

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vancomycin Bioglan 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Vancomycin Bioglan 1000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

500 mg

Yksi injektiopullo sisältää 500 mg vankomysiinihydrokloridia, joka vastaa 500 000 IU:ta vankomysiiniä. Saatu infuusiokonsentraatti liuosta varten, kun se liuotetaan 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, sisältää 50 mg/ml vankomysiinihydrokloridia.

1000 mg

Yksi injektiopullo sisältää 1 000 mg vankomysiinihydrokloridia, joka vastaa 1 000 000 IU:ta vankomysiiniä. Saatu infuusiokonsentraatti liuosta varten, kun se liuotetaan 20 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, sisältää 50 mg/ml vankomysiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten.

Kuiva-aine on valkoista tai vaaleaa.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen pH 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 hengityslaitehoitoon liittyvä keuhkokuume (VAP)
- endokardiitti

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

Suosittelun 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:

Suosittelun 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 (syntymän jälkeinen ikä)].

Hoidon kesto

Suosittelu hoidon kesto on esitetty alla olevassa taulukossa. Hoidon kesto on joka tapauksessa räätälöitävä infektion tyyppiin 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 kuumeeton 48–72 tunnin ajan

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

*** Yhdistelmähoito kesto ja tarve perustuu läpän tyyppiin ja organismiin

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Pienemmät ylläpitoannokset voivat olla tarpeen ikään liittyvän munuaisten vajaatoiminnan vuoksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Monien vankomysiinitasoihin mahdollisesti vaikuttavien tekijöiden vuoksi munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuisille ja pediatrialle 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. Potilaille, 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 jaksottaisessa hemodialysissa. High flux -kalvojen ja jatkuvan munuaiskorvaushoidon (CRRT) käyttäminen kuitenkin suurentaa vankomysiinin puhdistumaa, ja

korvausannos on yleensä tarpeen (yleensä hemodialyysin jälkeen, kun kyseessä on jaksottainen 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 pediatrisilla potilailla voi perustua arvioituun glomerulussuodosnopeuteen (eGFR), joka on laskettu tarkistetulla Schwartzin kaavalla:

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

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

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

Suuntaa antavat annossuositukset pediatrisille 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*
Jaksottainen 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 potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta.

Raskaus

Terapeuttisten seerumin lääkainepitoisuuksien 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.

Seerumin vankomysiiniipitoisuuksien seuranta

Terapeuttisen lääkeseurannan (TDM) toistumistiheys on yksilöitävä 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 vankomysiiniipitoisuus on tarkistettava toisena hoitopäivänä välittömästi ennen seuraavaa annosta. Potilailla, jotka saavat jaksottaista hemodialyysihoitoa, vankomysiiniipitoisuudet tulisi yleensä tarkistaa ennen hemodialyysin aloittamista. Suun kautta antamisen jälkeen seerumin vankomysiiniipitoisuuksia tulisi seurata potilailla, joilla on tulehduksellisia suolistosairauksia (ks. kohta 4.4).

Veren pienimpien terapeuttisten vankomysiiniipitoisuuksien (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 TDM-tuloksiin (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Laskimonsisäinen anto

Laskimonsisäistä vankomysiiniä annetaan yleensä jaksottaisena 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 (kumpi tahansa kestää pidempään), jota on laimennettu riittävästi (vähintään 100 mg/500 ml tai vähintään 200 mg/1 000 ml) (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 infuusion liittyvien haittavaikutusten riskiä.

Katso tiedot liuoksen valmistamisesta kohdasta 6.6.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vankomysiiniä ei tule antaa lihakseen antopaikan nekroosiriskin vuoksi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

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 veriarvot, 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 tietyntyyppisten 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 väliaikaista 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 seurantaa 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.

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-infuusioireaktio). Vankomysiini on infusoitava hitaasti laimennettuna liuksena (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

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

Potilaille pitää kertoa lääkkeen määräämisen yhteydessä ihoreaktioiden oireet ja löydökset, ja potilasta 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, vankomysiinihoito 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. kohta 4.2 ja 4.5).

Pediatriset potilaat Nykyiset suonensisäistä annostusta koskevat suositukset lapsiväestölle, erityisesti alle 12-vuotiaille lapsille, voivat johtaa subterapeuttisiin vankomysiinipitoisuuksiin huomattavalla määrällä lapsia. Suuremman vankomysiiniannoksen turvallisuutta ei ole kuitenkaan arvioitu kunnolla, eikä yli 60 mg/kg/vrk annoksia voida yleisesti suositella.

Vankomysiiniä tulee käyttää erityisen varovasti keskosilla ja nuorilla imeväisillä heidän munuaistensa kypsymättömyyden ja seerumin vankomysiinipitoisuuden mahdollisen nousun vuoksi. Vankomysiinipitoisuutta veressä on siksi seurattava huolellisesti näillä lapsilla. Vankomysiinin ja anestesia-aineiden samanaikainen anto on yhdistetty eryteemaan ja histamiinin kaltaiseen punoitukseen lapsilla. Samoin samanaikainen käyttö munuaistoksisten aineiden, kuten aminoglykosidiantibioottien, tulehduskipulääkkeiden (esim. ibuprofeeni valtimotiehyen sulkemiseen) tai amfoterisiini B:n kanssa liittyy lisääntyneeseen munuaistoksisuuden riskiin (ks. kohta 4.5) ja siksi vankomysiinin seerumipitoisuuksien tiheämpään seurantaan. Munuaisten toiminta on indikoitu.

Käyttö vanhuksilla

Munakerästen suodatuksen luonnollinen väheneminen iän myötä voi johtaa kohonneisiin seerumivankomysiinipitoisuuksiin, jos annosta ei säädetä (ks. kohta 4.2).

Lääkkeiden yhteisvaikutukset anestesia-aineiden kanssa

Vankomysiini voi tehostaa anestesian aiheuttamaa sydänlihaksen lamaa. Anestesian aikana annokset on laimennettava hyvin ja annettava hitaasti sydämen tiivistä seurannassa. Asennon vaihtamista tulee lykätä, kunnes infuusio on suoritettu loppuun, jotta asento voidaan säätää (ks. kohta 4.5).

Pseudomembranoottinen enterokoliitti

Vaikean jatkuvan ripulin yhteydessä on otettava huomioon pseudomembranoottisen enterokoliitin mahdollisuus, joka saattaa olla hengenvaarallinen (ks. kohta 4.8). Ripulilääkkeitä ei saa antaa.

Superinfektio

Vankomysiinin pitkäaikainen käyttö voi johtaa ei-herkkien organismien liikakasvuun. Potilaan huolellinen tarkkailu on välttämätöntä. Jos superinfektio ilmenee hoidon aikana, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

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 (Haemorrhagic Occlusive Retinal Vasculitis, HORV).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Anestesia-aineet

On esiintynyt raportteja siitä, että haittavaikutusten (kuten hypotensio, ihon punoitus, eryteema, urtikaria ja kutina) mahdollisuus kasvaa, kun vankomysiiniä annetaan samanaikaisesti anestesia-aineiden kanssa. Näiden haittavaikutusten välttämiseksi vankomysiini tulee antaa vähintään 60 minuuttia ennen anestesian induktiota. (ks. kohta 4.4)

Muut mahdollisesti nefrotoksiset tai ototoksiset lääkevalmisteet

Muiden mahdollisesti neurotoksisten tai nefrotoksisten lääkkeiden, kuten gentamysiinin, amfoterisiini B:n, streptomysiinin, neomysiinin, kanamysiinin, amikasiinin, tobramysiinin, basitrasiniin, polymyksiini B:n, piperasiliinin/tatobaktaamin, kolisitiinin, viomysiinin tai sisplatiinin samanaikainen, peräkkäinen systeeminen tai paikallinen anto voi lisätä ototoksisuutta tai nefrotoksisuutta (ks. kohta 4.4) ja vaatii siksi huolellisesta seuranta. Katso kohdasta 4.2 annoksen säätö käytettäessä samanaikaisesti aminoglykosidien kanssa (ks. kohta 4.4).

Liharelaksantit

Neuromuskulaarisen salpauksen mahdollisuus kasvaa, kun vankomysiiniä annetaan samanaikaisesti neuromuskulaaristen salpaajien kanssa.

Oraaliset antikoagulantit

Vankomysiinin ja varfariinin samanaikainen anto voi lisätä näiden antikoagulanttien vaikutuksia. Antibiootteja saavilla potilailla on raportoitu lukuisia tapauksia, joissa oraalisten antikoagulanttien aktiivisuus on lisääntynyt. Potilaan tarttuva tai tulehdustausta, ikä ja yleinen tila näyttävät olevan riskitekijöitä. Näissä olosuhteissa näyttää vaikealta erottaa infektiopatologia ja sen hoito INR-epätasapainon esiintyessä. On suositeltavaa, että INR-arvoa seurataan usein vankomysiinin ja oraalisten antikoagulanttien samanaikaisen annon aikana ja nopeasti sen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tarkkoja tietoja vankomysiinin raskausaikaisesta käytöstä ei ole saatavilla. Eläimillä tehdyt lisääntymistoksisuustutkimukset eivät viittaa raskauden kestoon, alkionkehitykseen tai sikiöön kohdistuviin vaikutuksiin (ks. kohta 5.3). Vankomysiini läpäisee kuitenkin istukan, joten alkioon ja vastasyntyneeseen lapseen kohdistuvan oto- ja nefrotoksisuuden riskiä ei voida sulkea pois. Tästä syystä vankomysiiniä tulee käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä ja vain huolellisen riski/hyötyarvioinnin jälkeen.

Imetys

Vankomysiini erittyy rintamaitoon, joten sitä tulee käyttää imetyksen aikana vain, jos muilla antibiooteilla ei ole saavutettu vastetta. Vankomysiinin käytössä imettäville äideille on noudatettava erityistä varovaisuutta vastasyntyneelle mahdollisesti aiheutuvien haittavaikutusten takia (suolistoflooran häiriöt ja ripuli, hiivasienikolonisaatio ja mahdollisesti herkistyminen). Tämän lääkevalmisteen käytön tärkeyttä imettävälle äidille on punnittava, jolloin imettämisen lopettamista on harkittava.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vankomysiinivalmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

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

Vankomysiinihoidon yhteydessä on raportoitu vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), yleisireista 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 ($> 1/100$, $< 1/10$); 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 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 kudokset:	
Yleinen	Ylävartalon punohtuminen ("vankomysiini-infusioreaktio"), eksanteema ja limakalvotulehdus, kutina, nokkosihottuma
Hyvin harvinainen	Eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), lineaarinen IgA-tauti/rakkulainen dermatoosi
Tuntematon	Eosinofilia ja systeemiset oireet (DRESS-oireyhtymä), AGEP (akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi)
Munuaiset ja virtsatie:	
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta, joka ilmenee ensisijaisesti suurentuneena seerumin kreatiini- ja ureapitoisuutena
Harvinainen	Interstitiaalinfriitti, akuutti munuaisten vajaatoiminta.
Tuntematon	Akuutti tubulaarinen nekroosi
Yleisireet 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.

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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta johtuvaa toksisuutta on raportoitu. 500 mg annoksen anto 2-vuotiaan lapsipotilaan laskimoon aiheutti kuolemaan johtaneen myrkytyksen. Yhteensä 56 g annoksen antaminen aikuispotilaalle 10 päivän kuluessa aiheutti munuaisten vajaatoimintaa. Tietyissä riskitilanteissa (esim. vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa) seerumin lääkepitoisuudet voivat suurentua ja oto- ja nefrotoksisia vaikutuksia voi esiintyä.

Toimenpiteet yliannostustapauksessa

- Spesifistä vastaläkettä ei tunneta.
- Oireenmukainen hoito on tarpeen samalla kun munuaistoimintaa ylläpidetään.

Vankomysiini poistuu verestä huonosti hemodialyysin tai peritoneaaldialyysin yhteydessä. Seerumin vankomysiinipitoisuuksien pienentämiseen on käytetty polysulfoniresiinin avulla toteutettua hemofiltratiota ja hemoperfuusiota.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: glykopeptidibakteerilääke ATC-koodi: J01XA01

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 PK/PD-tavoitteeksi, jolla vankomysiinin kliininen teho saavutetaan. Tämän tavoitteen saavuttamiseksi MIC-arvojen ollessa >1,0 mg/l vaaditaan annostusta ylärajalla ja suuria alimpia seerumpipitoisuuksia (15–20 mg/l) (ks. Kohta 4.2).

Resistenssimekanismi

Hankittu glykopeptidiresistenssi on yleisintä enterokokkibakteereilla. Se perustuu erilaisten van-geenikompleksien 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.

Herkkyytestauksen rajapisteet

MIC (minimaalinen estävä pitoisuus) Herkkyytestauksen tulkitsevat kriteerit ovat vankomysiinin antimikrobisten herkkyytestauksen (EUCAST) vahvistamia, ja ne on lueteltu täällä: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajan myötä valituille lajeille, ja paikallinen tieto resistenssistä on toivottavaa, erityisesti hoidettaessa vakavia infektoita. Tarvittaessa on pyydettävä asiantuntija-apua, kun paikallinen resistenssin esiintyvyys on sellainen, että aineen käyttökelpoisuus ainakin joissakin infektiotyypeissä on kyseenalainen. Nämä tiedot antavat vain likimääräisiä ohjeita siitä mahdollisuudesta, ovatko mikro-organismit herkkiä vankomysiinille.

Yleisesti herkät lajit

<p>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.</p> <p>Anaerobiset lajit <i>Clostridium</i> spp. paitsi <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>
<p>Lajit, joiden kohdalla hankittu resistenssi voi olla ongelma</p> <p><i>Enterococcus faecium</i></p>
<p>Luonnostaan resistentit</p> <p>Kaikki gramnegatiiviset bakteerit Grampositiiviset aerobiset bakteerit <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> Heterofermentatiivinen <i>Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp.</p> <p>Anaerobiset lajit <i>Clostridium innocuum</i></p>
<p>Vankomysiiniresistenssin yleisyys vaihtelee eri sairaaloissa, joten tietoja paikallisesta resistenssitilanteesta tulisi pyytää paikalliselta mikrobiologiselta laboratoriolta.</p>

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Vankomysiiniä annetaan laskimonsisäisesti systeemisten infektioiden hoitoon.

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, useiden 1 g 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.

Jakautuminen

Vankomysiiniä esiintyy erilaisissa kehon nesteissä, mukaan lukien keuhkopussin, perikardiaalin, nivelkalvon nesteet ja askitesnesteet.

Suonensisäinen 1 g:n annos aikuisille johtaa plasman pitoisuuksiin 15-30 µg/ml 1 tunnin kuluttua 1-2 tunnin infuusion jälkeen.

Vankomysiini metaboloituu heikosti. Parenteraalisen annon jälkeen vankomysiini erittyy lähes kokonaan mikrobiologisesti aktiivisena aineena (noin 75-90 % 24 tunnin kuluessa) munuaisten kautta glomerulussuodatuksella. Erittyminen sapsen kautta on vähäistä (alle 5 % annoksesta).

Seerumin eliminaation puoliintumisaika on noin 4-6 tuntia aikuisilla, joiden munuaistoiminta on normaali, ja 2,2-3 tuntia lapsilla. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eliminaation puoliintumisaika seerumissa voi olla merkittävästi pidempi (jopa 7,5 päivää).

Vankomysiinin kokonaissysteeminen ja munuaispuhdistuma voi heikentyä iäkkäillä glomerulusten suodatusnopeuden luonnollisen hidastumisen vuoksi.

Jakautumistilavuus on 0,4-1 l/kg. Vankomysiinin sitoutumisen proteiineihin on kirjallisuudessa raportoitu olevan 10-50 %. Vankomysiinin yleiseen aktiivisuuteen vaikuttavia tekijöitä ovat sen jakautuminen kudoksiin, siirrosteen koko ja proteiineihin sitoutuminen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rajallisia tietoja mutageenisista vaikutuksista on olemassa; ne eivät viittaa mihinkään vaaraan. Karsinogeenista potentiaalia koskevia pikäaikaistutkimuksia eläimillä ei ole saatavissa. Välittömiä tai välillisiä teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu teratogeenisuustutkimuksissa, joissa rotat ja kanit saivat suunnilleen ihmisen annoksia vastaavia annoksia kehon pinta-alan (mg/m²) perusteella laskettuina. Eläintutkimuksia peri-/postnataalisen käytön vaikutuksista fertilitettiin ei ole käytettävissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Vankomysiinilla on alhainen pH, mikä voi muihin lääkeaineisiin sekoitettaessa aiheuttaa kemiallista tai fysikaalista epästabiiliutta. Sekoittamista emäksisiin liuoksiin tulee välttää. Parenteraaliset liuokset on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä, ettei niissä esiinny saostumia tai värjäytymiä.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Rekonstituoitu konsentraatti

Käyttövalmiiksi valmistettu konsentraatti on laimennettava edelleen välittömästi käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Käyttövalmiin infuusionesteen kesto aika

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiilisuus on osoitettu 8 tuntia alle 25 °C:n lämpötiloissa ja 14 päivää 2–8 °C:ssa liuotettuna 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuokseen tai 50 mg/ml (5 %) glukosiliuokseen ja valolta suojattuna. Mikrobiologisista syistä tuote tulisi kuitenkin käyttää välittömästi. Jos nestettä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset kokonaissäilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjänvastuulla, eikä niiden tule ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi saattamista/laimennusta ole suoritettu validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

500 mg

Väritön tyyppin I 10 ml:n injektioipullo, jossa on tyyppin 1 silikonipäällysteinen klooributyylitulppa ja valkoinen alumiini/polypropeeninen irrotettava sinetti.

Pakkaukset, joissa 1 tai 10 injektiopulloa.

1000 mg

Väritön tyyppi I, 20 ml:n injektiopullo, jossa on tyyppi 1 silikonipäällysteinen klooributyylitulppa ja sininen alumiini/polypropeeninen irrotettava sinetti.

Pakkaukset, joissa 1 tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kuiva-aine tulee liuottaa, jonka jälkeen saatava konsentraatti on laimennettava edelleen ennen käyttöä.

Välkonsentraatin valmistus

Liuota 500 mg:n injektiopullon sisältö 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä.

Liuota 1000 mg:n injektiopullon sisältö 20 ml:aan injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä.

Yksi ml liuotettua konsentraattia sisältää 50 mg vankomysiiniä.

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen pH on 2,5-4,5.

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen ulkonäkö

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytystä koskevat tiedot löytyvät kohdasta 6.3.

Lopullisen laimennetun infuusioliuoksen valmistus

Käyttövalmis liuos, joka sisältää 50 mg/ml vankomysiiniä, tulee laimentaa edelleen antotavasta riippuen.

Sopivia laimentimia ovat

50 mg/ml (5 %) glukoosiliuos

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos

Jaksottainen infuusio

Käyttövalmis liuos, joka sisältää 500 mg vankomysiiniä (50 mg/ml), on laimennettava edelleen vähintään 100 ml:lla laimennusainetta.

Käyttövalmis liuos, joka sisältää 1000 mg vankomysiiniä (50 mg/ml), tulee laimentaa edelleen vähintään 200 ml:lla laimennusainetta.

Vankomysiinipitoisuus infuusionesteessä ei saa ylittää 5 mg/ml.

Nesterajoitusta tarvitseville potilaille voidaan käyttää enintään 10 mg/ml pitoisuutta. Näiden korkeiden pitoisuuksien käyttö lisää infuusioon liittyvien tapahtumien riskiä.

Haluttu annos annetaan hitaasti laskimonsisäisenä infuusiona nopeudella, joka ei ylitä 10 mg/min vähintään 60 minuutin ajan.

Tietoja laimennettujen lääkevalmisteiden varastoinnista on kohdassa 6.3.

Ennen antoa käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Vain kirkkaita ja värittömiä tai vaaleankeltaisia liuoksia, joissa ei ole hiukkasia, saa käyttää.

Hävittäminen

Injektiopullot ovat vain kertakäyttöisiä. Käyttämätön valmiste on hävitettävä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bioglan AB
Borrgatan 31
202 13 Malmö
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

500 mg: 43761
1000 mg: 43762

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: PP kuukausi VVVV

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.11.2024

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

500 mg

En injektionsflaska innehåller 500 mg vankomycinhydroklorid motsvarande 500 000 IE vankomycin. Efter beredning med 10 ml vatten för injektionsvätskor innehåller det rekonstitueradekoncentratet till infusionsvätska, lösning 50 mg/ml vankomycinhydroklorid.

1 000 mg

En injektionsflaska innehåller 1 000 mg vankomycinhydroklorid motsvarande 1 000 000 IE vankomycin. Efter beredning med 20 ml vatten för injektionsvätskor innehåller det rekonstitueradekoncentratet till infusionsvätska, lösning 50 mg/ml vankomycinhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt till nästan vitt pulver.

Efter rekonstituering är lösningens pH-värde mellan 2,5 och 4,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Intravenös administrering

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

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

Hänsyn bör tas till officiella vägledning om lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Om så är lämpligt ska vankomycin administreras i kombination med andra antibakteriella läkemedel.

Intravenös administrering

Initialdosen 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 avsedd dalkoncentration 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 läkare med erfarenhet av behandling av nyfödda rådfrågas. Ett möjligt sätt att dosera vankomycin till nyfödda anges i följande tabell: (se avsnitt 4.4)

PMA (veckor)	Dos (mg/kg)	Administreringsintervall (h)
< 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)].

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 mjukdelsinfektioner - 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 behövas 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 vankomycinhalvärdet i serum, snarare än en schemalagd doseringsregim, särskilt hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion och patienter som genomgår njurersättningsterapi. Detta med anledning av de många olika faktorer som kan påverka sådana patienters vankomycinivå.

Hos patienter med mild eller måttlig njursvikt får startdosen inte minskas. För patienter med grav 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 vankomycin clearance och/eller potentiella dess biverkningar (se avsnitt 4.4).

Vankomycin dialyseras dåligt genom intermittent hemodialys. Användning av högflödesmembran och kontinuerlig njurersättningsterapi (CRRT) 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: $0,85 \times$ 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 gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 20 ml/min) och patienter som får njurersättningsterapi beror lämpligheten för efterföljande dosers tidpunkt och mängd till stor del på njurersättningsterapiens modalitet och ska baseras på vankomycindalvärdet 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 koncentrationsbestämningen.

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:

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

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

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 koncentrationen*
Intermittent hemodialys		
Peritonealdialys		
Kontinuerlig njurersättningsterapi	15 mg/kg	Upprepa dos baserat på koncentrationen*

*Lämpligheten för efterföljande dosers tidpunkt och mängd beror till stor del på njurersättningsterapiens modalitet och ska baseras på vankomycindalvärdet 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 koncentrationsbestämningen.

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).

Obesa patienter:

Till obesa patienter ska initialdosen anpassas individuellt till den totala kroppsvikten, precis som till icke-obesa patienter.

Monitorering av vankomycinkoncentration i serum

Frekvensen av terapeutisk läkemedelsmonitorering 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 behandlingssvar. För patienter med normal njurfunktion ska serumkoncentrationen av vankomycin monitoreras på den andra behandlingsdagen omedelbart före nästa dos.

För patienter som får intermittert hemodialys ska vankomycinnivån normalt kontrolleras innan hemodialyssessionen påbörjas.

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

Den terapeutiska vankomycindalnivån (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 resultatet av den terapeutiska läkemedelsmonitoreringen (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Intravenös administrering

Intravenöst vankomycin administreras vanligtvis som en intermittert infusion och doseringsrekommendationerna i detta avsnitt gäller detta administrationsätt.

Vankomycin ska endast administreras som en långsam intravenös infusion under minst en timme eller med en högsta hastighet på 10 mg/min (välj det 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. Risken för infusionsrelaterade biverkningar kan dock öka med sådana högre koncentrationer.

Information om beredningen av lösningen finns i avsnitt 6.6.

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

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 monitoreras med regelbundna intervall. Alla patienter som får vankomycin ska genomgå regelbundna hematologiska kontroller, urinanalys och lever- och njurfunktionsprover.

Vankomycin ska användas med försiktighet till patienter med allergiska reaktioner mot teikoplanin eftersom korsöverkänslighet, inklusive fatal 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 aktivitetsspektrumet, 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 såsom 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 blodnivån kontrolleras regelbundet, och det rekommenderas att hörselfunktionen testas regelbundet.

Äldre är särskilt känsliga för hörselskador. Monitorering av vestibulär och auditiv funktion ska utföras hos äldre under och efter behandlingen. Samtidig eller sekventiell användning av andra ototoxiska substanser ska undvikas.

Infusionsrelaterade reaktioner

Snabb bolusadministrering (dvs. under flera minuter) kan vara förknippad med kraftig hypotoni (inklusive chock och, i sällsynta fall, hjärtstopp), histaminliknande reaktioner och makulopapulösa eller erytematösa utslag (vankomycininfusionsreaktion). 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 som är förknippade med snabb infusion. Om infusionen stoppas upphör normalt sådana reaktioner snabbt.

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

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 symptom som tyder på sådana 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 hos patienten igen.

Reaktioner relaterade till administreringsstället

Smärta och tromboflebit kan uppstå hos många patienter som får vankomycin intravenöst. 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 injektionsställe.

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

Nefrotoxicitet

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

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

Pediatrik population

De nuvarande rekommendationerna avseende intravenös dosering för den pediatrika populationen, i synnerhet för barn under 12 år, kan leda till en subterapeutisk vankomycinnivå i ett stort antal barn. Säkerheten vid höjd 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 monitoreras 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, som aminoglykosidantibiotika, NSAID (t.ex. ibuprofen för stängning av öppetstående ductus arteriosus) eller amfotericin B, förknippad med en ökad risk för nefrotoxicitet (se avsnitt 4.5). Därför är frekventare monitorering av vankomycinkoncentrationen 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 klar för att möjliggöra postural justering (se avsnitt 4.5).

Pseudomembranös enterokolit

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

Superinfektion

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

Ögonsjukdomar

Vankomycin är inte godkänt för intrakameral eller intravitreal användning, vilket inkluderar endoftalmitprofylax.

Hemorragisk ocklusiv retinal vaskulit, inklusive permanent synförlust, har observerats i enskilda fall efter intrakameral eller intravitreal användning av vankomycin under eller efter kataraktkirurgi.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Anestetika

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

Infusionsrelaterade händelser kan minimeras genom administrering av vankomycin som en infusion under 60 minuter före induktion av anestetika.

Andra potentiellt nefrotoxiska eller ototoxiska läkemedel

Samtidig eller sekventiell administrering av vankomycin med andra potentiellt neurotoxiska eller/och nefrotoxiska aktiva substanser, särskilt gentamycin, amfotericin B, streptomycin, neomycin, kanamycin, amikacin, tobramycin, viomycin, bacitracin, polymyxin B, kolistin, piperacillin/tazobaktam och cisplatin, kan förstärka vankomycins nefrotoxicitet och/eller ototoxicitet och kräver följaktligen noggrann monitorering av patienten (se avsnitt 4.4). Se även avsnitt 4.2 för dosjustering vid användning med en aminoglykosid.

Muskelavslappnande läkemedel

Det finns en ökad risk för neuromuskulär blockad när vankomycin och neuromuskulära blockerande medel administreras samtidigt.

Orala antikoagulantia

Samtidig administrering av vankomycin och warfarin kan öka effekten av dessa antikoagulantia. Ett flertal fall av ökad aktivitet av orala antikoagulantia har rapporterats hos patienter som får antibiotika. Patientens smittsamma eller inflammatoriska bakgrund, ålder och allmäntillstånd verkar vara riskfaktorer. Under dessa omständigheter verkar det vara svårt att skilja mellan den infektiösa patogenin och dess behandling vid uppkomsten av INR-obalans. Det rekommenderas att INR övervakas ofta under och snabbt efter samtidig administrering av vankomycin och orala antikoagulantia.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tillräcklig säkerhetserfarenhet från användning av vankomycin under graviditet hos människa saknas. Reproduktionstoxikologiska djurstudier tyder inte på några effekter på utvecklingen av embryot, fostret eller gestationsperioden (se avsnitt 5.3).

Vankomycin penetrerar dock placentan och en potentiell risk för embryonal och neonatal ototoxicitet och nefrotoxicitet kan inte uteslutas. Därför ska vankomycin endast ges under graviditet om det är absolut nödvändigt och efter en noggrann utvärdering av risk och nytta.

Amning

Vankomycin utsöndras i bröstmjolk och absorberas dåligt oralt, så systemiska biverkningar hos ammade spädbarn förväntas inte. Vankomycin ska ges med försiktighet till ammande mödrar på grund av de möjliga biverkningarna hos spädbarnet (störning av tarmfloran med diarré, kolonisering med jästliknande svampar och möjlig sensibilisering). Med tanke på läkemedlets betydelse för den ammande kvinnan bör avbrytande av amningen övervägas.

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 ("vankomycininfusionsreaktion") i samband med alltför snabb intravenös infusion av vankomycin.

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och 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 allvarlighetsgrad.

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

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), 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 blodtrycket
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 ("vankomycininfusionsreaktion"), 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 väsende 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.

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. en aminoglykosid, eller hos patienter med redan befintlig försämring av njurfunktionen eller hörseln.

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen är i allmänhet enhetlig bland barn och vuxna patienter. Nefrotoxicitet har beskrivits hos barn, vanligtvis i samband med andra nefrotoxiska läkemedel, som 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:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Toxicitet på grund av överdosering har rapporterats. 500 mg intravenöst till ett 2 år gammalt barn resulterade i dödlig intoxication.

Administrering av totalt 56 g under 10 dagar till en vuxen resulterade i njurinsufficiens. Vid vissa högrisktillstånd (t.ex. gravt nedsatt njurfunktion) kan hög serumnivå och oto- och nefrotoxiska effekter förekomma.

Åtgärder vid överdosering

- Ingen specifik antidot är känd.
- Det krävs symptomatisk behandling medan njurfunktionen upprätthålls.

Vankomycin avlägsnas dåligt från blodet genom hemodialys och peritonealdialys. Hemofiltrering eller hemoperfusion med polysulfonhartser har använts för att minska vankomycinkoncentrationen i serum.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antibakteriella medel, antibakteriella glykopeptider, ATC-kod: J01XA01.

Verkningsmekanism

Vankomycin är ett glykopeptidantibiotikum som hämmar syntesen av känsliga bakteriers cellvägg genom att med hög affinitet binda till D-alanyl-D-alaninterminus 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(er)

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

Van-gener har i sällsynta fall hittats i *Staphylococcus aureus*, där förändringar i cellväggsstrukturen resulterar i ”intermediär” känslighet, som oftast är heterogen. Även meticillinresistenta stafylokockstammar (MRSA) med minskad känslighet för vankomycin har rapporterats.

Stafylokockers minskade känslighet eller resistens mot vankomycin 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, som 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*, 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 synergitest 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 de kausativa organismerna och bestämma deras känslighet för vankomycin.

Brytpunkter för känslighetstestning

Tolkningskriterier för MIC (minimum hämmande koncentration) för känslighetstestning har fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för Vankomycin och är listade här: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum_inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov bör expertråd inhämtas när den lokala prevalensen av resistens är sådan att medlets användbarhet vid åtminstone vissa typer av infektioner är tveksam. Denna information ger endast ungefärlig vägledning om risken för huruvida mikroorganismer är mottagliga för vankomycin.

Normalt känsliga arter
Grampositiva <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Meticillinresistent <i>Staphylococcus aureus</i> Koagulasnegativa <i>Staphylococci</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <u><i>Enterococcus</i> spp</u> <u><i>Staphylococcus</i> spp.</u>
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 aeroba arter <u><i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>,</u> <u>Heterofermentativa <i>Lactobacillus</i>,</u> <u><i>Leuconostoc</i> spp,</u> <u><i>Pediococcus</i> spp.</u>
Anaeroba arter <i>Clostridium innocuum</i>
Uppkomsten av resistens mot vankomycin skiljer sig mellan olika sjukhus, och ett lokalt mikrobiologiskt laboratorium bör 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 g 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 plasmanivåer som erhålls efter flera doser liknar dem som uppnås efter en enstaka dos.

Distribution

Vankomycin förekommer i olika kroppsvätskor, inklusive pleura-, perikard-, synovial- och ascitesvätskor.

En intravenös dos på 1 g hos vuxna resulterar i plasmakoncentrationer på 15-30 µg/ml 1 timme efter en infusion på 1-2 timmar.

Metabolismen av vankomycin är mycket liten. Efter parenteral administrering utsöndras vankomycin nästan fullständigt som mikrobiologiskt aktiv substans (cirka 75-90 % inom 24 timmar) genom glomerulär filtration via njurarna. Utsöndring via gallan är försumbar (mindre än 5 % av dosen).

Elimineringshalveringstid i serum är cirka 4-6 timmar hos vuxna patienter med normal njurfunktion och 2,2-3 timmar hos barn. Hos patienter med njurinsufficiens kan eliminationshalveringstiden i serum vara signifikant förlängd (upp till 7,5 dagar).

Det totala systemiska och renala clearance av vankomycin kan försämrats hos äldre på grund av den naturliga minskningen av glomerulär filtrationshastighet.

Distributionsvolymen är 0,4-1 l/kg. Vankomycinbindning till protein har rapporterats i litteraturen vara 10-50 %. Faktorer som påverkar den allmänna aktiviteten av vankomycin inkluderar dess vävnadsfördelning, inokulumstorlek och proteinbindning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De prekliniska data visar ingen speciell risk för människor utvärderade från konventionella farmakologiska säkerhetsstudier och toxicitetsstudier med upprepad dosering.

Begränsade data om mutagena effekter visar negativa resultat. Långtidsstudier på djur avseende karcinogenicitetspotential har inte genomförts.

I teratogenicitetsstudier, där råttor och kaniner fick doser som ungefär motsvarar den humana dosen baserat på kroppsytan (mg/m^2), observerades inga direkta eller indirekta teratogena effekter.

Djurstudier av användning under den perinatale/postnatale perioden och angående effekter på fertilitet har inte genomförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ingen

6.2 Inkompatibiliteter

Vankomycinlösningen har ett lågt pH-värde. Detta kan leda till kemisk eller fysikalisk instabilitet om läkemedlet blandas med andra substanser. Därför ska varje parenteral lösning kontrolleras visuellt med avseende på utfällning och missfärgning före användning. Blandning med alkaliska lösningar ska undvikas.

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

6.3 Hållbarhet

2 år.

Rekonstituerat koncentrat:

Det rekonstituerade koncentratet måste spädas ytterligare omedelbart efter beredning.

Hållbarhet för rekonstituerad lösning:

Den utspädda produktens kemiska och fysikaliska stabilitet under användning har visats i 8 timmar vid temperaturer under 25 °C och 14 dagar vid 2-8 °C när den lösts i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning och skyddad från ljus.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska den medicinska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och kommer normalt inte att vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, om inte beredning och spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara inte över 25 °C.

Rekonstituerat koncentrat och utspädd produkt:

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

500 mg

Färglös typ I, 10 ml injektionsflaska med klorobutyl typ 1 silikonbelagd propp och en vit aluminium/polypropylen flip-off kapsel.

Förpackningsstorlekar: 1 och 10 injektionsflaskor

1000 mg

Färglös typ I, 20 ml injektionsflaska med klorobutyl typ 1 silikonbelagd propp och en blå aluminium/polypropylen flip-off kapsel.

Förpackningsstorlekar: 1 och 10 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pulvret måste rekonstitueras och det resulterande koncentratet måste sedan omedelbart spädas ytterligare före användning.

Beredning av det rekonstituerade koncentratet

Lös upp innehållet i varje 500 mg injektionsflaska i 10 ml vatten för injektionsvätskor.

Lös upp innehållet i varje 1000 mg injektionsflaska i 20 ml vatten för injektionsvätskor.

En ml rekonstituerad lösning innehåller 50 mg vankomycin.

Den rekonstituerade lösningens pH är 2,5-4,5.

Utseende av den rekonstituerade lösningen

Klar, färglös till blekgul lösning utan fibrer och synliga partiklar.

Information om förvaring av det färdigberedda läkemedlet finns i avsnitt 6.3.

Beredning av den slutliga utspädda infusionslösningen

Rekonstituerad lösning innehållande 50 mg/ml vankomycin ska spädas ytterligare beroende på administreringsätt.

Lämpliga spädningsmedel är

50 mg/ml (5 %) glukoslösning

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning

Intermittent infusion

Rekonstituerad lösning innehållande 500 mg vankomycin (50 mg/ml) måste spädas ytterligare med minst 100 ml spädningsmedel.

Rekonstituerad lösning innehållande 1000 mg vankomycin (50 mg/ml) ska spädas ytterligare med minst 200 ml spädningsmedel.

Koncentrationen av vankomycin i infusionsvätskan får inte överstiga 5 mg/ml.
För patienter som kräver vätskerestriktion kan en koncentration på upp till 10 mg/ml användas.
Användningen av dessa höga koncentrationer ökar risken för infusionsrelaterade händelser.

Den önskade dosen administreras långsamt genom intravenös infusion med en hastighet som inte överstiger 10 mg/min under minst 60 minuter.

Information om förvaring av utspädda läkemedel finns i avsnitt 6.3.

Före administrering ska den beredda och utspädda lösningen inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Endast klara och färglösa till ljusgula lösningar utan partiklar ska användas.

Destruktion

Flaskor är endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel måste kasseras.

Eventuellt oanvänt preparat eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala bestämmelser.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bioglan AB
Borrgatan 31
202 13 Malmö
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: MTnr 43761
1000 mg: MTnr 43762

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.11.2024