

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

10 ml viala vsebuje 512,57 mg vankomicinijevega klorida, kar ustreza 500 mg vankomicina.
20 ml viala vsebuje 1025,14 mg vankomicinijevega klorida, kar ustreza 1000 mg vankomicina.

1 ml raztopine po rekonstituciji vsebuje 50 mg vankomicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje
Homogen, bel do svetlo rjav prašek.

Po rekonstituciji ima raztopina pH med 2,5 in 4,5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vankomicin PharmaSwiss, uporabljano intravensko, je indicirano za zdravljenje hudih okužb, ki lahko ogrožajo življenje in jih povzročajo občutljivi, po Gramu pozitivni mikroorganizmi in ki jih ne moremo zdraviti ali pa se ne odzivajo na zdravljenje z drugimi, manj toksičnimi protimikrobnimi zdravili, kot so penicilini in cefalosporini.

Da bi čim bolj zmanjšali možnost razvoja odpornosti, mora biti uporaba vankomicina omejena na primere, ko za to obstaja specifična indikacija.

Vankomicin je učinkovit pri zdravljenju naslednjih hudih okužb, ki jih povzročajo občutljivi mikroorganizmi (glejte poglavje 5.1):

- endokarditis,
- okužbe kosti (osteomielitis),
- pljučnica,
- okužbe mehkih tkiv.

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

Vankomicin se lahko uporablja za profilakso bakterijskega endokarditisa pri večjih kirurških posegih (npr. posegi na srcu in ožilju, itd.) pri bolnikih z velikim tveganjem za razvoj bakterijskega endokarditisa, ki ne smejo prejeti ustreznega betalaktamskega antibiotika.

Zdravilo Vankomicin PharmaSwiss lahko bolniki jemljejo tudi peroralno za zdravljenje:

- hudih oblik psevdomembranskega kolitisa, ki je posledica zdravljenja z antibiotiki in ga običajno povzroča *Clostridium difficile*.

OPOZORILO: Intravensko apliciran vankomicin ni učinkovit pri zdravljenju psevdomembranskega kolitisa.

Upoštevati je treba uradne smernice glede ustrezne rabe protibakterijskih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Intravenska uporaba

Odmerek je treba individualno prilagoditi glede na bolnikovo maso, starost in delovanje ledvic.

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let:

Priporočeni dnevni intravenski odmerek je 2000 mg, razdeljen na odmerke po 500 mg vsakih 6 ur ali 1000 mg vsakih 12 ur.

Bakterijski endokarditis: splošno sprejeti režim odmerjanja 1000 mg vankomicina intravensko vsakih 12 ur, v trajanju 4 tedne. Vankomicin se lahko uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi antibiotiki (gentamicin in rifampicin, gentamicin, streptomycin). Endokarditis, ki ga povzročajo enterokoki, se zdravi 6 tednov s kombinacijo vankomicina in aminoglikozidnega antibiotika - v skladu s priporočili v posamezni državi.

Profilaksa bakterijskega endokarditisa ob kirurškem posegu: 1000 mg vankomicina intravensko pred operacijo (pred indukcijo anestezije), nato pa lahko glede na trajanje in vrsto operacije prejmejo še odmerek 1000 mg vankomicina intravensko 12 ur po operaciji.

Pediatrična populacija

Otroci, stari od 1 meseca do 12 let:

Priporočeni intravenski odmerek je 10 mg/kg vsakih 6 ur ali 20 mg/kg vsakih 12 ur.

Dojenčki in novorojenčki:

Priporočeni začetni odmerek je 15 mg/kg. Novorojenčki v prvem tednu življenja naj nato prejmejo odmerek 10 mg/kg vsakih 12 ur, po prvem tednu in do 1 meseca starosti pa enak odmerek vsakih 8 ur. Priporočljivo je natančno spremljanje serumske koncentracije vankomicina (glejte v nadaljevanju).

Posebne populacije

Starejši bolniki:

Zaradi s starostjo povezanega zmanjšane delovanja ledvic bodo morda potrebni manjši vzdrževalni odmerki.

Bolniki s prekomerno telesno maso:

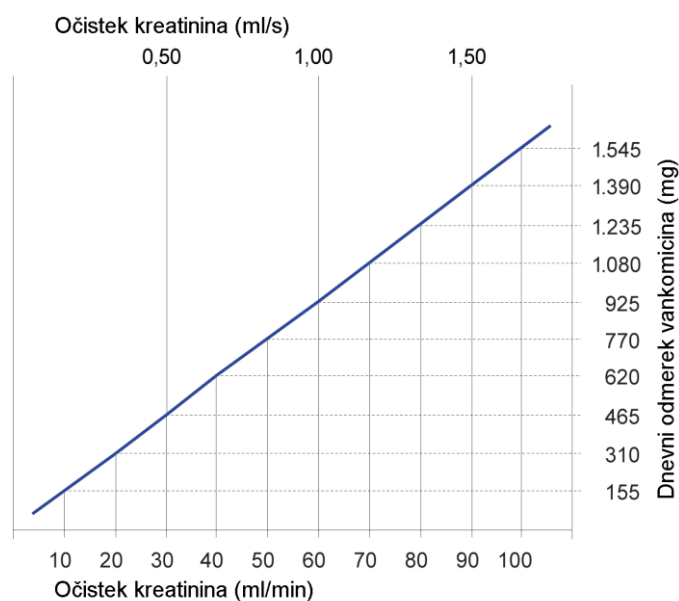
Morda bo potrebna prilagoditev običajnih dnevnih odmerkov.

Bolniki z okvaro jeter

Ni dokazov, da bi bilo pri bolnikih z okvaro jeter potrebno zmanjšati odmerek.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba odmerek prilagoditi, pri čemer lahko kot vodilo služi spodnji nomogram. Priporočljivo je natančno spremljanje serumske koncentracije vankomicina (glejte v nadaljevanju).



Odmerni nomogram za odrasle z motnjami v delovanju ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno odpovedjo ledvic začetni odmerek ne sme biti manjši od 15 mg/kg. Pri bolnikih s hudo odpovedjo ledvic je bolje aplicirati vzdrževalni odmerek med 250 mg in 1000 mg v razmiku več dni kot pa uporabiti manjše dnevne odmerke.

Bolniki z *anurijo* (ledvice praktično ne delujejo več) morajo prejemati odmerek 15 mg/kg telesne mase, dokler ne dosežejo terapevtske serumske koncentracije. Vzdrževalni odmerek je 1,9 mg/kg telesne mase na 24 ur. Za poenostavitev postopka lahko odrasli bolniki s hudo okvaro ledvic namesto dnevnega odmerka prejemajo vzdrževalni odmerek 250 - 1000 mg v večdnevni intervalih.

Odmerjanje pri hemodializi

Pri bolnikih s popolno ledvično odpovedjo je, tudi ob redni hemodializi, možno naslednje odmerjanje: polnilni odmerek 1000 mg, vzdrževalni odmerek 1000 mg vsakih 7 - 10 dni.

Če se pri hemodializi (dializa z velikim pretokom) uporabljajo polisulfonske membrane, se razpolovni čas vankomicina skrajša. Pri bolnikih na redni hemodializi bo morda zato potreben dodatni vzdrževalni odmerek.

Spremljanje serumskih koncentracij vankomicina

Serumsko koncentracijo vankomicina je treba kontrolirati drugi dan zdravljenja, in sicer tik pred naslednjim odmerkom in 1 uro po infundiranju. Terapevtske koncentracije vankomicina v krvi morajo biti eno uro po koncu infundiranja med 30 in 40 mg/l (največja koncentracija je 50 mg/l), najmanjša koncentracija vankomicina (tik pred naslednjo aplikacijo zdravila) mora biti med 5 in 10 mg/l, ali v skladu z lokalnimi priporočili.

Koncentracije se običajno kontrolirajo dvakrat ali trikrat na teden.

Peroralna uporaba

Pri zdravljenju psevdomembranskega kolitisa, ki je edina indikacija za peroralno uporabo vankomicina, je običajni odmerek 125 mg (2,5 ml) vsakih 6 ur v obdobju 7 do 10 dni. Celokupni dnevni odmerek ne sme biti večji od 2000 mg.

Pri otrocih, ki jih zdravimo zaradi psevdomembranskega kolitisa, je običajni dnevni odmerek 40 mg/kg, razdeljen na tri ali štiri ločene odmerke, zdravljenje pa traja 7 do 10 dni. Celokupni dnevni odmerek ne sme biti večji od 2000 mg.

Način uporabe:

Parenteralno se lahko vankomicin daje samo v obliki počasne intravenske infuzije. Odmerek je potrebno dati s hitrostjo, ki ne presega 10 mg/min, oziroma aplikacija naj traja vsaj 60 minut (karkoli traja dlje). Odmerek naj bo ustrezno razredčen (vsaj 100 ml za 500 mg ali vsaj 200 ml za 1000 mg). Bolniki z omejenim vnosom tekočine lahko prejmejo raztopino s koncentracijo 500 mg/50 ml ali 1000 mg/100 ml. Zaradi večje koncentracije pa se lahko poveča tveganje za pojav z infundiranjem povezanih neželenih učinkov.

Odmerek vankomicina za peroralno aplikacijo razredčimo v 30 ml vode ter ga damo bolniku, da ga pije ali zaužije preko nazogastrične sonde.

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

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja je odvisno od resnosti okužbe ter kliničnega in bakteriološkega poteka bolezni.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za vankomicin.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila:

Če je pri bolniku prisotna akutna anurija ali poškodba kohlee, lahko vankomicin uporabimo samo, če je to nujno potrebno in če ni na voljo drugih varnejših načinov zdravljenja.

V primeru hudih akutnih preobčutljivostnih reakcij (npr. anafilakse) moramo zdravljenje z vankomicinom takoj prekiniti in pričeti izvajati običajne ustrezne nujne ukrepe (npr. aplikacija antihistaminikov, kortikosteroidov ter, če je potrebno, umetno dihanje).

Hitra bolusna aplikacija zdravila (tj. v roku nekaj minut) lahko povzroči hudo hipotenzijo (vključno s šokom in v redkih primerih zastojem srca), odziv, podoben kot pri histaminu, ter makulopapularni ali eritematozni izpuščaj ("sindrom rdečega moža" ali "sindrom rdečega vratu"). V izogib reakcijam, povezanim s hitrim infundiranjem, je treba vankomicin infundirati počasi, v obliki razredčene raztopine (2,5 do 5,0 g/l), s hitrostjo, ki ni večja od 10 mg/min. Infundiranje mora trajati vsaj 60 minut. Po prekinitvi infundiranja navedene reakcije običajno takoj prenehajo.

Zaradi tveganja za pojav nekroze je treba vankomicin aplicirati izključno intravensko. Tveganje za draženje ven kar najbolj zmanjšamo z aplikacijo vankomicina v obliki razredčene infuzije in z menjanjem mesta infundiranja.

Aplikacija vankomicina v obliki intraperitonealne injekcije med kontinuirano ambulantno peritonealno dializo je povezana s sindromom peritonitisa, ki je posledica kemičnega draženja.

Posebne populacije

Bolniki z odpovedjo ledvic:

Nefrotoksičnost: Vankomicin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem. Ob dolgotrajni prisotnosti velikih krvnih koncentracij vankomicina je namreč možnost razvoja toksičnih učinkov veliko večja. Pri zdravljenju teh bolnikov ter bolnikov, ki se sočasno zdravijo še z drugimi nefrotoksičnimi zdravilnimi učinkovinami (tj. aminoglikozidi), je treba redno izvajati teste delovanja

ledvic ter se držati ustreznih režimov odmerjanja, da bi tako kar najbolj zmanjšali tveganje za nefrotoksičnost (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s predhodno okvaro sluha:

Ototoksičnost: Pri naglušnih bolnikih, ki so prejeli velike intravenske odmerke ali so se sočasno zdravili z drugimi ototoksičnimi zdravilnimi učinkovinami, kot so aminoglikozidi, so poročali o pojavu okvare sluha, ki je lahko prehodna ali trajna (glejte poglavje 4.8). Pred oglušlostjo se lahko pojavi tinitus. Izkušnje z drugimi antibiotiki kažejo, da lahko okvara sluha kljub prekinitvi zdravljenja napreduje. Da bi zmanjšali tveganje za ototoksičnost, je treba redno meriti krvne koncentracije vankomicina, priporočljivo pa je tudi redno preverjanje sluha.

Previdnostni ukrepi:

Vankomicin močno draži tkiva in pri intramuskularnem injiciranju povzroča nekrozo na mestu injiciranja. Pri mnogih bolnikih, ki prejemajo vankomicin, se lahko pojavita bolečina in tromboflebitis, ki sta včasih huda. Pogostnost in resnost tromboflebitisa se lahko zmanjša s počasno aplikacijo zdravila v obliki razredčene raztopine (glejte poglavje 6.6) in z rednim menjavanjem mesta infundiranja. Pogostnost z infundiranjem povezanih reakcij (hipotenzija, zardevanje, eritem, urtikarija in pruritus) se poveča pri sočasni aplikaciji anestetikov. Zmanjšamo jo lahko s 60-minutnim infundiranjem vankomicina, pred indukcijo anestezije.

Poročali so o navzkrižnih preobčutljivostnih reakcijah med vankomicinom in teikoplaninom, zato je treba vankomicin pri bolnikih z alergijskimi reakcijami na teikoplanin uporabljati previdno.

Vankomicin lahko poslabša z anestetiki povzročeno depresijo miokarda. Pri aplikaciji med anestezijo je treba odmerke vankomicina dobro razredčiti in jih aplicirati počasi z natančnim spremljanjem delovanja srca. Položaja bolnika se ne sme spreminjati do konca infundiranja, nato pa se lego telesa lahko spremeni.

Pri bolnikih, ki dalj časa prejemajo vankomicin ali sočasno prejemajo tudi druga zdravila, ki lahko povzročijo nevtropenijo ali agranulocitozo, je treba redno spremljati število levkocitov.

Pri vseh bolnikih, ki prejemajo vankomicin, je treba redno spremljati krvno sliko, analizirati urin ter izvajati teste delovanja jeter in ledvic.

Ker pri dolgotrajni uporabi vankomicina lahko pride do superinfekcij z odpornimi mikroorganizmi, je treba take bolnike redno spremljati. Superinfekcija, ki se pojavi med zdravljenjem, zahteva uvedbo ustreznih ukrepov.

Pri skoraj vseh protibakterijskih zdravilih, vključno z vankomicinom, so poročali o pojavu psevdomembranskega kolitisa, ki se lahko pojavi v različnih stopnjah resnosti, od blagega do smrtno nevarnega. Pri bolnikih, ki imajo po aplikaciji vankomicina drisko, je pomembno, da se upošteva tudi ta možnost. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so kontraindicirana.

Pri dolgotrajni uporabi je indicirano redno spremljanje krvnih koncentracij vankomicina, predvsem pri bolnikih z okvaro ledvic ali sluha in pri sočasni uporabi z drugimi nefrotoksičnimi ali ototoksičnimi učinkovinami.

Uporabo vankomicina je treba omejiti na tiste primere, pri katerih obstaja specifična indikacija, da se zmanjša tveganje za razvoj odpornosti.

Če se vankomicin uporablja za empirično zdravljenje okužb, pri katerih obstaja tudi možnost okužbe z gramnegativnimi bakterijami, je treba zagotoviti tudi ustrezno protimikrobno zdravljenje proti tem bakterijam.

Odmerke je treba titrirati na osnovi serumskih koncentracij. Redno je treba spremljati krvne koncentracije vankomicina in izvajati teste delovanja ledvic.

Splošno priporočilo je, da se koncentracije kontrolirajo 2- do 3-krat na teden.

Starejši bolniki so še posebej dovzetni za poškodbe sluha, zato je treba pri starejših od 60 let izvajati redne kontrole sluha. Izogibati se je treba tudi sočasni ali zaporedni uporabi drugih nevrotoksičnih učinkovin. Prav tako se je pri starejših bolnikih treba izogibati sočasni uporabi vankomicina in drugih nefrotoksičnih učinkovin, v tej starostni skupini je namreč tveganje za razvoj okvar ledvic večje.

Pediatrična populacija

Zaradi nezrelosti ledvic in možnega povečanja serumske koncentracije vankomicina je treba vankomicin posebej previdno uporabljati pri nedonošenčkih in otrocih in skrbno spremljati krvne koncentracije vankomicina. Sočasna uporaba vankomicina in anestetikov je pri otrocih povezana s pojavom eritema in anafilaktoidnih reakcij. Če je aplikacija vankomicina potrebna zaradi kirurške profilakse, je priporočljivo dati anestetik po koncu infundiranja vankomicina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Druga potencialno nefrotoksična ali ototoksična zdravila

Pri sočasni ali zaporedni aplikaciji vankomicina skupaj z drugimi potencialno nevrotoksičnimi ali/in nefrotoksičnimi zdravilnimi učinkovinami, še posebej gentamicinom, amfotericinom B, streptomycinom, neomicinom, kanamicinom, amikacinom, tobramicinom, viomicinom, bacitracinom, polimiksinom B, kolistinom in cisplatinom, se lahko povečata nefrotoksičnost in/ali ototoksičnost vankomicina, zato je potrebno skrbno spremljanje bolnika.

Zaradi sinergističnega delovanja (npr. z gentamicinom) je pri takih bolnikih največji odmerek vankomicina omejen na 500 mg vsakih 8 ur.

Anestetiki

Sočasna uporaba vankomicina in anestetikov je povezana s pojavom eritema, histaminski reakciji podobnega zardevanja in anafilaktoidnih reakcij. Pogostnost se lahko zmanjša z infundiranjem vankomicina tekom 60 min, pred indukcijo anestezije.

Mišični relaksanti

Če se vankomicin aplicira med ali neposredno po operaciji, se lahko učinek (živčnomišična blokada) sočasno uporabljenih mišičnih relaksantov (kot je suksinilholin) pojača in podaljša.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Podatki o vplivih na plodnost niso na voljo.

Nosečnost:

Podatki o varnosti uporabe vankomicina pri nosečnicah so omejeni. Študije reproduktivne toksičnosti pri živalih ne kažejo vpliva na razvoj zarodka, ploda ali na potek nosečnosti (glejte poglavje 5.3).

Ker pa vankomicin prehaja skozi placento, možnega tveganja za pojav ototoksičnosti in nefrotoksičnosti pri zarodku in novorojenčku ni mogoče izključiti. Vankomicin je treba v času nosečnosti uporabljati samo, če je nujno potrebno in po natančni oceni razmerja med tveganjem in koristjo.

V študiji, izvedeni pri novorojenčkih žensk, ki so v času nosečnosti prejemale zdravilo, niso poročali o senzorinevralni izgubi sluha ali okvarah ledvic. Pri enem dojenčku, katerega mati je vankomicin prejemala v tretjem trimesečju, se je pojavila prevodna naglušnost, vendar vzročna povezava z vankomicinom ni bila ugotovljena.

Dojenje:

Vankomicin se izloča v materino mleko, zato se lahko v času dojenja uporablja le, če drugi antibiotiki niso učinkoviti. Pri uporabi vankomicina pri doječih materah je potrebna previdnost zaradi možnih neželenih učinkov pri dojenčku (spremembe črevesne flore z drisko, kolonizacija s kvasovkam podobnimi glivami in možna senzibilizacija).

Glede na pomembnost zdravlila za doječo mater je treba razmisliti tudi o prekinitvi dojenja.

Vankomicin se izloča v materino mleko, zato njegova uporaba pri doječih materah ni priporočljiva.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Vankomicin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Spodaj navedeni neželeni učinki so opredeljeni v skladu s podatkovno bazo MedDRA glede na organske sisteme:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Najpogostejša neželena učinka sta flebitis in psevdoalergijske reakcije, ki se pojavijo pri prehitri intravenski aplikaciji vankomicina.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$): trombocitopenija, nevtropenija, agranulocitoza, eozinofilija

Bolezni imunskega sistema

redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$): anafilaktične reakcije, preobčutljivostne reakcije

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

občasni ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$): prehodna ali trajna izguba sluha

redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$): tinitus, omotica

Srčne bolezni

zelo redki ($\leq 1/10.000$): zastoj srca

Žilne bolezni

pogosti ($> 1/100$ do $\leq 1/10$): padec krvnega tlaka, tromboflebitis

redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$): vaskulitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti ($> 1/100$ do $\leq 1/10$): dispneja, stridor

Bolezni prebavil

redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$): slabost

zelo redki ($\leq 1/10.000$): psevdomembranski enterokolitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): pri bolnikih, ki se zdravijo z vankomicinom, se lahko vrednosti testov delovanja jeter podvojijo

Bolezni kože in podkožja

pogosti ($>1/100$ do $\leq 1/10$): eksantem in vnetje sluznic, pruritus, urtikarija

zelo redki ($\leq 1/10.000$): eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom, z IgA inducirani bulozni dermatitis

Bolezni sečil

pogosti ($>1/100$ do $\leq 1/10$): ledvično popuščanje, ki se kaže predvsem s povečanjem serumskih koncentracij kreatinina ali sečnine

redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$): intersticijski nefritis, akutna ledvična odpoved

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti ($>1/100$ do $\leq 1/10$): rdečina zgodnjega dela telesa in obraza, bolečina in spazem mišic prsnega koša in hrbta

redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$): zvišana telesna temperatura zaradi zdravila, drgetanje

Med ali neposredno po hitrem infundiranju vankomicina se lahko pojavi anafilaktična reakcija. Po prekinitvi infundiranja reakcija pojenja, običajno v roku od 20 minut do 2 uri po prekinitvi infundiranja.

O ototoksičnosti so poročali predvsem pri bolnikih, ki so ali prejeli velike odmerke, ali so se sočasno zdravili še z drugimi ototoksičnimi zdravili ali pa so imeli že predhodno prisotno zmanjšano delovanje ledvic ali okvaro sluha.

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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o toksičnosti zaradi prevelikih odmerkov. Aplikacija 500 mg vankomicina intravensko otroku, staremu 2 leti, je povzročila zastrupitev, ki se je končala s smrtjo. Pri aplikaciji skupno 56 g vankomicina v 10 dneh odraslemu bolniku se je pojavilo ledvično popuščanje. Pri nekaterih stanjih z velikim tveganjem (npr. v primeru hude okvare ledvic) lahko pride do visokih serumskih koncentracij ter ototoksičnih in nefrotoksičnih učinkov.

Ukrepi pri prevelikem odmerjanju

- Specifični antidot ni znan.
- Potrebno je simptomatsko zdravljenje in vzdrževanje ledvične funkcije.
- Vankomicin se s hemodializo ali peritonealno dializo slabo odstranjuje iz krvi. Za zmanjšanje serumskih koncentracij vankomicina se uporabljata hemofiltracija ali hemoperfuzija s polisulfonskimi smolami.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: 1.1.11. – zdravila za zdravljenje infekcij - druge protimikrobne učinkovine

Oznaka ATC: J01XA01 – zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij – zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij – druge protimikrobne učinkovine – glikopeptidni antibiotiki

Mehanizem delovanja

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik. Vankomicin deluje baktericidno na proliferajoče mikroorganizme, tako da zavira biosintezo celične stene. Poleg tega okvari prepustnost bakterijske celične membrane in moti sintezo RNA.

Mehanizem (mekanizmi) odpornosti

Pridobljena odpornost na glikopeptide temelji na tvorbi različnih kompleksov z geni *Van*. Gene *Van* redko najdemo pri *Staphylococcus aureus*, kjer spremembe v strukturi celične stene vodijo do "srednje" občutljivosti, ki je najpogostejše heterogena.

Navzkrižne odpornosti med vankomicinom in drugimi antibiotiki ni, pojavlja pa se navzkrižna odpornost z drugimi glikopeptidnimi antibiotiki, kot je teikoplanin. Pojav sekundarne odpornosti v času zdravljenja je redek.

V nekaterih državah narašča število primerov odpornosti, predvsem pri enterokokih. Še posebej je zaskrbljujoč pojav multirezistentnih sevov *Enterococcus faecium*.

Sinergizem

Kombinacija vankomicina z aminoglikozidnim antibiotikom ima sinergistični učinek proti mnogim sevom *Staphylococcus aureus*, neenterokoknim D-streptokokom, enterokokom in streptokokom skupine *Viridans*. Kombinacija vankomicina s cefalosporinom ima sinergistični učinek proti nekaterim sevom *Staphylococcus epidermidis*, ki so odporni proti oksacilinu, kombinacija vankomicina z rifampicinom pa ima sinergistični učinek proti *Staphylococcus epidermidis* in delno sinergistični učinek proti nekaterim sevom *Staphylococcus aureus*. Ker ima lahko vankomicin v kombinaciji s cefalosporinom tudi antagonistični učinek proti nekaterim sevom *Staphylococcus epidermidis*, v kombinaciji z rifampicinom pa proti nekaterim sevom *Staphylococcus aureus*, je koristno predhodno testiranje sinergizma.

Za izolacijo in identifikacijo mikroorganizmov, ki so povzročitelji bolezni, ter določitev občutljivosti za vankomicin je treba pridobiti vzorce za bakterijske kulture.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK), opredeljene s strani European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) za *Staphylococcus* spp. in *Streptococcus* spp. so:

	Občutljivi	Odporni
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Grampozitivni anaerobi	≤ 2 mg/l	≤ 2 mg/l
Nepovezane z vrsto*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

* Z vrsto nepovezane mejne vrednosti so določili v glavnem na podlagi farmakokinetičnih/farmakodinamičnih podatkov in niso odvisne od porazdelitve MIK specifičnih vrst. Uporablja se jih lahko le pri vrstah, pri katerih za vrsto specifične mejne vrednosti ni na voljo, in ne pri tistih vrstah, za katere preskušanje občutljivosti ni priporočljivo.

Občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti se pri posameznih vrstah spreminja geografsko in s časom, zato so predvsem pri zdravljenju hudih okužb zaželeni lokalni podatki o odpornosti mikroorganizmov. Kadar je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je koristnost zdravlila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva, je treba po potrebi poiskati nasvet strokovnjaka.

Vankomicin ima ozek spekter delovanja.

Skupine
<u>Pogosto občutljive vrste</u> Grampozitivne aerobne vrste <i>Bacillus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria</i> spp. <i>Rhodococcus equi</i> <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus</i> (koagulazno-negativni) <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumonia</i> <i>Corynebacterium</i> spp.
<u>Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus bovis</i> <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Naravno odporne</u> Gramnegativne aerobne vrste <i>Cocci in bacilli</i> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycobacteria</i> <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. <i>Treponema</i> spp.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev: Po intravenski aplikaciji prehaja vankomicin v skoraj vsa tkiva in difundira v plevralno, perikardialno, ascitesno in sinovijsko tekočino ter v srčno mišico in zaklopke. Koncentracije so primerljivo visoke kot v krvni plazmi. Podatki o koncentracijah vankomicina v kosti (spongiozna, kompaktna) so zelo različni. Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 0,43 (do 0,9) l/kg. Pri nevnetih meningah vankomicin le v majhnem obsegu prehaja krvno-možgansko pregrado. Vankomicin se veže na plazemske beljakovine v 30 do 55%, včasih pa tudi v večjem obsegu.

Izločanje: Vankomicin se presnavlja le v manjši meri. Po parenteralni aplikaciji se z glomerulno filtracijo skozi ledvice skoraj v celoti izloči kot mikrobiološko aktivna snov (približno 75 – 90% v 24 urah). Izločanje z žolčem je zanemarljivo (manj kot 5% odmerka).

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je razpolovni čas v serumu okoli 4-6 (5-11) ur, pri otrocih pa 2,2-3 ure. Pri motnjah v delovanju ledvic se lahko biološki razpolovni čas vankomicina pomembno podaljša (do 7,5 dni). Zaradi ototoksičnosti vankomicina je v takih primerih indicirano spremljanje plazemskih koncentracij vankomicina.

Po intravenski infuziji 1000 mg vankomicina v 60 minutah so bile povprečne plazemske koncentracije ob koncu infundiranja približno 63 mg/l, 2 uri po infundiranju približno 23 mg/l in 11 ur po infundiranju približno 8 mg/l.

Očistek vankomicina iz plazme skoraj popolnoma korelira s hitrostjo glomerulne filtracije.

Celokupni sistemski in ledvični očistek vankomicina sta lahko pri starejših bolnikih zmanjšana.

Kot so pokazale študije pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, je presnovni očistek zelo majhen. Pri ljudeh do sedaj niso našli presnovkov vankomicina.

Če se vankomicin med peritonealno dializo daje intraperitonealno, ga v 6 urah približno 60% pride v sistemski krvni obtok. Po intraperitonealni aplikaciji 30 mg/kg telesne mase so dosežene serumske koncentracije približno 10 mg/l.

V primeru peroralne uporabe se močno polarni vankomicin praktično ne absorbira. Po peroralni aplikaciji se pojavi v aktivni obliki v blatu, zato je primeren kemoterapevtik pri psevdomembranskem in stafilokoknem kolitisu.

Vankomicin dobro difundira skozi placento in se porazdeli v popkovnično kri.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Omejeni podatki o mutagenih učinkih so pokazali negativne rezultate, dolgoročne študije o kancerogenosti pri živalih pa niso bile izvedene. V študijah teratogenosti, v katerih so podgane in kunci prejeli odmerke, ki so približno ustrezali odmerku pri človeku na podlagi telesne površine (mg/m^2), niso ugotovili neposrednih ali posrednih teratogenih učinkov.

Študije o uporabi med perinatalnim/postnatalnim obdobjem in učinkih na plodnost pri živalih niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Zdravilo ne vsebuje pomožnih snovi.

6.2 Inkompatibilnosti

Vankomicin ima nizek pH, zato lahko pri mešanju z drugimi učinkovinami postane kemično ali fizikalno nestabilen. Pred uporabo morate vsako raztopino za parenteralno uporabo pregledati glede morebitne prisotnosti obarjanja ali spremembe barve.

Zdravila 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 pripraveke aplicirati ločeno.

Mešanje raztopin vankomicina in beta-laktamskih antibiotikov se je izkazalo kot fizikalno nezdržljivo. Z višjimi koncentracijami vankomicina narašča verjetnost obarjanja. Pred aplikacijo posameznih antibiotikov je priporočljivo zadostno izprati intravenske linije. Prav tako je priporočljivo razredčiti raztopino vankomicina do 5 mg/ml ali manj.

6.3 Rok uporabnosti

Prašek:

3 leta

Rekonstituirana raztopina:

Po rekonstituciji/redčenju je zdravilo kemično in fizikalno stabilno do 48 ur pri sobni temperaturi ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) in med $2 - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo potrebno uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabimo takoj, sta čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika. Zdravilo lahko shranjujemo največ 24 ur pri temperaturi $2\text{ do }8\text{ }^{\circ}\text{C}$, razen če sta bila rekonstitucija/redčenje izvedena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za rekonstitucijo in stabilnost glejte poglavje 6.6.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Primarna ovojnina: 10- ali 20-mililitrske brezbarvne vialo iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko ter s snemni zaporki podobnim plastičnim pripomočkom, ki omogoča enostavno odpiranje.

Sekundarna ovojnina: kartonske škatle.

Velikosti pakiranja: 1 in 10 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 nato koncentrat pred uporabo razredčiti.

Priprava rekonstituirane raztopine

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

Zdravilo Vankomicin 1000 mg prašek za raztopino za infundiranje raztopite v 20 ml sterilne vode za injekcije.

En ml rekonstituirane raztopine vsebuje 50 mg vankomicina.

Izgled rekonstituirane raztopine

Po rekonstituciji je raztopina bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasto-rjava in brez vidnih delcev.

Za shranjevanje rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

Priprava končne razredčene raztopine za infundiranje

Rekonstituirano raztopino, ki vsebuje 50 mg/ml vankomicina, je treba še dodatno razredčiti.

Ustrezne raztopine za redčenje so:

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

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

Intermitentna infuzija:

Rekonstituirano raztopino, ki vsebuje 500 mg vankomicina (50 mg/ml), je treba razredčiti z vsaj 100 ml raztopine (do koncentracije 5 mg/ml).

Rekonstituirano raztopino, ki vsebuje 1000 mg vankomicina (50 mg/ml), je treba razredčiti z vsaj 200 ml raztopine (do koncentracije 5 mg/ml).

Koncentracija vankomicina v raztopini za infundiranje ne sme biti večja od 5 mg/ml.

Želeni odmerek je treba aplicirati počasi, intravensko, s hitrostjo največ 10 mg/minuto, infundiranje pa mora trajati vsaj 60 min ali celo dlje.

Kontinuirana infuzija:

Ta način infundiranja se uporabi samo, če intermitentna infuzija ni mogoča. Razredčite 1000 do 2000 mg raztopljenega vankomicina v zadostni količini zgoraj navedenih raztopin za redčenje ter ga aplicirajte v obliki infuzije po kapljicah, tako da bo bolnik prejel predpisani dnevni odmerek v 24 urah.

Peroralna uporaba: Rekonstituirano raztopino, ki vsebuje 500 mg ali 1000 mg vankomicina, se razredči v 30 ml vode ter da bolniku, da jo popije ali zaužije preko nazogastrične sonde.

Izgled razredčene raztopine

Po redčenju je raztopina bistra, brez tujih delcev.

Za shranjevanje razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

Pred uporabo je treba rekonstituirano in razredčeno raztopino vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Uporabi se lahko samo bistro in brezbarvno raztopino, brez vidnih delcev.

Odstranjevanje zdravila

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

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c, 17000 Praga 7

Češka

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

Vankomicin PharmaSwiss 500 mg (pakiranje po 10 vial): 5363-I-1713/10

Vankomicin PharmaSwiss 1000 mg (pakiranje po 10 vial): 5363-I-1714/10

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

03. 09. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09. 08. 2013