le v primerih, ko za to obstaja specifična indikacija.

Vankomicin je primeren 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.

Endokarditis, ki ga povzročajo enterokoki, *Streptococcus viridans* ali *S. bovis*, je treba zdraviti s kombinacijo vankomicina in aminoglikozida.

Vankomicin je indiciran za vse starostne skupine tudi pri perioperativni profilaksi proti bakterijskemu endokarditisu pri večjih kirurških posegih. pri bolnikih z velikim tveganjem za razvoj bakterijskega endokarditisa.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kjer je primerno, vankomicin uporabljamo v kombinaciji z drugimi antibiotiki.

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 ledvično funkcijo.

Priporočeni so naslednji režimi odmerjanja:

Bolniki stari 12 let in več:

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

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

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

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

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

Perioperativna profilaksa bakterijskega endokarditisa pri vseh starostnih skupinah

Priporočeni začetni odmerek je 15 mg/kg pred indukcijo anestezije. Glede na trajanje operacije bo morda potreben 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	Trajanje zdravljenja
Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv - ne-nekrotizirajoče - nekrotizirajoče	7 do 14 dni 4 do 6 tednov*
Okužbe kosti in sklepov	4 do 6 tednov**
Zunajbolnišnična pljučnica	7 do 14 dni
Bolnišnična pljučnica, tudi ventilatorska pljučnica	7 do 14 dni
Infekcijski endokarditis	4 do 6 tednov***

*Nadaljujte, dokler debridement ni več potreben, bolnik klinično napreduje ter je 48 do 72 ur brez vročine

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

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

Posebne skupine

Starejši bolniki

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

Bolniki z okvaro ledvic

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic je bolj primerno določiti začetni odmerek in nato spremljati najnižje serumske koncentracije vankomicina kot pa slediti vnaprej določenemu odmerjanju. To je še posebej pomembno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in tistih, ki prejemajo nadomestno zdravljenje ledvične odpovedi, zaradi velikega števila spremenljivk, ki lahko vplivajo na raven vankomicina v telesu.

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

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

Vankomicin se med intermitentno hemodializo slabo dializira. Toda z uporabo visoko pretočnih membran in kontinuiranega nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi 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: $[\text{masa (kg)} \times 140 - \text{starost (leta)}] / 72 \times \text{serumski kreatinin (mg/dl)}$

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

Priporočeni začetni odmerek za odrasle bolnike je 15 do 20 mg/kg, ki se ga pri bolnikih z očistkom kreatinina med 20 in 49 ml/min lahko da na vsakih 24 ur. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina pod 20 ml/min) ali tistih na nadomestnem zdravljenju ledvične odpovedi sta pravi interval in velikost nadaljnjih odmerkov v veliki meri odvisna od načina nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi in morata temeljiti na najnižjih serumskih vrednostih vankomicina ter rezidualni ledvični funkciji (glejte poglavje 4.4). Od kliničnega stanja je odvisno, ali se bomo odločili počakati z naslednjim odmerkom, dokler ne izvemo vrednosti za vankomicin v serumu.

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

Pediatrična populacija

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

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

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

Za novorojenčke in otroke, mlajše kot 1 leto, prosite za pomoč strokovnjaka, saj 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		
kontinuirano nadomestno zdravljenje ledvične odpovedi	15 mg/kg	ponovni odmerek je odvisen od ravni vankomicina*

*Časovni interval in količina nadaljnjih odmerkov sta odvisna predvsem od načina nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi in morata temeljiti na ravni vankomicina v serumu, izmerjeni pred odmerkom, ter od rezidualne funkcije ledvic.

Glede na klinično stanje se lahko odločimo, da počakamo z naslednjim odmerkom, dokler ne dobimo rezultatov o koncentraciji vankomicina.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter:

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter prilagoditev odmerkov ni potrebna.

Nosečnice

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.

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 terapije neposredno pred naslednjim odmerkom.

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

Pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo, ki jemljejo vankomicin peroralno, moramo spremljati ravni vankomicina v serumu (glejte poglavje 4.4).

Najnižja terapevtska raven vankomicina v krvi je običajno 10-20 mg/l, odvisno od mesta okužbe in občutljivosti patogena. V kliničnih laboratorijih običajno priporočajo vrednosti 15-20 mg/l, da bi bolje zajeli občutljive patogene z vrednostjo MİK ≥ 1 mg/l (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

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

Način uporabe

Intravenska uporaba

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

Vankomicin 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 pri višjih koncentracijah večja.

Za informacije o pripravi raztopine glejte poglavje 6.6.

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

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

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

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

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

Spekter protibakterijskega delovanja

Vankomicin ima spekter protibakterijskega delovanja omejen proti po Gramu pozitivnim bakterijam. Ni primeren za uporabo kot 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 protibakterijski spekter delovanja, varnostni profil in primernost standardne protibakterijske terapije za zdravljenje posameznih bolnikov.

Ototoksičnost

O ototoksičnosti, ki je lahko prehodna ali trajna (glejte poglavje 4.8), so poročali pri bolnikih s predhodno gluhostjo, ki so dobili velike intravenske odmerke ali so se hkrati zdravili z drugimi ototoksičnimi zdravili, kot so aminoglikozidi. 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 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 vakomicinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCARs), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN – *Toxic Epidermal Necrolysis*), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP – *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*), ki so lahko življenjsko ogrožajoči ali se končajo s smrtjo (glejte poglavje 4.8). Večina teh reakcij se je pojavila v nekaj dneh do osem tednov po začetku zdravljenja z vankomicinom.

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

Nefrotoksičnost

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

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

Očesne bolezni

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

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

Pediatrična populacija

Trenutna priporočila za intravensko odmerjanje pri pediatrični populaciji, zlasti pri otrocih, mlajših od 12 let, lahko pri znatnem številu otrok povzročijo subterapevtske koncentracije vankomicina. Vendar pa varnost povečanega odmerjanja vankomicina ni bila ustrezno ocenjena in odmerkov, večjih od 60 mg/kg/dan, na splošno ni mogoče priporočiti.

Vankomicin je treba uporabljati s posebno previdnostjo pri nedonošenčkih in mlajših dojenčkih zaradi nezrelosti ledvic pri njih in možnega povečanja serumske koncentracije vankomicina. Zato je treba pri teh otrocih skrbno spremljati koncentracijo vankomicina v krvi. Sočasna uporaba vankomicina in anestetikov je bila pri otrocih povezana z eritemom in histaminu podobnim zardevanjem. Podobno je sočasna uporaba nefrotoksičnih učinkovin, kot so aminoglikozidni antibiotiki, nesteroidnih protivnetnih zdravil (npr. ibuprofen za zaprtje odprtega arterioznega duktusa) ali amfotericina B, povezana s povečanim tveganjem za nefrotoksičnost (glejte poglavje 4.5), zato je indicirano pogostejše spremljanje serumske koncentracije vankomicina in delovanja ledvic.

Uporaba pri starejših

Naravno zmanjšanje glomerularne filtracije z naraščajočo starostjo lahko povzroči povečanje serumske koncentracije vankomicina, če se odmerek ne prilagodi (glejte poglavje 4.2).

Medsebojno delovanje zdravil z anestetiki

Vankomicin lahko okrepi miokardno depresijo, ki jo povzroči anestetik. Med anestezijo je treba odmerke dobro razredčiti in jih dajati počasi ob skrbnem spremljanju funkcije srca. Spremembe položaja je treba odložiti, dokler infuzija ni končana, da se omogoči posturalna prilagoditev (glejte poglavje 4.5).

Psevdomembranski enterokolitis

V primeru hude vztrajne driske je treba upoštevati možnost psevdomembranskega enterokolitisa, ki je lahko smrtno nevaren (glejte poglavje 4.8). Zdravil proti driski se ne sme dajati.

Superinfekcija

Dolgotrajna uporaba vankomicina lahko povzroči prekomerno rast neobčutljivih organizmov. Bolnika je treba skrbno opazovati. Če se med zdravljenjem pojavi superinfekcija, je treba sprejeti ustrezne ukrepe.

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.

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

Druga potencialno nefrotoksična ali ototoksična zdravila

Sočasna ali zaporedna uporaba vankomicina z drugimi potencialno nevrotoksičnimi in/ali nefrotoksičnimi učinkovinami, posebno z gentamicinom, amfotericinom B, streptomycinom, neomicinom, kanamicinom, amikacinom, tobramicinom, viomicinom, bacitracinom, polimiksinom B, kolistinom, cisplatinom, diuretiki Henleyeve zanke (*loop diuretics*) in piperacilin/tazobaktamom ter NSAIDs (nesteroidnimi protivnetnimi zdravili) lahko okrepi nefrotoksičnost in/ali ototoksičnost vankomicina, zato je potreben skrben nadzor bolnika (glejte poglavje 4.4).

Zaradi sinergističnega 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 ter anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.4). Te težave lahko zmanjšamo, če vankomicin apliciramo v počasni infuziji, ki traja vsaj 60 minut, pred uporabo anestetikov. Pri dajanju med anestezijo je treba odmerke razredčiti na 5 mg/ml ali manj in jih dajati počasi, pri čemer je treba skrbno spremljati delovanje srca. Spremembe položaja je treba odložiti, dokler infuzija ni končana, da se omogoči posturalna prilagoditev.

Mišični relaksanti

Če vankomicin apliciramo med operacijo ali neposredno po njej, je lahko učinek (nevromišična 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 in nefrotoksičnost ni mogoče izključiti. Zato dajemo vankomicin med nosečnostjo samo, če je to nujno potrebno in po skrbnem pretehtanju tveganja in koristi.

Dojenje:

Vankomicin se izloča v materino mleko, zato se sme pri doječih materah uporabljati le v primerih, ko so drugi antibiotiki neučinkoviti. Vankomicin je treba doječim materam dajati zelo previdno, saj lahko pri dojenčku pride do neželenih učinkov (motnje črevesne flore z drisko, kolonizacija s kvasovkam podobnimi glivicami in možna senzibilizacija).

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

Plodnost:

Študije plodnosti niso bile izvedene, glejte poglavje 5.3.

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, pordelost zgornjega dela telesa (»sindrom rdečega moža«) pri prehitrem intravenskem infundiranju vankomicina.

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

Preglednica neželenih učinkov

V razvrstitvah pogostnosti pojavljanja so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Spodaj naštetih neželeni učinki so razvrščeni (v skladu s konvencijo MedDRA) po pogostnosti ter po organskih sistemih:

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 (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistemi	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	redki	reverzibilna nevtropenija, agranulocitoza, eozinofilija, trombocitopenija, pancitopenija
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
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 kože in podkožja	pogosti	pordelost zgornjega dela telesa (»sindrom rdečega moža«), eksantem in vnetje sluznic, pruritus,

		urtikarija
	zelo redki	eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, linearna IgA-bulozna dermatitoza, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
	neznana pogostnost	eozinofilija in sistemski simptomi (DRESS sindrom), AGEF (akutna generalizirana eksantemozna pustuloza)
Bolezni sečil	pogosti	ledvična insuficienca, ki se kaže predvsem s povečano plazemsko 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, rdečina zgornjega dela telesa in obraza
	redki	medikamentna vročina ali drgetanje, bolečine in spazmi prsnih in hrbtnih mišic

Opis izbranih neželenih učinkov zdravila

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

Med hitrim infundiranjem ali tik po njem se lahko pojavijo anafilaktične/anafilaktoidne reakcije. Te reakcije običajno minejo, če infundiranje prekinemo. Običajno minejo po 20 minutah do 2 urah. Vankomicin moramo infundirati počasi (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Po intramuskularni injekciji lahko pride do nekroze.

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

O ototoksičnosti so poročali predvsem pri bolnikih, ki so prejeli velike odmerke zdravila ali so se sočasno zdravili z drugimi ototoksičnimi zdravili kot je aminoglikozid, ali pri bolnikih z že obstoječo ledvično okvaro ali okvaro sluha.

Pediatrična populacija

Varnostni profil je na splošno konsistenten pri otrocih in odraslih bolnikih. Pri otrocih so opisali nefrotoksičnost, najpogosteje pri hkratni uporabi drugih nefrotoksičnih agensov, 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.

Pediatrična populacija

500 mg intravenski odmerek, ki ga je prejel 2 leti star otrok, je povzročil zastrupitev, ki se je končala s smrtjo.

Aplikacija skupno 56 g zdravila odrasli osebi v obdobju 10 dni je povzročila ledvično insuficienco. V nekaterih stanjih, povezanih z visokim tveganjem (npr. v primeru hude ledvične okvare), lahko pride do visokih koncentracij zdravila v plazmi 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 plazemske koncentracije vankomicina so uporabili hemofiltracijo ali 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 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. Učinkovina deluje počasi baktericidno za mikroorganizme, ki se delijo. Poslabša tudi prepustnost bakterijske celične membrane ter sintezo RNK.

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko

Vankomicin ima od koncentracije neodvisno aktivnost, vrednost površine pod krivuljo koncentracije (AUC), deljena z minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) tarčnega organizma, je primarni parameter za določanje njegove učinkovitosti. Na podlagi podatkov in vitro ter podatkov pri živalih in omejenih podatkov pri ljudeh je vrednost razmerja AUC/MIK 400 določena kot ciljna vrednost FK/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 visoke koncentracije v serumu (15 – 20 mg/l) (glejte poglavje 4.2).

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 odkrili pri bakteriji *Staphylococcus aureus*, pri kateri imajo spremembe v celični steni za posledico »srednjo« občutljivost, 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.

Navzkrižne odpornosti med vankomicinom in drugimi antibiotiki ni, prihaja pa do navzkrižne odpornosti med drugimi glikopeptidnimi antibiotiki, kot je teikoplanin. Sekundarni pojav odpornosti med zdravljenjem je redek.

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 odpornim sevom *Staphylococcus epidermidis*, kombinacija vankomicina z rifampicinom pa ima sinergističen učinek na *Staphylococcus epidermidis* ter 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 priporočljivo predhodno testirati sinergizem.

Pridobiti je treba vzorce bakterijskih kultur, da izoliramo in prepoznamo povzročitelje okužbe ter določimo njihovo občutljivost na vankomicin.

Razmejitvene vrednosti za določanje občutljivosti Vankomicin je učinkovit proti po Gramu pozitivnih bakterijam, kot so stafilokoki, streptokoki, enterokoki, pnevmokoki in klostridij. Po Gramu negativne bakterije so odporne.

Prevalenca pridobljene odpornosti se pri izbrani vrsti lahko razlikuje glede na zemljepisni položaj in čas, zato so zaželeni lokalni podatki glede odpornosti, predvsem takrat, ko gre za zdravljenje hudih okužb. Kadar je lokalna pogostnost pojavljanja odpornosti taka, da je uporabnost zdravila pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva, je potrebno pridobiti strokovni nasvet. Ti podatki so le približno vodilo o tem, ali so mikroorganizmi občutljivi na vankomicin.

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

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</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.
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> , Heterofermentativni <i>Lactobacillus</i> , <i>Leuconostoc</i> spp <i>Pediococcus</i> spp 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 uporabimo intravensko. Pri bolnikih z normalno delujočimi ledvicami je po več intravenskih infuzijah 1 g vankomicina (15 mg/kg) v trajanju 60 minut povprečna koncentracija v plazmi po koncu infundiranja 50-60 mg/l, po dveh urah 20-25 mg/l in po 11 urah 5-10 mg/l. Vrednosti v plazmi po več odmerkih so podobni tistim po enem odmerku.

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. Očistek iz plazme je okrog 0,058 l/kg/h in očistek iz ledvic okrog 0,048 l/kg/h. V prvih 24 urah se približno 80 % odmerka vankomicina izloči z urinom skozi glomerulno filtracijo. Ledvična disfunkcija lahko podaljša izločanje vankomicina. Pri ledvičnih bolnikih je povprečni razpolovni čas 7,5 dni. Zaradi ototoksičnosti pri zdravljenju z vankomicinom je v takih primerih potrebno spremljanje koncentracije v plazmi.

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

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

Linearnost/Nelinearnost

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

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Vankomicin se večinoma izloča skozi glomerulno filtracijo. Pri bolnikih z ledvično okvaro je razpolovni čas izločanja podaljšan in skupni očistek manjši. Posledično je treba izračunati optimalni odmerek v skladu s priporočili za odmerjanje zdravila, navedenimi v poglavju 4.2. Odmerjanje in način uporabe.

Bolniki z okvaro jeter

Farmokinetika vankomicina pri bolnikih z okvaro jeter ni spremenjena.

Nosečnice

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

Bolniki s prekomerno telesno maso

Pri bolnikih s prekomerno telesno maso se porazdelitev vankomicina lahko spremeni zaradi povečanega volumna porazdelitve, ledvičnega očistka in možnih sprememb pri vezavi na plazemske beljakovine. Pri teh skupinah bolnikov so našli večje koncentracije vankomicina v serumu od tistih, ki so pričakovane pri zdravih odraslih moških (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

FK vankomicina kaže široko interindividualno variabilnost pri nedonošenčkih in novorojenčkih. Pri novorojenčkih, po intravenski uporabi, se volumen porazdelitve giblje med 0,38 in 0,97 l/kg, kar so podobne vrednosti kot pri odraslih. Vrednosti očistka so med 0,63 in 1,4 ml/kg/min. Razpolovni čas je med 3,5 do 10 ur in je daljši kot pri odraslih, kar se običajno odraža v nižjih vrednostih očistka pri novorojenčkih.

Pri dojenčkih in starejših otrocih je volumen porazdelitve v razponu od 0,26 do 1,05 l/kg, vrednosti očistka pa so med 0,33 in 1,87 ml/kg/min.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Omejeni podatki o mutagenih učinkih kažejo negativne rezultate, dolgotrajnih študij 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.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

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

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

Kombinirano zdravljenje

V primeru zdravljenja s kombinacijo vankomicina in drugih antibiotikov/kemoterapevtikov je treba pripravke aplicirati ločeno.

Mešanje raztopin vankomicina in betalaktamskih antibiotikov se je izkazalo kot fizikalno nezdružljivo. Z višjimi koncentracijami vankomicina narašča verjetnost obarjanja. Pred aplikacijo posameznih antibiotikov je priporočljivo zadostno izprati intravenske linije. Prav tako je priporočljivo redčiti raztopino vankomicina na 5 mg/ml ali manj.

6.3 Rok uporabnosti

Prašek:
2 leti

Rekonstituirana raztopina:
Kemična in fizikalna stabilnost zdravila po rekonstituciji sta dokazana za 24 ur pri 25 °C in 96 ur pri 2 °C – 8 °C.

Nadalje redčena raztopina:

Raztopina za infundiranje, redčena na 5 mg/ml s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze ali z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida, je kemično in fizikalno stabilna v hladilniku (2 °C–8 °C) 48 ur, ali 24 ur pri 25 °C.

Raztopina za infundiranje, redčena na 5 mg/ml s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze + 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida, je kemično in fizikalno stabilna v hladilniku (2 °C–8 °C) 48 ur, ali 24 ur pri 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Shranjevanje običajno ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C, razen če se rekonstitucija/redčenje izvaja v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Prašek:
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vankomicin Lek, 500 mg, prašek za raztopino za infundiranje: Brezbarvna 15 ml viala iz stekla tipa I, z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto/plastično »flip-off« zaporko.

Velikosti pakiranja: 1, 5, 10 in 100 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo je treba zdravilo rekonstituirati in dobljeni koncentrat nadalje redčiti.

Priprava rekonstituirane raztopine

Vankomicin 500 mg prašek za raztopino za infundiranje raztopimo v 10 ml sterilne vode za injekcije.

1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 50 mg vankomicina.

Izgled rekonstituirane raztopine

Po rekonstituciji je raztopina na pogled bistra in brezbarvna do rahlo rumenkasto rjava brez vidnih delcev.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

Priprava končne redčene raztopine za infundiranje

Rekonstituirano raztopino, ki vsebuje 50 mg/ml vankomicina, je treba nadalje redčiti.

Primerna topila so:

50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za injiciranje ali

9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali

50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za injiciranje z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Intermitentna infuzija:

Rekonstituirano raztopino, ki vsebuje 500 mg vankomicina (50 mg/ml), je treba nadalje redčiti z najmanj 100 ml topila (do 5 mg/ml).

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

Želeni odmerek apliciramo intravensko počasi, največ 10 mg/minuto, vsaj 60 minut ali dlje.

Kontinuirana infuzija

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

Izgled redčene raztopine

Po redčenju mora biti raztopina bistra in brezbarvna, brez vidnih delcev.

Za pogoje shranjevanja zdravila po redčenju glejte poglavje 6.3.

Pred aplikacijo je treba rekonstituirano in redčeno raztopino vizualno pregledati in ugotoviti morebitno prisotnost delcev ali spremembo barve. Uporabimo lahko samo raztopino, ki je bistra, brezbarvna in ne vsebuje vidnih delcev.

Odstranjevanje

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

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova ulica 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/01611/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. 8. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 18. 6. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 5. 2026