

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vancomycin hameln 500 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Vancomycin hameln 1 000 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vancomycin hameln 500 mg:

Yksi injektiopullo sisältää 500 mg vankomysiinihydrokloridia, joka vastaa 500 000 IU:ta vankomysiiniä.
Kun liuos saatetaan käyttökuntoon 10 ml:lla injektioneiteisiin käytettävää vettä, se sisältää vankomysiiniä 50 mg/ml.

Vancomycin hameln 1 000 mg:

Yksi injektiopullo sisältää 1 000 mg vankomysiinihydrokloridia, joka vastaa 1 000 000 IU:ta vankomysiiniä.
Kun liuos saatetaan käyttökuntoon 20 ml:lla injektioneiteisiin käytettävää vettä, se sisältää vankomysiiniä 50 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Luonnonvalkoinen tai vaalean kellanruskea jauhe.
Käyttökuntoon saatettu valmiste on kirkas liuos.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen pH-arvo on 2,5–4,5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Laskimonsisäinen anto

Vankomysiini on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon kaikissa ikäryhmissä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1):

- komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot (cSSTI)
- luu- ja nivelinfektiot
- avohoitokeuhkokuume (CAP)
- sairaalakeuhkokuume (HAP), mukaan lukien hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume (VAP)
- endokardiitti.

Vankomysiini on myös tarkoitettu kaikissa ikäryhmissä perioperatiiviseen antibakteeriseen estohoitoon potilailla, joilla on suuri riski sairastua bakteeriperäiseen endokardiittiin suurten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä.

Anto suun kautta

Vankomysiini on tarkoitettu *Clostridioides difficile* -infektion (CDI) hoitoon kaikissa ikäryhmissä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Antibakteerisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vankomysiiniä tulee tarvittaessa antaa yhdessä muiden bakteerilääkkeiden kanssa.

Laskimonsisäinen anto

Aloitusannoksen tulee perustua potilaan kokonaispainoon. Myöhempien annosmuutosten tulee perustua seerumin lääkeainepitoisuuksiin, jotta haluttu terapeuttinen pitoisuus saavutetaan. Munuaistoiminta on otettava huomioon myöhemmissä annoksissa ja antoväleissä.

12-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat

Suosittelu annos on 15–20 mg/kg 8–12 tunnin välein (kerta-annos ei saa olla yli 2 g).

Vakavasti sairailta potilailla 25–30 mg:n kyllästysannosta painokiloa kohti voidaan käyttää nopeuttamaan seerumin vankomysiinipitoisuuden nostoa pienimpään tavoitearvoon.

Yhden kuukauden – alle 12 vuoden ikäiset lapset

Suosittelu annos on 10–15 mg/kg kuuden tunnin välein (ks. kohta 4.4).

Täysiaikaiset vastasyntyneet (syntymästä 27 päivän ikään) ja keskoset (syntymästä laskettuun aikaan plus 27 päivää)

Vastasyntyneiden annostusaikataulua määritettäessä on kysyttävä neuvoa vastasyntyneiden hoitoon erikoistuneelta lääkäriltä. Seuraavassa taulukossa on kuvattu yksi mahdollinen tapa antaa vankomysiiniä vastasyntyneille: (ks. kohta 4.4):

PMA (viikkoa)	Annos (mg/kg)	Antoväli (h)
< 29	15	24
29–35	15	12
> 35	15	8

PMA: postmenstruaalinen ikä [aika, joka on kulunut viimeisimmän kuukautiskierron ensimmäisestä päivästä syntymään (sikiöikä) sekä aika, joka on kulunut syntymän jälkeen (syntymänjälkeinen ikä)].

Bakteeriperäisen endokardiitin perioperatiivinen estohoito kaikissa ikäryhmissä

Suosittelu aloitusannos on 15 mg/kg ennen anestesian induktiota. Toinen vankomysiiniannos voi olla tarpeen leikkauksen kestosta riippuen.

Hoidon kesto

Suosittelun hoidon kesto on esitetty alla olevassa taulukossa. Hoidon kesto on joka tapauksessa räätälöitävä infektion tyyppin ja vaikeusasteen sekä yksilöllisen kliinisen vasteen mukaan.

Käyttöaihe	Hoidon kesto
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot – Ei-nekrotisoiva – Nekrotisoiva	7–14 päivää 4–6 viikkoa*
Luu- ja nivelinfektiot	4–6 viikkoa**
Avohoitokeuhkokuume	7–14 päivää
Sairaalakeuhkokuume, mukaan lukien hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume	7–14 päivää
Tarttuva endokardiitti	4–6 viikkoa***

*Jatketaan, kunnes puhdistus ei ole enää tarpeen, potilaan kliininen tila on parantunut ja potilas on ollut kuumeton 48–72 tunnin ajan

**Tekoniveleihin liittyviin infektoihin on harkittava pitkäkestoisempia suun kautta otettavia suppressiohoitokuureja sopivilla antibiooteilla

***Yhdistelmähoiton kesto ja tarve perustuvat läpän tyyppiin ja organismiin

Erityisryhmät

Läkkäät potilaat

Pienemmät ylläpitoannokset voivat olla tarpeen ikään liittyvän munuaisten vajaatoiminnan vuoksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Monien vankomysiinitasoihin mahdollisesti vaikuttavien tekijöiden vuoksi munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuisille ja pediatriisille potilaille tulisi harkita aikataulutetun annosohjelman sijasta aloitusannosta ja sen jälkeen toteutettavaa seerumin pienimpien vankomysiinipitoisuuksien seuranta. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai jotka saavat munuaiskorvaushoitoa (RRT).

Aloitusannosta ei saa pienentää potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, tulisi mieluummin pidentää antoväliä kuin antaa pienempiä vuorokausiannoksia.

Samanaikaisesti annettavat lääkevalmisteet, jotka saattavat pienentää vankomysiinin puhdistumaa ja/tai voimistaa sen haittavaikutuksia, on otettava huomioon asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

Vankomysiini poistuu huonosti jaksoittaisessa hemodialysissä. High flux -kalvojen ja jatkuvan munuaiskorvaushoidon (CRRT) käyttäminen kuitenkin suurentaa vankomysiinin puhdistumaa, ja korvausannos on yleensä tarpeen (yleensä hemodialysin jälkeen, kun kyseessä on jaksoittainen hemodialyysi).

Aikuiset

Annoksen muuttaminen aikuisilla potilailla voi perustua arvioituun glomerulussuodosnopeuteen (eGFR), joka on laskettu seuraavasti:

Miehet: $[Paino (kg) \times [140 - \text{ikä (vuotta)}]] / [72 \times \text{seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl)}]$

Naiset: 0,85 x edellä olevan kaavan mukaan laskettu arvo.

Tavanomainen aloitusannos aikuisilla potilailla on 15–20 mg/kg. Annos voidaan antaa 24 tunnin välein potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 20–49 ml/min. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 20 ml/min) tai jotka saavat munuaiskorvaushoitoa, myöhempien annosten sopiva ajoitus ja määrä riippuvat suurelta osin munuaiskorvaushoidon tyypistä, ja niiden on perustuttava seerumin pienimpiin vankomysiinipitoisuuksiin ja jäljellä olevaan munuaisten toimintaan (ks. kohta 4.4). Kliinisen tilanteen mukaan voidaan harkita seuraavan annoksen jättämistä väliin, kun tuloksia vankomysiinitasoista odotetaan.

Alkukyllästysannosta (25–30 mg/kg) ei tule pienentää kriittisesti sairailta potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Annoksen muuttaminen 1 vuoden ikäisillä ja sitä vanhemmilla pediatriisilla potilailla voi perustua arvioituun glomerulussuodosnopeuteen (eGFR), joka on laskettu tarkistetulla Schwartzin kaavalla:

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

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

Vastasyntyneiden ja alle 1-vuotiaiden lasten tapauksessa on konsultoitava asiantuntijaa, sillä tarkistettua Schwartzin kaavaa ei voida soveltaa heihin.

Suuntaa-antavat annossuositukset pediatriisille potilaille on esitetty alla olevassa taulukossa, joka noudattaa samoja periaatteita kuin aikuisilla potilailla.

GFR (ml/min/1,73 m²)	Laskimonsisäinen annos	Antotiheys
50–30	15 mg/kg	12 tunnin välein
29–10	15 mg/kg	24 tunnin välein
< 10	10–15 mg/kg	Uusi annos arvojen perusteella*.
Jaksoittainen hemodialyysi		
Peritoneaalidialyysi		
Jatkuva munuaiskorvaushoito	15 mg/kg	Uusi annos arvojen perusteella*.

*Myöhempien annosten sopiva ajoitus ja määrä riippuvat suurelta osin munuaiskorvaushoidon tyypistä, ja niiden on perustuttava ennen lääkkeenantoa mitattuihin seerumin vankomysiinipitoisuuksiin ja jäljellä olevaan munuaisten toimintaan. Kliinisen tilanteen mukaan voidaan harkita seuraavan annoksen jättämistä väliin, kun tuloksia vankomysiinitasoista odotetaan.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

Raskaus

Terapeuttisten seerumin lääkaineipitoisuuksien saavuttaminen raskaana olevilla naisilla voi vaatia merkittävästi suurempia annoksia (ks. kohta 4.6).

Ylipainoiset potilaat

Ylipainoisten potilaiden aloitusannos mukautetaan yksilöllisesti kokonaispainon mukaan, kuten normaalipainoisillakin potilailla.

Anto suun kautta

12-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat

Clostridioides difficile -infektion (CDI) hoito:

Suosittelun vankomysiiniannos on 125 mg 6 tunnin välein 10 päivän ajan ensimmäisen ei-vaikean CDI-jakson ajan. Tämä annos voidaan suurentaa 500 mg:aan 6 tunnin välein 10 päivän ajan, jos tauti on vaikea-asteinen tai komplisoitunut. Enimmäisvuorokausiannos ei saa olla yli 2 g.

Jos potilaan tauti uusiutuu useita kertoja, voidaan harkita nykyisen CDI-jakson hoitamista 125 mg:lla vankomysiiniä neljä kertaa päivässä 10 päivän ajan, jonka jälkeen annosta voidaan joko vähitellen pienentää 125 mg:aan päivässä tai antaa pulssihoitona 125–500 mg/vrk 2–3 päivän välein vähintään 3 viikon ajan.

Vastasyntyneet ja alle 12-vuotiaat lapset

Suosittelun vankomysiiniannos on 10 mg/kg suun kautta 6 tunnin välein 10 päivän ajan. Enimmäisvuorokausiannos ei saa olla yli 2 g.

Vankomysiinihoidon kesto on mahdollisesti räätälöitävä yksilöllisesti taudin kliinisen kulun mukaan. Bakteerilääke, jonka epäillään aiheuttaneen CDI:n, on mahdollisuuksien mukaan keskeytettävä. Riittävästä neste- ja elektrolyyttikorvaushoidosta on huolehdittava.

Seerumin vankomysiinipitoisuuksien seuranta

Terapeuttisen lääkeseurannan (TDM) toistumistiheys on yksilöllistä kliinisen tilanteen ja hoitovasteen mukaan, vaihdellen päivittäisestä näytteenotosta, jota voidaan tarvita joidenkin hemodynaamisesti epävakaiden potilaiden kohdalla, vähintään kerran viikossa tapahtuvaan näytteenottoon vakailla potilailla, joilla on saavutettu hoitovaste. Potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, seerumin vankomysiinipitoisuus on tarkistettava toisena hoitopäivänä välittömästi ennen seuraavaa annosta.

Potilailla, jotka saavat jaksoittaista hemodialyysihoitoa, vankomysiinipitoisuudet tulisi yleensä tarkistaa ennen hemodialyysin aloittamista.

Suun kautta annon jälkeen seerumin vankomysiinipitoisuutta on seurattava potilailla, joilla on tulehdussellisia suolistosairauksia (ks. kohta 4.4).

Veren pienimpien terapeuttisten vankomysiinipitoisuuksien (minimipitoisuuksien) tulisi normaalisti olla 10–20 mg/l infektiokohdasta ja patogeenin herkkyydestä riippuen. Kliiniset laboratoriot suosittelevat yleensä minimipitoisuuksia 15–20 mg/l, jotta ne kattavat herkiksi luokitellut patogeenit, joiden MIC on ≥ 1 mg/l (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Malliin perustuvat menetelmät saattavat olla hyödyllisiä, kun ennustetaan yksilöllisiä annosvaatimuksia, joilla saavutetaan riittävä AUC-arvo. Malliin perustuvaa lähestymistapaa voidaan käyttää sekä yksilöllisen aloitusannoksen laskemiseen että annosmuutoksiin, jotka perustuvat terapeuttisen lääkeseurannan tuloksiin (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Laskimonsisäinen anto

Laskimonsisäistä vankomysiiniä annetaan yleensä jaksoittaisena infuusiona, ja tässä kohdassa esitetyt annossuositukset laskimonsisäiseen antoon vastaavat tämän tyyppistä lääkkeenantoa.

Vankomysiiniä saa antaa vain hitaana, vähintään tunnin kestäväenä laskimoinfuusiona tai enimmäisnopeudella 10 mg/min (näistä se, joka kestää pidempään), jota on laimennettu riittävästi (vähintään 100 ml/500 mg tai vähintään 200 ml/1 000 mg) (ks. kohta 4.4).

Potilaille, joiden nesteensaantia on rajoitettava, voidaan myös antaa liuosta, joka on laimennettu suhteessa 500 mg/50 ml tai 1 000 mg/100 ml, mutta suuremmat pitoisuudet saattavat suurentaa infuusioon liittyvien haittavaikutusten riskiä.

Katso tiedot infuusioliuoksen valmistamisesta kohdasta 6.6.

Jatkuvaa vankomysiini-infuusiota voidaan harkita esim. potilaille, joiden kohdalla vankomysiinin puhdistuma on epävakaa.

Anto suun kautta

Parenteraalisesti käytettävien injektiopullojen sisältöä voi käyttää.

Yhden Vancomycin hameln 500 mg -injektiopullon sisällön voi sekoittaa 30 ml:aan vettä ja yhden Vancomycin hameln 1 000 mg -injektiopullon sisällön 30 tai 60 ml:aan vettä ja antaa potilaalle juotavaksi (ks. myös kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4).

Vankomysiiniä ei tule antaa lihakseen antopaikan nekroosiriskin vuoksi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Vakavat ja joskus kuolemaan johtavat yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Jos potilaalle kehittyy yliherkkyysreaktio, vankomysiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja asianmukaisiin hätätoimenpiteisiin on ryhdyttävä.

Veren valkosoluarvoja on seurattava säännöllisesti potilailla, jotka saavat vankomysiiniä pitkäaikaisesti tai yhdessä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa neutropeniaa tai agranulosytoosia. Kaikkien vankomysiiniä saavien potilaiden veriärvot, virtsa sekä maksan ja munuaisten toiminta on tutkittava säännöllisesti.

Vankomysiiniä on käytettävä varoen potilailla, jotka ovat saaneet allergisia reaktioita teikoplaniinista, sillä ristiylherkkyyttä ja myös kuolemaan johtavaa anafylaktista sokkia voi esiintyä.

Aktibakteerisen aktiivisuuden kirjo

Vankomysiinin antibakteerinen aktiivisuus rajoittuu grampositiivisiin organismeihin. Se ei sovi ainoaksi lääkkeeksi tiettyntyyppisten infektioiden hoitoon, paitsi jos patogeeni on jo dokumentoitu ja sen tiedetään olevan herkkä vankomysiinille, tai jos on hyvin todennäköistä, että patogeeni(t) soveltuu/soveltuvat hoidettavaksi vankomysiinillä.

Vankomysiinin järkevässä käytössä tulee ottaa huomioon antibakteerisen aktiivisuuden kirjo, turvallisuusprofiili ja tavanomaisen antibakteerisen hoidon sopivuus yksittäiselle potilaalle.

Ototoksisuus

Ototoksisuutta, joka voi olla ohimenevää tai pysyvää (ks. kohta 4.8), on raportoitu potilailla, joilla on esiintynyt aikaisempaa kuuroutta ja jotka ovat saaneet liian suuria laskimonsisäisiä annoksia tai jotka ovat saaneet samanaikaisesti hoitoa toisella ototoksisella vaikuttavalla aineella, kuten jollakin aminoglykosidilla. Vankomysiinin käyttöä on vältettävä myös potilailla, joilla on aikaisemmin ollut kuulon heikkenemistä. Kuuroutta saattaa edeltää tinnitus. Muista antibiooteista saadut kokemukset viittaavat siihen, että kuurous saattaa edetä hoidon lopettamisesta huolimatta. Ototoksisuuden riskin pienentämiseksi suositellaan veriarvojen säännöllistä seuranta ja kuulon säännöllistä testaamista.

Iäkkäät potilaat ovat erityisen herkkiä kuulovaurioille. Iäkkäiden potilaiden vestibulaarista ja auditorista toimintaa on tarkkailtava hoidon aikana ja sen jälkeen. Muiden ototoksisten aineiden samanaikaista tai hoidon jälkeistä käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Infuusioon liittyvät reaktiot

Nopeisiin bolusannoksiin (ts. useiden minuuttien aikana) saattaa liittyä liiallista verenpaineen laskua (mukaan lukien sokki ja harvoin sydänpysähdys), histamiininkaltaisia vasteita ja makulopapulaarista tai punoittavaa ihottumaa ("vankomysiini-infusioreaktio"). Vankomysiini on infusoitava hitaasti laimennettuna liuoksena (2,5–5,0 mg/ml) alle 10 mg/min nopeudella ja vähintään 60 minuutin ajanjaksolla, jotta nopeaan infuusioon liittyvät reaktiot vältetään. Nämä reaktiot häviävät yleensä nopeasti, kun infuusio keskeytetään.

Infuusioon liittyvien reaktioiden (hypotensio, punastuminen, punoitus, nokkosihottuma ja kutina) yleisyys kasvaa, jos samanaikaisesti annetaan anestesia-aineita (ks. kohta 4.5). Riskiä voidaan pienentää antamalla vankomysiini vähintään 60 minuuttia kestävässä infuusiona ennen anestesian aloittamista.

Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset (SCAR)

Vankomysiinihoidon yhteydessä on raportoitu vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia (SCAR), kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN), yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Valtaosa näistä reaktioista ilmeni muutaman päivän, mutta enintään kahdeksan viikon, kuluessa vankomysiinihoidon aloittamisesta.

Potilaille pitää kertoa lääkkeen määräämisen yhteydessä ihoreaktioiden merkeistä ja oireista, ja potilaita tulee tarkkailla tiiviisti ihoreaktioiden varalta. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia oireita tai löydöksiä ilmenee, vankomysiinihoito pitää lopettaa heti ja harkita vaihtoehtoisia hoitoa. Jos potilaalle on kehittynyt vankomysiinin käytön yhteydessä vaikea-asteinen ihon haittavaikutus, vankomysiinihoitoa ei saa enää koskaan aloittaa uudelleen.

Antopaikkaan liittyvät reaktiot

Monilla potilailla, jotka saavat vankomysiiniä laskimonsisäisesti, voi esiintyä kipua ja laskimontukkotulehdusta, jotka ovat toisinaan vaikeita. Laskimontukkotulehduksen yleisyys ja vaikeusaste voidaan minimoida antamalla lääkevalmiste hitaasti laimennettuna liuoksena (ks. kohta 4.2) ja vaihtamalla infuusiopaikkaa säännöllisesti.

Vankomysiinin tehoa ja turvallisuutta ei ole selvitetty intratekaalisten, intralumbaaristen ja intravertikaalisten antoreittien osalta.

Nefrotoksisuus

Vankomysiiniä on käytettävä varoen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien anuria, sillä mahdollisuus toksisten vaikutusten kehittymiseen on paljon suurempi, jos pitoisuudet veressä ovat

pitkään korkeita. Toksisuuden riski kasvaa, jos veren lääkeainepitoisuudet ovat korkeita tai jos hoito jatkuu pitkään.

Veren vankomysiinipitoisuuksien säännöllinen seuranta on tarpeen suurilla annoksilla käytettäessä ja pitkäaikaisessa käytössä, erityisesti potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö tai heikentynyt kuulo ja jotka saavat samanaikaisesti nefrotoksisia tai ototoksisia aineita (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Silmät

Vankomysiiniä ei ole hyväksytty annettavaksi silmän etukammion sisään tai silmän lasiaiseen eikä myöskään endoftalmiitin estohoitoon.

Vankomysiinin annossa silmän etukammion sisään tai silmän lasiaiseen kaihileikkauksen aikana tai jälkeen on havaittu yksittäisinä tapauksina hemorragista okklusiivista verkkokalvon vaskuliittia (HORV), mukaan lukien pysyvä näönmenetys.

Pediatriset potilaat

Tämänhetkiset laskimonsisäiset annossuosituksot pediatrisille potilaille, erityisesti alle 12-vuotiaille lapsille, saattavat johtaa merkittäväällä määrällä lapsia alle terapeuttisen tason jääviin vankomysiinipitoisuuksiin. Vankomysiiniannoksen suurentamisen turvallisuutta ei ole kuitenkaan arvioitu riittävästi, ja annoksia, jotka ovat suurempia kuin 60 mg/kg/vrk, ei voida suositella yleisesti.

Vankomysiiniä tulisi käyttää erityisen varovaisesti keskosten ja imeväisikäisten hoitoon, sillä heidän munuaisensa eivät ole vielä kehittyneet ja seerumin vankomysiinipitoisuudet saattavat suurentua. Näiden lasten veren vankomysiinipitoisuuksia on sen vuoksi seurattava huolellisesti. Vankomysiinin ja anestesia-aineiden samanaikainen anto on yhdistetty eryteemaan ja histamiinin kaltaiseen punastumiseen lapsilla. Samanaikainen käyttö nefrotoksisten aineiden kuten aminoglykosidiantibioottien, NSAID-lääkkeiden (esim. ibuprofeeni avoimen valtimotiehyen sulkemiseen) tai amfoterisiini B:n kanssa on myös yhdistetty suurempaan nefrotoksisuuden riskiin (ks. kohta 4.5), ja siksi seerumin vankomysiinipitoisuuksia ja munuaisten toimintaa on tarpeen seurata useammin.

Käyttö iäkkäille potilaille

Iän myötä tapahtuva glomerulaarisen suodatuksen luonnollinen väheneminen saattaa johtaa seerumin vankomysiinipitoisuuksien suurenemiseen, jos annosta ei muuteta (ks. kohta 4.2).

Yhteisvaikutukset anestesia-aineiden kanssa

Vankomysiini saattaa voimistaa anestesia-aineiden aiheuttamaa sydänlihasklamaa. Anestesian aikana annosten on oltava hyvin laimennettuja, ja ne on annettava hitaasti. Sydäntä on tarkkailtava huolellisesti. Ennen asennon muuttamista on odotettava, että infuusio on annettu, jotta asennon säätäminen on mahdollista (ks. kohta 4.5).

Pseudomembranoottinen enterokoliitti

Vaikean, sitkeän ripulin tapauksessa mahdollisesti hengenvaarallisen pseudomembranoottisen enterokoliitin mahdollisuus on otettava huomioon (ks. kohta 4.8). Ripulilääkkeitä ei saa antaa.

Superinfektio

Vankomysiinin pitkäaikainen käyttö saattaa johtaa vastustuskykyisten organismien liikakasvuun. Potilaan huolellinen tarkkailu on välttämätöntä. Jos hoidon aikana todetaan superinfektio, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin.

Anto suun kautta

Vankomysiinin laskimonsisäinen anto ei ole tehokasta *Clostridioides difficile* -infektion hoidossa. Vankomysiiniä on annettava suun kautta tähän käyttöaiheeseen.

Clostridioides difficile -kolonisaation tai -toksiinin testaamista ei suositella alle 1-vuotiaille lapsille oireettoman kolonisaation yleisyyden vuoksi, ellei vaikeaa ripulia esiinny pikkulapsilla, joilla on staasin

riskitekijöitä, kuten Hirschsprungin tauti, operoitu peräaukon umpeuma tai muita vaikeita motiliteetin häiriöitä. Vaihtoehtoisia etiologioita on aina etsittävä ja *Clostridioides difficile* -enterokolitti on vahvistettava.

Systemisen imeytymisen mahdollisuus

Imeytyminen saattaa tehostua potilailla, joilla on suolen limakalvon tulehduksellisia häiriöitä tai *Clostridioides difficile* --bakteerin aiheuttama pseudomembranoottinen koliitti. Näillä potilailla on riski haittavaikutusten kehittymiseen etenkin, jos heillä on samanaikaisesti munuaisten vajaatoiminta. Mitä vaikea-asteisempi munuaisten vajaatoiminta on, sitä suurempi riski potilaalla on saada haittavaikutuksia, jotka liittyvät vankomysiiniin parenteraaliseen antoon. Seerumin vankomysiinipitoisuuksia on seurattava potilailla, joilla on suolen limakalvon tulehduksellisia häiriöitä.

Nefrotoksisuus

Munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti, kun hoidetaan potilaita, joilla on taustalla munuaisten toimintahäiriö, tai jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti jollakin aminoglykosidilla tai muilla nefrotoksisilla lääkkeillä.

Ototoksisuus

Säännölliset kuulontutkimukset voivat auttaa minimoimaan ototoksisuuden riskin potilailla, joilla on taustalla kuulon heikkenemistä tai joita hoidetaan samanaikaisesti jollakin ototoksisella aineella, kuten aminoglykosideilla.

Yhteisvaikutukset suoliston motiliteettia vähentävien aineiden ja protonipumpun estäjien kanssa
Suoliston motiliteettia vähentäviä aineita tulee välttää, ja protonipumpun estäjien käyttö vaatii harkintaa.

Lääke resistenttien bakteerien kehittyminen

Suun kautta otettavan vankomysiiniin käyttö lisää vankomysiinille resistenttien *enterokokki* kasvustojen mahdollisuutta maha-suolikanavassa. Siksi suun kautta otettavaa vankomysiiniä on käytettävä varoen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut mahdollisesti nefrotoksiset tai ototoksiset lääkevalmisteet

Muiden mahdollisesti ototoksisien tai nefrotoksisien lääkevalmisteiden, kuten amfoterisiini B:n, aminoglykosidien, basitrasiniin, polymyksiini B:n, kolistiiniin, viomysiiniin, sisplatiiniin, loop-diureettien, piperasilliiniin/tatsobaktaamin ja NSAID-lääkkeiden, samanaikainen tai hoidon jälkeinen käyttö voi lisätä vankomysiiniin toksisuutta. Jos näitä valmisteita on annettava, varovaisuus ja asianmukainen tarkkailu ovat tarpeen niitä käytettäessä (ks. kohta 4.4).

Anestesia-aineet

Vankomysiiniin ja anestesia-aineiden samanaikainen anto on yhdistetty eryteemaan, histamiinin kaltaiseen punastumiseen ja anafylaktoidisiin reaktioihin (ks. kohta 4.4).

On esiintynyt raportteja siitä, että infuusioon liittyvien tapahtumien yleisyys kasvaa, jos samanaikaisesti annetaan anestesia-aineita. Infuusioon liittyvät tapahtumat voidaan minimoida antamalla vankomysiini 60 minuuttia kestävässä infuusiona ennen anestesian aloittamista. Jos sitä annetaan anestesian aikana, annosten on oltava laimennettuja niin, että pitoisuus on enintään 5 mg/ml, ja ne on annettava hitaasti. Sydäntä on tarkkailtava huolellisesti. Ennen asennon muuttamista on odotettava, että infuusio on annettu, jotta asennon säätäminen on mahdollista (ks. kohta 4.4).

Lihasselaksantit

Jos vankomysiiniä annetaan leikkauksen aikana tai heti sen jälkeen, samanaikaisesti annetun lihasrelaksantin (esim. suksinylikoliinin) vaikutus (neuromuskulaarinen salpaus) voi voimistua tai pitkittyä.

Suoliston motiliteettia estävät lääkkeet ja protonipumpun estäjät.

Anto suun kautta: Protonipumpun estäjien ja suoliston motiliteettia vähentävien aineiden käytön keskeyttämistä tulisi harkita *Clostridioides difficile* -infektiota koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Teratologiatutkimuksia on tehty rotille 5 kertaa ihmisten annosta suuremmalla annoksella ja kaniineille 3 kertaa ihmisten annosta suuremmalla annoksella, eikä vankomysiiniin ole näissä osoitettu aiheuttavan sikiövaurioita. Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin vankomysiinihydrokloridin mahdollisia ototoksisia ja nefrotoksisia vaikutuksia imeväisikäisiin annettaessa lääkettä raskaana oleville naisille joilla oli suonensisäisestä huumeidenkäytöstä aiheutunut vakava stafylokokki-infektio. Napanuoraveressä havaittiin vankomysiinihydrokloridia. Vankomysiinistä aiheutunutta sensorineuraalista kuulon alenemaa tai nefrotoksisuutta ei havaittu. Yhdellä imeväisikäisellä, jonka äiti sai vankomysiiniä kolmannen raskauskolmanneksen aikana, oli muusta kuin vankomysiinistä aiheutunut johtumistyyppinen huonokuuloisuus. Koska vankomysiiniä annettiin ainoastaan toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana, ei tiedetä, aiheuttaako se sikiövaurioita.

Vankomysiiniä saa antaa raskauden aikana vain, jos sen käyttö on selvästi tarpeen, ja veren lääkeainepitoisuuksia on seurattava huolellisesti mahdollisen sikiötoksisuuden riskin minimoimiseksi. Toisaalta on raportoitu, että raskaana olevat potilaat saattavat tarvita huomattavasti suurempia vankomysiiniannoksia terapeuttisten seerumipitoisuuksien saavuttamiseksi.

Imetys

Vankomysiini erittyy ihmisillä äidinmaitoon ja imeytyy huonosti suun kautta, joten imetettävälle lapsille ei oleteta aiheutuvan systeemisiä haittavaikutuksia. Annettaessa vankomysiiniä imettäville äideille on noudatettava varovaisuutta lapselle mahdollisesti aiheutuvien suolistoflooran muutosten ja ripulin takia. Lapsia on tarkkailtava mahdollisen ripulin varalta.

Hedelmällisyys

Vankomysiinistä ei ole saatavilla (miesten eikä naisten) hedelmällisyystutkimusta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vankomysiinillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset, jotka liittyvät liian nopeasti annettuun laskimonsisäiseen vankomysiini-infuusion, ovat laskimotulehdus, pseudoallergiset reaktiot ja ylävartalon punertuminen ("vankomysiini-infusioreaktio").

Vankomysiini ei imeydy merkittävässä määrin maha-suolikanavasta. Vaikean suolen limakalvotulehduksen yhteydessä voi kuitenkin esiintyä parenteraalisesti annetulle vankomysiinille tyypillisiä haittavaikutuksia etenkin, jos potilas sairastaa myös munuaisten vajaatoimintaa.

Vankomysiinihoidon yhteydessä on raportoitu vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia (SCAR), mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Seuraavat haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyysluokituksen mukaisesti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	
Yleisyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos:	
Harvinainen	Korjautuva neutropenia, agranulosytoosi, eosinofilia, trombosytopenia, pansytopenia
Immuunijärjestelmä:	
Harvinainen	Yliherkkyysoireet, anafylaktiset reaktiot
Kuulo ja tasapainoelin:	
Melko harvinainen	Ohimenevä tai pysyvä kuulonmenetys
Harvinainen	Kiertohuimaus, tinnitus, heitehuimaus
Sydän:	
Hyvin harvinainen	Sydänpysähdys
Verisuonisto:	
Yleinen	Verenpaineen lasku
Harvinainen	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:	
Yleinen	Hengenahdistus, hengityksen vinkuminen
Ruoansulatuselimistö:	
Harvinainen	Pahoinvointi
Hyvin harvinainen	Pseudomembranoottinen enterokoliitti
Tuntematon	Oksentelu, ripuli
Iho ja ihonalainen kudos:	
Yleinen	Ylävartalon punohtuminen ("vankomysiini-infuusioreaktio"), eksanteema ja limakalvotulehdus, kutina, nokkosihottuma

Hyvin harvinainen	Eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), lineaarinen bulloosi IgA-dermatoosi
Tuntematon	Eosinofilia ja systeemiset oireet (DRESS-oireyhtymä), AGEP (akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi)
Munuaiset ja virtsatiet:	
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta, joka ilmenee ensisijaisesti suurentuneena seerumin kreatiini- ja ureapitoisuutena
Harvinainen	Interstitiaalinefriitti, akuutti munuaisten vajaatoiminta
Tuntematon	Akuutti tubulaarinen nekroosi
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat:	
Yleinen	Laskimotulehdus, ylävartalon ja kasvojen punoitus
Harvinainen	Lääkekuume, vilunväristykset, rinta- ja selkälihasten kipu ja kouristukset

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Korjautuva neutropenia alkaa yleensä viikon tai pidemmän ajan kuluttua laskimonsisäisen hoidon aloituksesta tai yli 25 g:n kokonaisannoksen jälkeen.

Nopean infuusion aikana tai pian sen jälkeen saattaa esiintyä anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita, kuten hengityksen vinkumista. Reaktiot lievittyvät, kun anto lopetetaan, yleensä 20 minuutin – 2 tunnin kuluessa. Vankomysiiniä on infusoitava hitaasti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Lihaksensisäisen injektion jälkeen saattaa esiintyä nekroosia (ks. kohta 4.3).

Tinnitus, joka saattaa edeltää kuulon menetystä, on katsottava syyksi keskeyttää hoito.

Ototoksisuutta on raportoitu ensisijaisesti potilailla, joille on annettu suuria annoksia tai jotka ovat saaneet samanaikaisesti muuta ototoksista lääkevalmistetta, kuten aminoglykosidia, tai joilla on jo ollut munuaisten vajaatoimintaa tai heikentynyt kuulo.

Pediatriset potilaat

Turvallisuusprofiili on yleisesti johdonmukainen lapsilla ja aikuisilla potilailla. Nefrotoksisuutta on kuvattu lapsilla, yleensä muiden nefrotoksisten aineiden, kuten aminoglykosidien, käytön yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tukihoitoa suositellaan glomerulusfiltraation säilyttämiseksi. Vankomysiini poistuu verestä huonosti hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin yhteydessä. Hemoperfuusiosta Amberlite XAD-4 -hartsilla on

raportoitu olevan rajallista hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Systeemiset bakteerilääkkeet, peptidoglykaanibakteerilääkkeet, ATC-koodi: J01 XA01, laskimoon. Ripulilääkkeet, suolistoinfektioilääkkeet, antibiootit, ATC-koodi: A07 AA09, suun kautta.

Vaikutusmekanismi

Vankomysiini on trisyklinen glykopeptidiantibiootti, joka estää sille herkkien bakteerien soluseinämän synteesiä sitoutumalla suurella affiniteetilla soluseinämän esiasteyksikköjen D-alanyyli-D-alaniinipäähän. Lääke on hitaasti bakterisidinen jakautuville mikro-organismeille. Se myös heikentää bakteerien solukalvon läpäisevyyttä ja RNA-synteesiä.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Vankomysiinillä on pitoisuudesta riippumaton vaikutus aika-pitoisuuskäyrän alle jäävään pinta-alaan (AUC), joka ensimmäisenä tehoa ennustavana parametrina jaetaan pienimmällä kohdeorganismien kasvua estävällä pitoisuudella (MIC). *In vitro* -tutkimusten, eläintutkimusten ja rajallisten ihmisistä saatujen tietojen perusteella AUC/MIC-suhde 400 on määritetty farmakokineettis-farmakodynaamiseksi tavoitteeksi, jolla vankomysiinin kliininen teho saavutetaan. Tämän tavoitteen saavuttamiseksi MIC-arvojen ollessa $\geq 1,0$ mg/l vaaditaan annostusta ylärajalla ja suuria alimpia seerumpitoisuuksia (15–20 mg/l) (ks. kohta 4.2).

Resistenssimekanismi

Hankittu glykopeptidiresistenssi on yleisintä enterokokkibakteereilla. Se perustuu erilaisten vangeenikompleksien hankkimiseen, mikä muokkaa D-alanyyli-D-alaniini-kohteen D-alanyyli-D-laktaatiksi tai D-alanyyli-D-seriiniksi, jotka sitovat vankomysiiniä huonosti. Joissakin maissa resistenssin lisääntymistä on todettu etenkin enterokokeilla, ja moniresistentit *Enterococcus faecium* -kannat ovat erityisen hälyttäviä.

Van-geenejä on löytynyt harvoin *Staphylococcus aureus* -bakteereista, joissa muutokset soluseinämän rakenteessa aiheuttavat ”kohtalaisen” herkkyuden, mikä on yleisimmin heterogeenistä. Lisäksi on raportoitu metisilliinille resistenttejä *Staphylococcus* -kantoja (MRSA), joiden herkkyys vankomysiinille on heikentynyt. *Staphylococcus*-bakteerien heikentynyttä herkkyyttä tai resistenssiä vankomysiinille ei ymmärretä hyvin. Tarvitaan useita geneettisiä elementtejä ja lukuisia mutaatioita.

Vankomysiinillä ei ole ristiresistenssiä muihin luokkiin kuuluvien antibioottien kanssa. Muiden glykopeptidiantibioottien, kuten teikoplaniinin, kanssa esiintyy ristiresistenssiä. Sekundaarisen resistenssin kehittyminen hoidon aikana on harvinaista.

Synergismi

Vankomysiinillä ja aminoglykosidiantibiooteilla on yhdessä synergistinen vaikutus monia *Staphylococcus aureus* -kantoja, ei-enterokokkista streptokokki D -ryhmää, enterokokkeja ja *Viridans*-ryhmän streptokokkeja vastaan. Vankomysiinin ja kefalosporiinin yhdistelmällä on synergistinen vaikutus joitakin oksasilliinille resistenttejä *Staphylococcus epidermidis* -kantoja vastaan, ja vankomysiinin ja rifampisiinin yhdistelmällä on synergistinen vaikutus *Staphylococcus epidermidis* -bakteeria vastaan ja osittain synergistinen vaikutus joitakin *Staphylococcus aureus* -kantoja vastaan. Koska vankomysiinin ja kefalosporiinin yhdistelmällä saattaa myös olla antagonistinen vaikutus joitakin *Staphylococcus epidermidis* -kantoja vastaan ja vankomysiinin ja rifampisiinin yhdistelmällä joitakin *Staphylococcus aureus* -kantoja vastaan, edeltävä synergismin testaus on hyödyllistä.

Bakteeriviljelynäytteet on otettava, jotta aiheuttajaorganismit voidaan eristää ja tunnistaa ja niiden herkkyys vankomysiinille määritellä.

Herkkyysmäärityksen raja-arvot

Vankomysiini on aktiivinen grampositiivisia bakteereja, kuten stafylokokkeja, enterokokkeja, pneumokokkeja ja klostrideja vastaan. Gramnegatiiviset bakteerit ovat resistenttejä.

Hankitun resistenssin vallitsevuus saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti eri lajeilla, joten paikalliset tiedot resistenssilanteesta ovat toivottavia, erityisesti vaikeita infektiota hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä pyytää asiantuntijoilta neuvoa, kun paikallinen resistenssin vallitsevuus on sellainen, että lääkkeen käytöstä saatava hyöty ainakin joidenkin infektioiden hoidossa on kyseenalainen. Nämä ovat vain suuntaa-antavia tietoja mikro-organismien mahdollisesta herkkyydestä vankomysiinille.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing -komitean (EUCAST) määrittämät vankomysiinin pienimpien kasvua estävien pitoisuuksien (MIC) tulkintakriteerit herkkyysmäärityksessä ovat seuraavat:

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

Yleisesti herkät lajit
Grampositiiviset <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Metisilliinille resistentti <i>Staphylococcus aureus</i> Koagulaasinegatiiviset stafylokokit <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
Anaerobiset lajit <i>Clostridium</i> spp. paitsi <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Lajit, joiden kohdalla hankittu resistenssi voi olla ongelma
<i>Enterococcus faecium</i>
Luonnostaan resistentit
Kaikki gramnegatiiviset bakteerit
Grampositiiviset aerobiset bakteerit <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , <i>Heterofermentative Lactobacillus</i> , <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp.
Anaerobiset lajit <i>Clostridium innocuum</i>
Vankomysiiniresistenssin yleisyys vaihtelee eri sairaaloissa, joten tietoja paikallisesta resistenssilanteesta tulisi pyytää paikalliselta mikrobiologiselta laboratoriolta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Vankomysiiniä annetaan laskimonsisäisesti systeemisten infektioiden hoitoon.

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, useiden 1 000 mg:n vankomysiiniannosten (15 mg/kg) antaminen 60 minuuttia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona tuottaa suunnilleen 50–60 mg/l:n, 20–25 mg/l:n ja 5–10 mg/l:n keskimääräiset plasmapitoisuudet välittömästi, 2 tuntia ja 11 tuntia infuusion päättymisen jälkeen. Useiden annosten jälkeen saavutetut plasmapitoisuudet ovat samaa luokkaa kuin kerta-annoksen jälkeen.

Suun kautta annettu vankomysiini ei yleensä imeydy vereen. Imeytymistä voi kuitenkin tapahtua oraalisien annosten jälkeen potilailla, joilla on (pseudomembranoottinen) koliitti. Tämä saattaa johtaa vankomysiinin kertymiseen potilailla, joilla on samanaikainen munuaisten vajaatoiminta.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 60 l/1,73 m² kehon pinta-alaa. Seerumin vankomysiinipitoisuuksilla 10–100 mg/l lääkkeen sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 30–55 % ultrafiltraatiolla mitattuna.

Vankomysiini läpäisee nopeasti istukan ja jakautuu napavereen. Ei-tulehtuneissa aivokalvoissa vankomysiini läpäisee veri-aivoesteen vain vähäisessä määrin.

Biotransformaatio

Lääkkeen metabolia on hyvin vähäistä. Parenteraalisen annoksen jälkeen se poistuu lähes täydellisesti mikrobiologisesti aktiivisena aineena (n. 75–90 % 24 tunnin sisällä) munuaisteitse glomerulaarisen suodattumisen kautta.

Eliminaatio

Vankomysiinin eliminaation puoliintumisaika on 4–6 tuntia potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, ja 2,2–3 tuntia lapsilla. Plasmapuhdistuma on noin 0,058 l/kg/h ja munuaispoistuma noin 0,048 l/kg/h. Ensimmäisten 24 tunnin aikana noin 80 % annetusta vankomysiiniannoksesta erittyy virtsaan glomerulaarisen suodattumisen kautta. Munuaisten toimintahäiriö viivyttaa vankomysiinin poistumista. Potilailla, joilla ei ole munuaisia, keskimääräinen puoliintumisaika on 7,5 päivää. Tällaisissa tapauksissa plasmapitoisuuksien tarkkailu on tarpeen hoidon aikana vankomysiinin ototoksisuuden vuoksi.

Sapen kautta erittyvä määrä on merkityksettömän pieni (alle 5 % annoksesta).

Vaikka vankomysiini ei eliminoidu tehokkaasti hemodialyysissä tai peritoneaaldialyysissä, vankomysiinin puhdistumassa on raportoitu kasvua hemoperfuusion ja hemofiltraation yhteydessä.

Suun kautta annoksen jälkeen vain murto-osa annetusta annoksesta erittyy virtsaan. Sitä vastoin ulosteessa on havaittu korkeita vankomysiinipitoisuuksia (> 3 100 mg/kg annoksilla 2 g/vrk).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Vankomysiinin pitoisuudet suurenevät yleensä suhteessa suureneviin annoksiin. Useilla annoksilla saavutettavat plasmapitoisuudet ovat samaa luokkaa kuin kerta-annoksen jälkeen.

Ominaisuudet erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Vankomysiini poistuu elimistöstä ensisijaisesti glomerulaarisen suodattumisen kautta. Potilailla, joilla

munuaisten toiminta on heikentynyt, vankomysiinin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika pitkittyy ja kokonaispuhdistuma pienenee.

Siksi optimaalinen annos on laskettava yhdenmukaisesti kohdassa 4.2 Annostus ja antotapa annettujen annossuositusten kanssa.

Maksan vajaatoiminta

Vankomysiinin farmakokinetiikka ei muutu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

Raskaana olevat naiset

Terapeuttisten seerumin lääkeainepitoisuuksien saavuttaminen raskaana olevilla naisilla voi vaatia merkittävästi suurempia annoksia.

Ylipainoiset potilaat

Vankomysiinin jakautuminen saattaa muuttua ylipainoisilla potilailla jakautumistilavuuden ja munuaispuhdistuman kasvun sekä mahdollisten plasmaproteiineihin sitoutumisen muutosten myötä. Näissä alaryhmissä terveiden aikuisten miesten seerumin vankomysiinipitoisuudet olivat odotettua korkeampia (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Vankomysiinin farmakokinetiikassa on todettu laajaa yksilönsisäistä vaihtelua keskosilla ja täysiaikaisilla vastasyntyneillä. Vastasyntyneillä vankomysiinin jakautumistilavuus laskimonsisäisen annon jälkeen vaihtelee välillä 0,38–0,97 l/kg, samoin kuin aikuisten arvot, ja puhdistuma vaihtelee välillä 0,63–1,4 ml/kg/min. Puoliintumisaika vaihtelee välillä 3,5–10 tuntia ja on pidempi kuin aikuisilla, mikä heijastaa tavanomaisia pienempiä puhdistuma-arvoja vastasyntyneillä.

Pienillä ja vanhemmilla lapsilla jakautumistilavuus vaihtelee välillä 0,26–1,05 l/kg, ja puhdistuma vaihtelee välillä 0,33–1,87 ml/kg/min.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikka karsinogeenista potentiaalia arvioivia pitkäaikaistutkimuksia eläimillä ei ole tehty, vankomysiinillä ei havaittu mutageenista potentiaalia tavanomaisissa laboratoriokeissa. Lopullisia hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Vankomysiiniliuoksilla on alhainen pH (2,5–4,5), mikä voi aiheuttaa kemiallista ja fysikaalista epästabiilisuutta, jos se sekoitetaan muihin lääkeaineisiin. Sekoittamista emäksisiin liuoksiin tulee välttää.

Vankomysiini- ja beetalaktaamiantibioottiliuosten on todettu olevan fyysisesti yhteensopimattomia. Saostumisen riski kasvaa korkeammilla vankomysiinipitoisuuksilla. Laskimonsisäiset letkut on huuhdeltava asianmukaisesti näiden antibioottien annon välillä. Lisäksi on suositeltavaa laimentaa vankomysiiniliuos pitoisuuteen 5 mg/l tai sen alle.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden infuusioliuosten kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Laskimonsisäinen anto

Käyttökuntoon saatettu liuos:

Konsentraatin on käyttökuntoon saattamisen jälkeen osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina enintään 24 tuntia 25 °C:ssa tai enintään 96 tuntia jääkaapissa (2–8 °C).

Laimennettu liuos:

Liuoksen on jatkolaimennuksen jälkeen osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina enintään 24 tuntia 25 °C:ssa tai enintään 96 tuntia jääkaapissa (2–8 °C), kun pitoisuus on 5–10 mg/ml.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa olla yli 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattamista / laimennusta ole suoritettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Anto suun kautta

Suun kautta annettavia käyttökuntoon saatettuja liuoksia voidaan säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) 96 tuntia.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetut ja laimennetut liuokset

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Vancomycin hameln 500 mg ja 1 000 mg:

Väritön tyypin 1 lasista valmistettu injektiopullo, jossa bromobutylikumitulppa ja alumiinisuljin sekä violetti muovinen repäisykorkki 500 mg:n vahvuudelle tai vihreä muovinen repäisykorkki 1 000 mg:n vahvuudelle.

Pakkauskoot: 1, 5, 10 injektiopullo(a)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttökuntoon saatetun liuoksen valmistus

Lisää käyttöajankohtana 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä 500 mg:n injektiopulloon tai 20 ml injektionesteisiin käytettävää vettä 1 000 mg:n injektiopulloon. Tällä tavoin käyttökuntoon saatetut injektiopullot sisältävät liuosta, jonka pitoisuus on 50 mg/ml. Veteen sekoitettuna se muodostaa kirkkaan liuoksen.

JATKOLAIMENNUS ON TARPEEN. Lue alla olevat ohjeet.

Laimennetun infuusioliuoksen valmistus

Käyttökuntoon saatettuja liuoksia, joissa on 50 mg/ml vankomysiiniä, on jatkolaimennettava antotavan

mukaan. Seuraavat liuokset ovat sopivia laimentimia infuusioliuoksen valmistuksessa:

- natriumkloridi, 9 mg/ml (0,9 %) liuos
- glukoosi, 50 mg/ml (5 %) liuos
- Ringerin laktaattiliuos
- natriumkloridi, 9 mg/ml (0,9 %) liuos ja glukoosi, 50 mg/ml (5 %) liuos
- natriumkloridi, 3 mg/ml (0,3 %) liuos ja glukoosi, 33 mg/ml (3,3 %) liuos
- Ringerin laktaattiliuos ja glukoosi. 50 mg/ml (5 %) liuos.

Jaksoittainen infuusio on ensisijainen antotapa.

Käyttökuntoon saatetut liuokset, jotka sisältävät 500 mg vankomysiiniä, on laimennettava vähintään 100 ml:lla laimenninta.

Käyttökuntoon saatetut liuokset, jotka sisältävät 1 000 mg vankomysiiniä, on laimennettava vähintään 200 ml:lla laimenninta.

Haluttu annos on annettava laskimonsisäisenä infuusiona vähintään 60 minuutin kuluessa. Jos liuosta annetaan lyhyemmän ajan kuluessa tai suuremmalla pitoisuudella, se saattaa johtaa laskimontukkotulehdukseen ja huomattavaan hypotensioon. Nopea anto voi myös aiheuttaa punehtumista ja ohimenevää ihottumaa niskassa ja olkapäissä.

Jatkuva infuusio (tulee käyttää vain, jos jaksoittainen infuusio ei ole mahdollinen).

1–2 g voidaan lisätä riittävän suureen tilavuuteen sopivaa edellä mainittua laimenninta, jolloin päivittäinen annos voidaan antaa hitaasti laskimonsisäisenä infuusiona 24 tunnin kuluessa.

Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa, jos liuos tai säiliö mahdollistaa sen. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta ja väritöntä, eikä siinä ole hiukkasia.

Suun kautta annettavan liuoksen valmistus

Parenteraalisesti käytettävien injektioipullojen sisältöä voi käyttää.

Yhden Vancomycin hameln 500 mg -injektioipullon sisällön voi sekoittaa 30 ml:aan vettä ja yhden Vancomycin hameln 1 000 mg -injektioipullon sisällön 30 tai 60 ml:aan vettä ja antaa potilaalle juotavaksi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Saska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Vancomycin hameln 500 mg: 42179
Vancomycin hameln 1000 mg: 42181

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.09..2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vancomycin hameln 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Vancomycin hameln 1 000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vancomycin hameln 500 mg:

En injektionsflaska innehåller 500 mg vankomycinhydroklorid motsvarande 500 000 IE vankomycin.
När läkemedlet bereds med 10 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 50 mg/ml vankomycin.

Vancomycin hameln 1 000 mg:

En injektionsflaska innehåller 1 000 mg vankomycinhydroklorid motsvarande 1 000 000 IE vankomycin.
När läkemedlet bereds med 20 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 50 mg/ml vankomycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Benvitt till ljusbeige pulver.
Pulvret bildar en klar lösning när det bereds.

Den beredda lösningen har ett pH-värde på 2,5–4,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Intravenös administrering

Vankomycin är indicerat i alla åldersgrupper för behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1):

- komplicerade hud- och mjukvävnadsinfektioner (cSSTI)
- skelett- och ledinfektioner
- samhällsförvärd pneumoni (CAP)
- sjukhusförvärd pneumoni (HAP), inklusive ventilatorassocierad pneumoni (VAP)
- infektiös endokardit.

Vankomycin är även indicerat i alla åldersgrupper för perioperativ antibakteriell profylax till patienter som löper hög risk att utveckla bakteriell endokardit när de genomgår större kirurgiska ingrepp.

Oral administrering

Vankomycin är indicerat i alla åldersgrupper för behandling av *Clostridioides difficile*-infektion (CDI) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vankomycin ska administreras i kombination med andra antibakteriella läkemedel om lämpligt.

Intravenös administrering

Startdosen ska baseras på den totala kroppsvikten. Efterföljande dosjusteringar ska baseras på serumkoncentrationen för att uppnå den terapeutiska målkoncentrationen. Njurfunktionen måste beaktas vid efterföljande doser och administreringsintervall.

Patienter från 12 år och äldre

Den rekommenderade dosen är 15 till 20 mg/kg kroppsvikt var 8:e till 12:e timme (får inte överstiga 2 g per dos).

Till allvarligt sjuka patienter kan en laddningsdos på 25–30 mg/kg kroppsvikt ges för att snabbt uppnå dalkoncentrationen av vankomycin i serum.

Spädbarn och barn i åldrarna från en månad till yngre än 12 år

Den rekommenderade dosen är 10 till 15 mg/kg kroppsvikt var 6:e timme (se avsnitt 4.4).

Fullgångna nyfödda (från födsel till 27 dagars ålder) och prematura nyfödda (från födsel till förväntat förlossningsdatum plus 27 dagar)

För att fastställa doseringsregimen för nyfödda ska rådgivning från en läkare med erfarenhet av behandling av nyfödda inhämtas. Ett möjligt sätt att dosera vankomycin till nyfödda illustreras i följande tabell (se avsnitt 4.4):

PMA (veckor)	Dos (mg/kg)	Administreringsintervall (tim.)
< 29	15	24
29–35	15	12
> 35	15	8

PMA: postmenstruell ålder [tiden som har förflutit mellan den sista menstruationens första dag och födseln (gestationsåldern) plus tiden som har förflutit efter födseln (den postnatale åldern)].

Perioperativ profylax av bakteriell endokardit i alla åldersgrupper

Den rekommenderade dosen är en startdos på 15 mg/kg före induktionen av anestesi. Beroende på operationens längd kan en andra dos vankomycin krävas.

Behandlingslängd

Föreslagen behandlingslängd visas i tabellen nedan. Under alla omständigheter ska behandlingslängden anpassas till infektionens typ och svårighetsgrad och till det individuella kliniska svaret.

Indikation	Behandlingslängd
Komplicerade hud- och mjukvävnadsinfektioner - Icke-nekrotiserande - Nekrotiserande	7 till 14 dagar 4 till 6 veckor*
Skelett- och ledinfektioner	4 till 6 veckor**
Samhällsförvärd pneumoni	7 till 14 dagar
Sjukhusförvärd pneumoni , inklusive ventilatorassocierad pneumoni	7 till 14 dagar
Infektiös endokardit	4 till 6 veckor***

* Fortsatt tills ytterligare debridering inte är nödvändig, patienten har förbättrats kliniskt och patienten har varit afebril i 48 till 72 timmar.

** Längre kurer av oral suppressionsbehandling med lämpliga antibiotika ska övervägas vid ledprotesinfektioner.

*** Längden på och behovet av kombinationsbehandling baseras på klafftyp och organism.

Särskilda populationer

Äldre

Lägre underhållsdoser kan krävas på grund av den åldersrelaterade nedsättningen av njurfunktionen.

Nedsatt njurfunktion

Hos vuxna och pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion ska man överväga en initial startdos följt av mätning av dalvärdet för vankomycin i serum snarare än en schemalagd doseringsregim, särskilt hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion och patienter som genomgår njurersättningsterapi (RRT) på grund av många olika faktorer som kan påverka sådana patienters vankomycinnivå.

Hos patienter med lindrig eller måttlig njursvikt får startdosen inte minskas. För patienter med svår njursvikt är det bättre att förlänga administreringsintervallet än att administrera lägre dagliga doser.

Lämpligt övervägande ska göras vid samtidig administrering av läkemedel som kan minska vankomycinclearance och/eller stärka dess biverkningar (se avsnitt 4.4).

Vankomycin dialyseras dåligt genom intermittent hemodialys. Användning av högflödesmembran och kontinuerlig njurersättningsterapi ökar emellertid vankomycinclearance och kräver i allmänhet ersättningsdosering (vanligtvis efter hemodialyssessionen vid intermittent hemodialys).

Vuxna

Dosjusteringar för vuxna patienter kan baseras på den uppskattade glomerulära filtrationshastigheten (eGFR) med följande formel:

Män: $[\text{vikt (kg)} \times [140 - \text{ålder (år)}]] / [72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}]$.

Kvinnor: 0,85 x värdet som beräknas med ovanstående formel.

Den vanliga startdosen för vuxna patienter är 15 till 20 mg/kg som kan administreras var 24:e timme till patienter med kreatininclearance mellan 20 och 49 ml/min. För patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 20 ml/min) och patienter som får njurersättningsterapi beror lämpligheten för efterföljande dosers tidpunkt och mängd till stor del på njurersättningsterapins modalitet och ska baseras på dalvärdet för vankomycin i serum och på den kvarvarande njurfunktionen (se avsnitt 4.4). Beroende på den kliniska situationen kan man överväga att vänta med nästa dos i avvaktan på resultatet av vankomycinkoncentrationer.

Den initiala laddningsdosen (25 till 30 mg/kg) ska inte minskas för kritiskt sjuka patienter med njurinsufficiens.

Pediatrik population

Dosjusteringar för pediatrika patienter från 1 år och äldre kan baseras på den uppskattade glomerulära filtrationshastigheten (eGFR) med den reviderade Schwartz-formeln:

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

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

För nyfödda och spädbarn under 1 år ska expertråd sökas eftersom den reviderade Schwartz-formeln inte är tillämplig på dem.

Vägledande doseringsrekommendationer för den pediatrika populationen visas i tabellen nedan som följer samma principer som för vuxna patienter.

GFR (ml/min/1,73 m²)	Intravenös dos	Frekvens
50–30	15 mg/kg	Var 12:e timme
29–10	15 mg/kg	Var 24:e timme
< 10	10–15 mg/kg	Upprepa dos baserat på nivåer*
Intermittent hemodialys		
Peritonealdialys		
Kontinuerlig njurersättningsterapi	15 mg/kg	Upprepa dos baserat på nivåer*

* Lämpligheten för efterföljande dosers tidpunkt och mängd beror till stor del på njurersättningsterapins modalitet och ska baseras på dalvärdet för vankomycin i serum som erhålls före doseringen och på den kvarvarande njurfunktionen. Beroende på den kliniska situationen kan man överväga att vänta med nästa dos i avvaktan på resultatet av vankomycinkoncentrationer.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med leverinsufficiens.

Graviditet

Avsevärt ökade doser kan krävas för att uppnå terapeutiska serumkoncentrationer hos gravida kvinnor (se avsnitt 4.6).

Fetmapatienter

För fetmapatienter ska startdosen anpassas individuellt till den totala kroppsvikten precis som till icke-fetmapatienter.

Oral administrering

Patienter från 12 år och äldre

Behandling av *Clostridioides difficile*-infektion (CDI):

Den rekommenderade vankomycindosen är 125 mg var 6:e timme i 10 dagar för en första episod av icke-svår CDI. Denna dos kan ökas till 500 mg var 6:e timme i 10 dagar vid svår eller komplicerad sjukdom.

Den maximala dagliga dosen ska inte överstiga 2 g.

För patienter med flera recidiv kan man överväga att behandla den aktuella episoden av CDI med 125 mg vankomycin fyra gånger dagligen i 10 dagar följt av antingen nedtrappning av dosen, d.v.s. gradvis minskning till 125 mg per dag, eller en pulsregim, d.v.s. 125–500 mg/dag varannan till var tredje dag i minst 3 veckor.

Nyfödda, spädbarn och barn under 12 år

Den rekommenderade vankomycindosen är 10 mg/kg oralt var 6:e timme i 10 dagar. Den maximala dagliga dosen ska inte överstiga 2 g.

Behandlingslängden med vankomycin kan behöva anpassas till enskilda patienters kliniska förlopp. Det antibakteriella läkemedlet som misstänks ha orsakat CDI ska sättas ut närhelst det är möjligt. Adekvat ersättning av vätska och elektrolyter ska säkerställas.

Övervakning av vankomycinkoncentrationer i serum

Frekvensen av terapeutisk läkemedelsövervakning måste individualiseras baserat på den kliniska situationen och svaret på behandlingen, från daglig provtagning som kan krävas för vissa hemodynamiskt instabila patienter till provtagning minst en gång i veckan för stabila patienter som uppvisar ett behandlingssvar. För patienter med normal njurfunktion ska serumkoncentrationen av vankomycin övervakas på den andra behandlingsdagen omedelbart före nästa dos.

För patienter som får intermittent hemodialys ska vankomycinkoncentrationer vanligtvis kontrolleras innan hemodialyssessionen påbörjas.

Efter oral administrering ska serumkoncentrationer av vankomycin hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom övervakas (se avsnitt 4.4).

Den terapeutiska dalnivån för vankomycin (minimivärdet) i blod ska normalt vara 10–20 mg/l, beroende på infektionsstället och patogenens känslighet. Ett dalvärde på 15–20 mg/l rekommenderas vanligtvis av kliniska laboratorier för att bättre täcka in patogener klassificerade som känsliga med $MIC \geq 1$ mg/l (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Modellbaserade metoder kan vara användbara för att förutsäga individuella dosbehov för att nå en adekvat AUC. Den modellbaserade metoden kan användas både för att beräkna den individuella startdosen och för dosjusteringar baserat på resultaten av den terapeutiska läkemedelsövervakningen (se avsnitt 5.1).

Administreringsätt

Intravenös administrering

Intravenöst vankomycin administreras vanligtvis som en intermittent infusion och doseringsrekommendationerna som ges i detta avsnitt för den intravenösa vägen motsvarar den typen av

administrering.

Vankomycin ska endast administreras som en långsam intravenös infusion under minst en timme eller med en högsta hastighet på 10 mg/min (beroende på vad som tar längst tid) och som är tillräckligt spädd (minst 100 ml per 500 mg eller minst 200 ml per 1 000 mg) (se avsnitt 4.4).

Patienter vars vätskeintag måste begränsas kan få en lösning på 500 mg/50 ml eller 1 000 mg/100 ml, även om risken för infusionsrelaterade biverkningar kan öka med dessa högre koncentrationer.

Information om beredningen av infusionsvätskan finns i avsnitt 6.6.

Kontinuerlig vankomycininfusion kan övervägas, t.ex. hos patienter med instabilt vankomycinclearance.

Oral administrering

Innehållet i injektionsflaskorna för parenteral administrering kan användas.

Innehållet i en injektionsflaska med Vancomycin hameln 500 mg kan beredas i 30 ml vatten, medan innehållet i en injektionsflaska med Vancomycin hameln 1 000 mg kan beredas i 30 eller 60 ml vatten och ges till patienten för att dricka (se även avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4).

Vankomycin ska inte administreras intramuskulärt på grund av risken för nekros på administreringsstället.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner är möjliga (se avsnitt 4.3 och 4.8). Vid överkänslighetsreaktioner måste behandlingen med vankomycin omedelbart sättas ut och adekvata akutåtgärder inledas.

För patienter som får vankomycin under en längre period eller samtidigt med andra läkemedel som kan orsaka neutropeni eller agranulocytos ska leukocytantalet övervakas med regelbundna intervall. Alla patienter som får vankomycin ska genomgå regelbundna hematologiska undersökningar, urinprover och lever- och njurfunktionsprover.

Vankomycin ska användas med försiktighet till patienter med allergiska reaktioner mot teikoplanin eftersom korsöverkänslighet, inklusive dödlig anafylaktisk chock, kan förekomma.

Spektrum av antibakteriell aktivitet

Vankomycin har ett spektrum av antibakteriell aktivitet som är begränsat till grampositiva organismer. Det är inte lämpligt att använda som enda läkemedel för att behandla vissa typer av infektioner, såvida inte patogenen redan är dokumenterad och känd för att vara känslig eller det finns en stark misstanke om att den eller de mest sannolika patogenerna skulle vara lämpliga att behandla med vankomycin. För rationell användning av vankomycin ska hänsyn tas till det bakteriella aktivitetspektrumet, säkerhetsprofilen och lämpligheten av antibakteriell standardbehandling för att behandla den enskilda patienten.

Ototoxicitet

Ototoxicitet, som kan vara övergående eller permanent (se avsnitt 4.8), har rapporterats hos döva patienter som har fått för höga intravenösa doser eller som får samtidig behandling med en annan ototoxisk aktiv substans, t.ex. en aminoglykosid. Behandling med vankomycin ska även undvikas av patienter med hörselnedsättning. Dövhet kan föregås av tinnitus. Erfarenhet av andra antibiotika tyder på att dövheten kan vara progressiv även om behandlingen sätts ut. För att minska risken för ototoxicitet ska blodnivåer kontrolleras regelbundet och det rekommenderas att hörselfunktionen testas regelbundet.

Äldre är särskilt känsliga för hörselskador. Övervakning av vestibulär och auditiv funktion ska utföras hos äldre under och efter behandlingen. Samtidig eller sekventiell användning av andra ototoxiska substanser ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Infusionsrelaterade reaktioner

Snabb bolusadministrering (d.v.s. under flera minuter) kan vara förknippad med kraftig hypotoni (inklusive chock och, i sällsynta fall, hjärtstopp), histaminliknande reaktioner och makulopapulösa eller erytematösa utslag ("reaktion på vankomycininfusion"). Vankomycin ska infunderas långsamt i en spädd lösning (2,5 till 5,0 mg/ml) med en hastighet som inte överstiger 10 mg/min och under en period på minst 60 minuter för att undvika reaktioner relaterade till snabb infusion. Om infusionen stoppas upphör vanligtvis dessa reaktioner snabbt.

Frekvensen av infusionsrelaterade reaktioner (hypotoni, rodnad, erytem, urtikaria och klåda) ökar vid samtidig administrering av anestetika (se avsnitt 4.5). Detta kan lindras genom att vankomycin administreras genom infusion under minst 60 minuter före induktion av anestesi.

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)

Allvarliga kutana biverkningar, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) samt akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), som kan vara livshotande eller ha dödlig utgång, har rapporterats i samband med vankomycinbehandling (se avsnitt 4.8). Majoriteten av dessa reaktioner inträffade inom några dagar och upp till åtta veckor efter påbörjad behandling med vankomycin.

Vid tidpunkten för förskrivning ska patienterna informeras om tecknen och symtomen och övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppträder ska vankomycin sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas. Om patienten har fått en allvarlig kutan biverkning vid användning av vankomycin får vankomycin aldrig sättas in igen.

Reaktioner relaterade till administreringsstället

Smärta och tromboflebit kan uppstå hos många patienter som får vankomycin intravenöst och dessa biverkningar är ibland svåra. Frekvensen och svårighetsgraden av tromboflebit kan minimeras genom att administrera läkemedlet långsamt som en spädd lösning (se avsnitt 4.2) och genom att regelbundet byta infusionsställe.

Vankomycins effekt och säkerhet har inte fastställts för intratekal, intralumbar och intraventrikulär administreringsväg.

Nefrotoxicitet

Vankomycin ska användas med försiktighet till patienter med njurinsufficiens, inklusive anuri, eftersom risken för toxiska effekter är mycket högre vid långvarigt höga blodkoncentrationer. Risken för toxicitet ökar med höga blodkoncentrationer och långvarig behandling.

Regelbunden övervakning av vankomycinkoncentrationerna i blod är indicerad vid högdosbehandling och långvarig behandling, särskilt för patienter med nedsatt njurfunktion eller nedsatt hörsel, samt vid samtidig behandling med nefrotoxiska eller ototoxiska läkemedel (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Ögonsjukdomar

Vankomycin är inte godkänt för intrakameral eller intravitreal användning, inklusive endoftalmitprofylax. Hemorragisk ocklusiv retinal vaskulit (HORV), inklusive permanent synförlust, har observerats i enskilda fall efter intrakameral eller intravitreal användning av vankomycin under eller efter kataraktkirurgi.

Pediatrisk population

De nuvarande rekommendationerna för intravenös dosering för den pediatrika populationen, särskilt för barn under 12 år, kan leda till subterapeutiska vankomycinkoncentrationer i ett stort antal barn. Säkerheten vid ökad vankomycindosering har emellertid inte utvärderats ordentligt och högre doser än 60 mg/kg/dag kan i allmänhet inte rekommenderas.

Vankomycin ska användas med särskild försiktighet till prematura nyfödda och unga spädbarn med anledning av deras ofullständigt utvecklade njurfunktion och risken för ökad vankomycinkoncentration i serum. Vankomycinkoncentrationen i blodet ska därför övervakas noggrant hos dessa barn. Samtidig administrering av vankomycin och anestetika har förknippats med erytem och histaminliknande rodnad hos barn. På liknande sätt är samtidig användning med nefrotoxiska medel, t.ex. aminoglykosidantibiotika, NSAID (t.ex. ibuprofen för förslutning av öppetstående ductus arteriosus) eller amfotericin B, förknippad med en ökad risk för nefrotoxicitet (se avsnitt 4.5). Därför är frekventare övervakning av vankomycinkoncentrationerna i serum och njurfunktionen indicerad.

Användning hos äldre

Den glomerulära filtrationens naturliga minskning med stigande ålder kan leda till förhöjd vankomycinkoncentration i serum om dosen inte justeras (se avsnitt 4.2).

Läkemedelsinteraktioner med anestetika

Anestesiinducerad myokarddepression kan förstärkas av vankomycin. Under anestesi måste dosen vara väl spädd och administreras långsamt med noggrann hjärtövervakning. Positionsändringar bör skjutas upp tills infusionen är slutförd för att möjliggöra postural justering (se avsnitt 4.5).

Pseudomembranös enterokolit

Vid svår ihållande diarré måste risken för pseudomembranös enterokolit, som kan vara livshotande, beaktas (se avsnitt 4.8). Läkemedel mot diarré får inte ges.

Superinfektion

Långvarig användning av vankomycin kan leda till överväxt av icke-känsliga organismer. Noggrann övervakning av patienten är nödvändig. Om superinfektion uppstår under behandlingen ska lämpliga åtgärder vidtas.

Oral administrering

Intravenös administrering av vankomycin är inte effektivt för att behandla *Clostridioides difficile*-infektion. Vankomycin ska administreras oralt för denna indikation.

Testning av *Clostridioides difficile*-kolonisering eller -toxin rekommenderas inte för barn yngre än 1 år på grund av den höga graden av asymtomatisk kolonisering, såvida inte svår diarré förekommer hos spädbarn med riskfaktorer för förträngning såsom Hirschsprungs sjukdom, opererad analatresi eller andra svåra motilitetsstörningar. Alternativa orsaker ska alltid sökas och *Clostridioides difficile*-enterokolit bevisas.

Potential för systemisk absorption

Absorptionen kan förstärkas hos patienter med inflammatorisk sjukdom i tarmslemhinnan eller med *Clostridioides difficile*-inducerad pseudomembranös kolit. Dessa patienter kan löpa risk för att få biverkningar, särskilt om samtidig njurfunktionsnedsättning föreligger. Ju mer nedsatt njurfunktion, desto större risk för att få de biverkningar som är förknippade med parenteral administrering av vankomycin.

Vankomycinkoncentrationen i serum för patienter med inflammatorisk sjukdom i tarmslemhinnan ska övervakas.

Nefrotoxicitet

Regelbunden övervakning av njurfunktionen ska utföras vid behandling av patienter med underliggande nedsatt njurfunktion eller patienter som får samtidig behandling med en aminoglykosid eller andra nefrotoxiska läkemedel.

Ototoxicitet

Regelbundna tester av hörselns funktion kan vara användbart för att minimera risken för ototoxicitet hos patienter med en underliggande hörselnedsättning eller som får samtidig behandling med ett ototoxiskt läkemedel, t.ex. en aminoglykosid.

Läkemedelsinteraktioner med motilitetshämmande läkemedel och protonpumpshämmare

Motilitetshämmande läkemedel ska undvikas och användning av protonpumpshämmare ska omprövas.

Utveckling av läkemedelsresistenta bakterier

Oral vankomycinanvändning ökar risken för vankomycinresistenta *Enterococci*-populationer i magtarmkanalen. Därför är rekommendationen att oralt vankomycin används sparsamt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra potentiellt nefrotoxiska eller ototoxiska läkemedel

Samtidig eller sekventiell systemisk eller lokal användning av andra potentiellt ototoxiska eller nefrotoxiska läkemedel, t.ex. amfotericin B, aminoglykosider, bacitracin, polymyxin B, kolistin, viomycin, cisplatin, loopdiuretika, piperacillin/tazobaktam och NSAID, kan öka vankomycins toxicitet. Om dessa läkemedel behöver ges ska de användas med försiktighet och med lämplig övervakning (se avsnitt 4.4).

Anestetika

Samtidig administrering av vankomycin och anestetika har förknippats med erytem, histaminliknande rodnad och anafylaktoida reaktioner (se avsnitt 4.4).

Det har förekommit rapporter om att frekvensen av infusionsrelaterade händelser ökar med samtidig administrering av anestetika. Infusionsrelaterade händelser kan minska om vankomycin administreras som en infusion i 60 minuter före anesthesiinduktion. Vid administrering under anesthesi måste doserna vara väl spädda till högst 5 mg/ml och administreras långsamt med noggrann hjärtövervakning. Positionsändringar bör skjutas upp tills infusionen är slutförd för att möjliggöra postural justering (se avsnitt 4.4).

Muskelavslappnande läkemedel

Om vankomycin administreras under eller direkt efter operationen kan effekten (neuromuskulär blockad) av muskelavslappnande läkemedel (t.ex. succinylkolin) som används samtidigt förstärkas och förlängas.

Läkemedel som hämmar tarmmotilitet och protonpumpshämmare

Oral administrering Överväganden om utsättande av protonpumpshämmare och motilitetshämmande läkemedel ska göras enligt lokala riktlinjer för *Clostridioides difficile*-infektion.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Teratologistudier har utförts vid 5 gånger dosen till människa på råttor och 3 gånger dosen till människa på kaniner och har inte visat några tecken på skada på fostret på grund av vankomycin. I en kontrollerad

klinisk studie utvärderades möjliga ototoxiska och nefrotoxiska effekter av vankomycinhydroklorid på spädbarn när läkemedlet administrerades till gravida kvinnor för svåra stafylokockinfektioner som en komplikation av intravenöst läkemedelsmissbruk. Vankomycinhydroklorid fanns i navelsträngsblod. Ingen sensorineural hörselnedsättning eller nefrotoxicitet i samband med vankomycin observerades. Ett spädbarn vars moder fick vankomycin under den tredje trimestern upplevde konduktiv hörselnedsättning som inte hade samband med vankomycin. Eftersom vankomycin endast administrerades under den andra och tredje trimestern är det inte känt om vankomycin orsakar fosterskada.

Därför ska vankomycin endast ges under graviditet om det är absolut nödvändigt och nivåer i blodet ska övervakas noggrant för att minimera risken för fosterskada. Det har dock rapporterats att gravida patienter kan kräva avsevärt ökade doser av vankomycin för att uppnå terapeutiska serumkoncentrationer.

Amning

Vankomycin utsöndras i bröstmjölk och absorberas dåligt oralt, så systemiska biverkningar hos ammade spädbarn förväntas inte. Vankomycin ska ges med försiktighet till ammande mödrar på grund av potentiella förändringar av florans i magtarmkanalen och diarré hos spädbarnet. Spädbarn ska observeras med avseende på möjlig diarré.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudie (på män eller kvinnor) är tillgänglig för vankomycin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vankomycin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är flebit, pseudoallergiska reaktioner och rodnad på överkroppen ("reaktion på vankomycininfusion") i samband med alltför snabb intravenös infusion av vankomycin.

Absorptionen av vankomycin från magtarmkanalen är försumbar. Vid allvarlig inflammation i tarmslemhinnan, särskilt i kombination med njurinsufficiens, kan biverkningar emellertid uppträda om vankomycin administreras parenteralt.

Allvarliga kutana biverkningar, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) samt akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med vankomycinbehandling (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna anges inom varje frekvensgrupp i fallande svårighetsgrad.

Biverkningarna nedan definieras med hjälp av följande MedDRA-databas om klassificering av organsystem:

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	
Frekvens	Biverkning

Blodet och lymfsystemet:	
Sällsynta	Reversibel neutropeni, agranulocytos, eosinofili, trombocytopeni, pancytopeni
Immunsystemet:	
Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska reaktioner
Öron och balansorgan:	
Mindre vanliga	Övergående eller permanent hörselnedsättning
Sällsynta	Vertigo, tinnitus, yrsel
Hjärtat:	
Mycket sällsynta	Hjärtstopp
Blodkärl:	
Vanliga	Sänkning av blodtryck
Sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:	
Vanliga	Dyspné, stridor
Magtarmkanalen:	
Sällsynta	Illamående
Mycket sällsynta	Pseudomembranös enterokolit
Ingen känd frekvens	Kräkningar, diarré
Hud och subkutan vävnad:	
Vanliga	Rodnad på överkroppen ("reaktion på vankomycininfusion"), exantem och slemhinneinflammation, klåda, urtikaria
Mycket sällsynta	Exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), linjär IgA bullös dermatos
Ingen känd frekvens	Eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Njurar och urinvägar:	
Vanliga	Njurinsufficiens som främst manifesteras av ökat serumkreatinin och serumurea
Sällsynta	Interstitiell nefrit, akut njursvikt
Ingen känd frekvens	Akut tubulär nekros
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	

Vanliga	Flebit, rodnad på överkroppen och i ansiktet
Sällsynta	Läkemedelsfeber, frossa, smärta och muskelspasmer i bröst- och ryggmusklerna

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reversibel neutropeni börjar vanligtvis en vecka eller längre efter påbörjad intravenös behandling eller efter en total dos på mer än 25 g.

Under eller kort efter snabb infusion kan anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, inklusive väsande andning, förekomma. Reaktionerna avtar när administreringen avbryts, vanligtvis mellan 20 minuter och 2 timmar. Vankomycin ska infunderas långsamt (se avsnitt 4.2 och 4.4). Nekros kan uppstå efter intramuskulär injektion (se avsnitt 4.3).

Tinnitus, som möjligen föregår uppkomsten av dövhet, ska ses som en indikation för att sätta ut behandlingen.

Ototoxicitet har primärt rapporterats hos patienter som har fått höga doser, hos patienter som samtidigt har behandlats med andra ototoxiska läkemedel, t.ex. aminoglykosid, eller hos patienter med redan befintlig försämring av njurfunktionen eller hörseln.

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen är i allmänhet konsekvent bland barn och vuxna patienter. Nefrotoxicitet har beskrivits hos barn, vanligtvis i samband med andra nefrotoxiska läkemedel såsom aminoglykosider.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Stödande vård rekommenderas med underhåll av glomerulär filtration. Vankomycin avlägsnas dåligt från blodet genom hemodialys eller peritonealdialys. Hemoperfusion med Amberlite resin XAD-4 har rapporterats ha begränsad nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

antibakteriella medel för systemiskt bruk, antibakteriella glykopeptider, ATC-kod: J01 XA01, för intravenös användning.

antidiarroika, intestinala antiinflammatoriska och antiinfektiva medel, antibiotika, ATC-kod: A07 AA09, för oral användning.

Verkningsmekanism

Vankomycin är ett tricykliskt glykopeptidantibiotikum som hämmar syntesen av känsliga bakteriers cellvägg genom att med hög affinitet binda till D-alanyl-D-alanin-änden på cellväggens prekursorer. Läkemedlet har långsam baktericid effekt för prolifererande mikroorganismer. Dessutom försämrar det bakteriecellmembranets permeabilitet och RNA-syntesen.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Vankomycin uppvisar koncentrationsoberoende aktivitet med arean under koncentrationskurvan (AUC) dividerat med den minsta hämmande koncentration (MIC) för målorganismen som den primära prediktiva parametern för effekt. Baserat på *in vitro*-data, djurdata och begränsade humandata har ett AUC/MIC-förhållande på 400 fastställts som ett PK/PD-mål för att uppnå klinisk effekt med vankomycin. För att uppnå detta mål när MIC är $\geq 1,0$ mg/l krävs dosering i det övre intervallet och höga dalkoncentrationer i serum (15–20 mg/l) (se avsnitt 4.2).

Resistensmekanism

Förvärvad resistens mot glykopeptider är vanligast i enterokocker och baseras på förvärv av olika van-genkomplex som modifierar D-alanyl-D-alanin-målet till D-alanyl-D-laktat eller D-alanyl-D-serin som binder vankomycin dåligt. I vissa länder observeras allt fler fall av resistens, särskilt i enterokocker. Multiresistenta stammar av *Enterococcus faecium* är särskilt alarmerande.

Van-gener har i sällsynta fall påträffats i *Staphylococcus aureus* där förändringar av cellväggsstrukturen resulterar i ”intermediär” känslighet som oftast är heterogen. Även meticillinresistenta *Staphylococcus*-stammar (MRSA) med minskad känslighet för vankomycin har rapporterats. Den minskade känsligheten eller resistensen mot vankomycin i *Staphylococcus* är inte väl utredd. Flera genetiska element och multipla mutationer krävs.

Det finns ingen korsresistens mellan vankomycin och andra klasser av antibiotika. Korsresistens med andra glykopeptidantibiotika, t.ex. teikoplanin, förekommer. Sekundär utveckling av resistens under behandling är sällsynt.

Synergi

Kombinationen av vankomycin och ett aminoglykosidantibiotikum har en synergistisk effekt mot många stammar av *Staphylococcus aureus*, grupp D-streptokocker som inte är enterokocker, enterokocker och streptokocker i *Viridans*-gruppen. Kombinationen av vankomycin med en cefalosporin har en synergistisk effekt mot vissa oxacillinresistenta *Staphylococcus epidermidis*-stammar och kombinationen av vankomycin och rifampicin har en synergistisk effekt mot *Staphylococcus epidermidis* och en partiell synergistisk effekt mot vissa *Staphylococcus aureus*-stammar. Föregående synergitet är användbart eftersom vankomycin i kombination med en cefalosporin även kan ha en antagonistisk effekt mot vissa *Staphylococcus epidermidis*-stammar och i kombination med rifampicin ha det mot vissa *Staphylococcus aureus*-stammar.

Prover för bakterieodlingar ska tas för att isolera och identifiera organismerna med orsakssamband och bestämma deras känslighet för vankomycin.

Brytpunkter för känslighetstestning

Vankomycin är aktivt mot grampositiva bakterier, t.ex. stafylokocker, streptokocker, enterokocker, pneumokocker och klostridier. Gramnegativa bakterier är resistenta.

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov ska expertråd inhämtas om den lokala förekomsten av resistens är sådan att läkemedlets användbarhet för åtminstone vissa typer av infektioner är tveksam. Denna information ger endast ungefärlig vägledning om chansen för att mikroorganismer är känsliga för vankomycin.

Tolkningskriterier för minsta hämmande koncentration (MIC) för känslighetstestning har fastställts av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) för vankomycin och är angivna här:

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

Normalt känsliga arter
Grampositiva arter <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Meticillinresistent <i>Staphylococcus aureus</i> Koagulasnegativa stafylokocker <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
Anaeroba arter <i>Clostridium</i> spp. förutom <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Arter där förvärvad resistens kan utgöra ett problem
<i>Enterococcus faecium</i>
Naturligt resistenta arter
Alla gramnegativa bakterier Grampositiva anaeroba arter <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , <i>Heterofermentative Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc</i> spp <i>Pediococcus</i> spp.
Anaeroba arter <i>Clostridium innocuum</i>
Uppkomsten av resistens mot vankomycin skiljer sig mellan olika sjukhus och ett lokalt mikrobiologiskt laboratorium ska därför kontaktas för relevant lokal information.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vankomycin administreras intravenöst för att behandla systemiska infektioner.

För patienter med normal njurfunktion ger intravenös infusion av flera doser på 1 000 mg vankomycin (15 mg/kg) under 60 minuter ungefärliga genomsnittliga plasmakoncentrationer på 50–60 mg/l, 20–25 mg/l och 5–10 mg/l omedelbart och 2 timmar respektive 11 timmar efter avslutad infusion. De erhållna plasmanivåerna efter flera doser liknar dem som uppnås efter en enstaka dos.

Vankomycin absorberas vanligtvis inte i blodet efter oral administrering. Absorption kan dock inträffa efter oral administrering hos patienter med (pseudomembranös) kolit. Detta kan leda till ansamling av vankomycin hos patienter med samexisterande njurfunktionsnedsättning.

Distribution

Distributionsvolymen är cirka 60 l/1,73 m² kroppsyta. Vid vankomycinkoncentrationer i serum på 10 mg/l till 100 mg/l är läkemedlets bindning till plasmaproteiner cirka 30–55 % mätt genom ultrafiltrering.

Vankomycin diffunderar lätt över placentan och distribueras till navelsträngsblodet. I icke-inflammerade hjärnhinnor passerar vankomycin blod-hjärnbarriären endast i liten utsträckning.

Metabolism

Metabolismen av läkemedlet är mycket liten. Efter parenteral administrering utsöndras läkemedlet nästan fullständigt som mikrobiologiskt aktiv substans (cirka 75–90 % inom 24 timmar) genom glomerulär filtration via njurarna.

Eliminering

Vankomycins elimineringshalveringstid är 4 till 6 timmar hos vuxna patienter med normal njurfunktion och 2,2–3 timmar hos barn. Plasmaclearance är cirka 0,058 l/kg/tim och njureclearance är cirka 0,048 l/kg/tim. Under de första 24 timmarna utsöndras cirka 80 % av en administrerad vankomycindos i urinen genom glomerulär filtration. Nedsatt njurfunktion fördröjer utsöndringen av vankomycin. Hos anuriska patienter är den genomsnittliga halveringstiden 7,5 dagar. På grund av ototoxiciteten av vankomycinbehandling är adjuvant övervakning av plasmakoncentrationer indicerad i sådana fall.

Gallutsöndringen är obetydlig (mindre än 5 % av en dos).

Vankomycin elimineras inte effektivt genom hemodialys eller peritonealdialys. Det har förekommit rapporter om en ökning av vankomycinclearance med hemoperfusion och hemofiltration.

Efter oral administrering återfinns endast en bråkdel av den administrerade dosen i urinen. Däremot finns höga koncentrationer av vankomycin i feces (> 3 100 mg/kg med doser på 2 g/dag).

Linjäritet/icke-linjäritet

Vankomycinkoncentrationen ökar i allmänhet proportionellt med ökande dos. Plasmakoncentrationer vid administrering av flera doser liknar dem som uppnås efter administrering av en enstaka dos.

Egenskaper i särskilda grupper

Nedsatt njurfunktion

Vankomycin elimineras främst genom glomerulär filtration. För patienter med nedsatt njurfunktion är vankomycins terminala elimineringshalveringstid förlängd och total kroppsclearance är minskad. Därefter ska den optimala dosen beräknas enligt doseringsrekommendationerna i avsnitt 4.2, Dosering och administreringssätt.

Nedsatt leverfunktion

Vankomycins farmakokinetik förändras inte hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Gravida kvinnor

Avsevärt ökade doser kan krävas för att uppnå terapeutiska serumkoncentrationer hos gravida kvinnor.

Överviktiga patienter

Distributionen av vankomycin kan vara annorlunda för överviktiga patienter på grund av ökad distributionsvolym, njureclearance och möjliga förändringar av plasmaproteinbindningen. I dessa underpopulationer har vankomycinkoncentrationer i serum konstaterats vara högre än förväntat hos friska vuxna män (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Vankomycins farmakokinetik har uppvisat stor variation mellan individer hos prematura och fullgångna nyfödda. Hos nyfödda varierar vankomycins distributionsvolym efter intravenös administrering mellan 0,38 och 0,97 l/kg, vilket liknar vuxnas värden, medan clearance varierar mellan 0,63 och 1,4 ml/kg/min. Halveringstiden varierar mellan 3,5 och 10 timmar och är längre än för vuxna, vilket återspeglar de vanligtvis lägre värdena för clearance hos nyfödda.

Hos spädbarn och äldre barn varierar distributionsvolymen mellan 0,26 och 1,05 l/kg medan clearance varierar mellan 0,33 och 1,87 ml/kg/min.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även om inga långtidsstudier på djur har utförts för att utvärdera karcinogenicitetspotential, påvisades ingen mutagen potential av vankomycin i standardmässiga laborietester. Inga definitiva fertilitetsstudier har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Vankomycinlösningar har ett lågt pH-värde (2,5–4,5) som kan leda till kemisk eller fysikalisk instabilitet om läkemedlet blandas med andra substanser. Blandning med alkaliska lösningar ska undvikas.

Blandningar av vankomycin och beta-laktamantibiotika har visat sig vara fysikaliskt inkompatibla. Sannolikheten för fällningar ökar med högre koncentrationer av vankomycin. Det rekommenderas att intravenösa infarter spolas ordentligt mellan administreringar av dessa antibiotika. Det rekommenderas även att späda lösningar av vankomycin till högst 5 mg/ml.

Detta läkemedel får inte blandas med andra infusionsvätskor förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Intravenös administrering

Beredd lösning:

Efter beredning har koncentratets kemiska och fysikaliska stabilitet påvisats i upp till 24 timmar vid 25 °C eller upp till 96 timmar i kylskåp (2–8 °C).

Spädd lösning:

Efter ytterligare späddning har lösningens kemiska och fysikaliska stabilitet påvisats i upp till 24 timmar vid 25 °C eller upp till 96 timmar i kylskåp vid 2–8 °C för koncentrationsintervallet på 5 mg/ml till 10 mg/ml.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning och förvaringen får

vanligtvis inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte beredning/spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Oral administrering

Beredda lösningar för oral administrering kan förvaras i kylskåp (2–8 °C) i 96 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Beredda och spädda lösningar

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vancomycin hameln 500 mg och 1 000 mg:

Färglös injektionsflaska av typ I-glas med en gummipropp av bromobutyl och förslutning av aluminium med violett avtagbart lock av plast för styrkan 500 mg och grönt avtagbart lock av plast för styrkan 1 000 mg.

Förpackningsstorlekar: 1, 5, 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av lösningen

Tillsätt 10 ml vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan med 500 mg eller 20 ml vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan med 1 000 mg vid tiden för användning. Injektionsflaskor som bereds på detta sätt ger en lösning på 50 mg/ml. Vid beredning i vatten bildas en klar lösning.

YTTERLIGARE SPÄDNING KRÄVS. Läs anvisningarna nedan.

Beredning av den spädda lösningen för infusion

Beredda lösningar innehållande 50 mg/ml av vankomycin ska spädas ytterligare beroende på administrerings sätt. Följande lösningar är lämpliga spädningsvätskor för beredning av en infusionsvätska, lösning:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning
- glukos 50 mg/ml (5 %) lösning
- Ringer-laktat för lösning
- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning och glukos 50 mg/ml (5 %) lösning
- natriumklorid 3 mg/ml (0,3 %) lösning och glukos 33 mg/ml (3,3 %) lösning
- Ringer-laktat för lösning och glukos 50 mg/ml (5 %) lösning.

Intermittent infusion är det föredragna administrerings sättet.

Beredda lösningar innehållande 500 mg vankomycin måste spädas med minst 100 ml spädningsvätska.

Beredda lösningar innehållande 1 000 mg vankomycin måste spädas med minst 200 ml spädningsvätska.

Den önskade dosen ska ges genom intravenös infusion under en period på minst 60 minuter. Om dosen administreras under en kortare tidsperiod eller vid högre koncentrationer föreligger en risk för att inducera uttalad hypotoni utöver tromboflebit. Snabb administrering kan även ge upphov till rodnad och övergående utslag över halsen och axlarna.

Kontinuerlig infusion (ska endast användas om intermittent infusion inte är möjlig).

1–2 g vankomycin kan tillsättas i en tillräckligt stor volym av ovanstående lämpliga spädningsvätskor för att möjliggöra att den önskade dagliga dosen administreras långsamt genom intravenöst dropp under 24 timmar.

De parenterala läkemedlen ska inspekteras visuellt med avseende på förekomsten av partiklar och missfärgning när lösning eller behållare medger det före administrering. Endast klar och färglös lösning som är fri från partiklar får användas.

Beredning av oral lösning

Innehållet i injektionsflaskorna för parenteral administrering kan användas.

Innehållet i en injektionsflaska med Vancomycin hameln 500 mg kan beredas i 30 ml vatten, medan innehållet i en injektionsflaska med Vancomycin hameln 1 000 mg kan beredas i 30 eller 60 ml vatten och ges till patienten för att dricka.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vancomycin hameln 500 mg: 42179
Vancomycin hameln 1000 mg: 42181

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.09.2024