

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vancomycin Orion 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
Yksi injektiopullo sisältää 500 mg vankomysiinihydrokloridia, joka vastaa 500 000 IU:ta vankomysiiniä.

Vancomycin Orion 1 000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
Yksi injektiopullo sisältää 1 000 mg vankomysiinihydrokloridia, joka vastaa 1 000 000 IU:ta vankomysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten).

Tasalaatuinen, valkoinen tai vaaleanruskea kylmäkuivattu jauhe.

Välikonsentraattiliuoksen 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 hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume (VAP)
- tarttuva endokardiitti
- akuutti bakteeriperäinen meningiitti.

Jonkun yllä mainitun infektion yhteydessä esiintyvää tai niihin yhteydessä olevaksi epäiltyä bakteremiaa sairastavien potilaiden hoito.

Vankomysiiniä tulee tarvittaessa antaa yhdessä muiden bakteerilääkkeiden kanssa.

Vankomysiiniä voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdessä aminoglykosidien kanssa *Streptococcus viridans*in tai *S. bovis*in aiheuttaman endokardiitin hoitoon. Enterokokkien (esim. *Streptococcus faecalis*) aiheuttaman endokardiitin hoitoon tulee käyttää vankomysiinin ja aminoglykosidien yhdistelmää.

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

Antibakteerisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Vankomysiiniä tulee tarvittaessa antaa muiden bakteerilääkkeiden kanssa. Hoitosuosituksia tulee noudattaa.

### Laskimonsisäinen anto

Aloituseroksen tulee perustua potilaan kokonaispainoon. Myöhempien annosmuutosten tulee perustua seerumin lääkeainepitoisuuksiin, jotta haluttu terapeutinen 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 [syntymänjälkeinen ikä]).

### Bakteeriperäisen endokardiitin perioperatiivinen estohoito kaikissa ikäryhmissä

Suosittelun 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 tyypin 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

Käyttöaihe	Hoidon kesto
Sairaalakeuhkokuume, mukaan lukien hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume	7–14 päivää
Tarttuva endokardiitti	4–6 viikkoa***
Akuutti bakteeriperäinen meningiitti	10–21 päivää

- \* Jatketaan, kunnes puhdistus ei ole enää tarpeen, potilaan kliininen tila on parantunut ja potilas on ollut kuumeeton 48–72 tunnin ajan.
- \*\* Tekoniveleihin liittyviin infektioihin on harkittava pitkäkestoisempia suun kautta otettavia suppressiohoitokuureja sopivilla antibiooteilla.
- \*\*\* Yhdistelmähoidon 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 seurantaa. 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 jaksottaisessa hemodialyysissä. 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:  $(\text{Paino [kg]} \times 140 - \text{ikä [vuotta]}) / 72 \times \text{seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl)}$

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 kreatiinipuhdistuma on 20–49 ml/min. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma 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 vankomysiinitasosta 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 glomerulussuodospitoisuuteen (eGFR), joka on laskettu tarkistetulla Schwartzin kaavalla:  
 $eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (\text{pituus cm} \times 0,413) / \text{seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl)}$   
 $eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (\text{pituus cm} \times 36,2) / \text{seerumin kreatiniinipitoisuus (\mu mol/l)}$

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

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

<b>GFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Laskimonsisäinen annos</b>	<b>Antotiheys</b>
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 vankomysiinitasosta odotetaan.

### Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

### Raskaus

Terapeuttisten seerumin lääkeainepitoisuuksien 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 vankomysiinipitoisuuksien 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 vankomysiinipitoisuus on tarkistettava toisena hoitopäivänä välittömästi ennen seuraavaa annosta.

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

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

Veren pienimpien terapeuttisten vankomysiinipitoisuuksien (minimipitoisuuksien) tulisi normaalisti olla 10–20 mg/l infektiokohdasta ja patogeenin herkyydestä riippuen. Kliiniset laboratoriot suosittelevat yleensä minimipitoisuuksia 15–20 mg/l, jotta ne kattavat herkiksi luokitellut patogeenit, joiden MIC on  $\geq 1$  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 kestävässä laskimoinfuusiona tai enimmäisnopeudella 10 mg/min (kumpi tahansa kestävä 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 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 (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 veriarterit, 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.

#### 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 kokeemukset 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.

#### 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 ("punaisen miehen oireyhtymä" tai "punaisen niskan oireyhtymä"). 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.

#### Vakavat rakkulaiset reaktiot

Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) on raportoitu vankomysiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos SJS:n oireita (esim. etenevää ihottumaa, johon liittyy usein rakkuloita tai limakalvomuutoksia) esiintyy, vankomysiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja ihotautien erikoislääkärin on arvioitava potilaan tila.

#### Antibakteerisen 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.

#### 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 suurina annoksina 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).

### Pediatriset potilaat

Tämänhetkiset laskimonsisäiset annossuositukset pediatrialle 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 sydänlihasklamppia. 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 liikkasvuun. Potilaan huolellinen seuranta on välttämätöntä. Jos hoidon aikana todetaan superinfektio, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muut mahdollisesti munuaistoksiset tai ototoksiset lääkevalmisteet

Samanaikainen tai perättäinen vankomysiinin anto muiden mahdollisesti ototoksisten tai munuaistoksisten lääkevalmisteiden kanssa voi lisätä ototoksisuutta tai munuaistoksisuutta. Mahdollisesti munuaistoksisia lääkkeitä ovat jodipitoiset varjoaineet, aminoglykosidit, organoplatiinit, korkeaannoksinen metotreksaatti ja eräät viruslääkkeet kuten pentamidiini, foskarneetti, asikloviiri, gansikloviiri, famsikloviiri, valasikloviiri, valgansikloviiri, siklosporiini tai takrolimuusi. Mahdollisesti ototoksisia lääkkeitä ovat aminoglykosidit, organoplatiinit ja eräät diureetit. Huolellinen tarkkailu on tarpeen erityisesti samanaikaisen aminoglykosidien käytön yhteydessä. Vankomysiinin enimmäisannos rajoitetaan tällöin 500 mg:aan 8 tunnin välein.

### Anestesia-aineet

Mahdollisten haittavaikutusten (kuten hypotensio, ihon punoitus, eryteema, urtikaria, sydänlihasklamppia ja kutina) esiintymistiheyden on raportoitu lisääntyvän, kun vankomysiiniä annetaan samanaikaisesti anestesia-aineiden kanssa. Haittavaikutusten välttämiseksi vankomysiini tulee antaa vähintään 60 minuuttia ennen anestesian induktiota (ks. kohta 4.4).

### Lihassrelaksantit

Jos vankomysiiniä annetaan leikkauksen aikana tai heti sen jälkeen, samanaikaisesti annettujen lihasrelaksanttien (esim. suksinyylikoliinin) aikaansaamat vaikutukset, kuten hermolihassalpaus, voivat voimistua ja pitkittyä.

#### Suun kautta otettavat antikoagulantit

Samanaikainen vankomysiinin ja varfariinin käyttö saattaa lisätä varfariinin antikoagulanttista vaikutusta. Useita raportteja on saatu suun kautta otettavien antikoagulanttien lisääntyneestä antikoagulanttisesta vaikutuksesta potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti bakteerilääkkeitä, glykopeptidit mukaan lukien. Riski saattaa vaihdella infektiosta, potilaan iästä ja yleiskunnosta riippuen niin, että glykopeptidien osuutta INR (international normalised ratio)-arvon suurenemiseen on vaikea arvioida. On suositeltavaa, että INR-arvoa seurataan tiheästi vankomysiinin ja suun kautta otettavien antikoagulanttien samanaikaisen käytön aikana ja pian sen jälkeen.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty ainoastaan aikuisilla.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja vankomysiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeista saadut tiedot eivät viittaa suoriin tai epäsuoriin haitallisiin lisääntymistoksisiin vaikutuksiin kehityksen aikana. (ks. kohta 5.3).

Vankomysiini läpäisee istukan, joten alkioon ja vastasyntyneeseen lapsen kohdistuvan oto- ja munuaistoksisuuden riskiä ei voida sulkea pois. Vankomysiiniä tulee käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä ja vain huolellisen riski-hyötyarvioinnin jälkeen.

#### Imetys

Vankomysiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Vankomysiinin käytössä imettävillä äideillä on noudatettava varovaisuutta vastasyntyneelle mahdollisesti aiheutuvien haittavaikutusten takia (suolistoflooran häiriöt ja ripuli, hiivasienikolonisaatio ja mahdollinen herkistyminen). Ottaen huomioon lääkityksen tärkeys imettävälle äidille, on päätettävä keskeytetäänkö imetys vai keskeytetäänkö tai pidättäydytäänkö vankomysiinihoidosta, ottaen huomioon rintaruokinnan hyöty lapselle ja hoidosta koituva hyöty äidille.

#### Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Vancomycin Orion -valmistella ei ole vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset, jotka liittyvät liian nopeasti annettuun laskimonsisäiseen vankomysiini-infuusion, ovat laskimotulehdus, pseudoallergiset reaktiot ja ylävartalon punehtuminen ("punaisen niskan oireyhtymä").

#### 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 arviointiin).

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Yleinen</i> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<i>Melko harvinainen</i> ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	<i>Harvinainen</i> ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	<i>Hyvin harvinainen</i> ( $< 1/10\ 000$ )	<i>Tuntematon</i>
Veri ja imukudos			Agranulosytoosi, korjautuva neutropenia <sup>1</sup> , trombositopenia, eosinofilia, pansytopenia		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet, anafylaktiset reaktiot <sup>2</sup>		i
Kuulo ja tasapainoelin		Ohimenevä tai pysyvä kuulonmenetys <sup>4</sup>	Kiertohuimaus, tinnitus <sup>3</sup> , heitehuimaus		
Sydän				Sydänpysähdys	
Verisuonisto	Verenpaineen lasku		Vaskuliitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus (dyspnea), hengityksen vinkuminen				
Ruunsulatuselimistö			Pahoinvointi	Pseudomembraanoittainen enterokoliitti	Oksentelu, ripuli
Iho ja ihonalainen kudos	Ylävartalon punohtuminen ("punaisen miehen oireyhtymä"), eksanteema ja limakalvotulehdus, kutina, nokkosihottuma			Eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä, lineaarinen IgA-tauti/rakkulainen dermatoosi <sup>5</sup>	Eosinofilia ja systeemiset oireet (DRESS-oireyhtymä), AGEP (akuutti yleistynyt eksantematoittainen pustuloosi)
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten vajaatoiminta, joka ilmenee ensisijaisesti suurentuneena seerumin kreatiniini- ja		Interstitiaalinen nefriitti, akuutti munuaisten vajaatoiminta		Akuutti tubulaarinen nekroosi

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Yleinen</i> ( $\geq 1/100$ , < $1/10$ )	<i>Melko harvinainen</i> ( $\geq 1/1\ 000$ , < $1/100$ )	<i>Harvinainen</i> ( $\geq 1/10\ 000$ , < $1/1\ 000$ )	<i>Hyvin harvinainen</i> ( $< 1/10\ 000$ )	<i>Tuntematon</i>
	ureapitoisuutena				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Laskimotulehdus, ylävartalon ja kasvojen punoitus		Lääkekuume, vilunväristykset, rinta- ja selkälihasten kipu ja kouristukset		

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

<sup>1</sup> Korjautuva neutropenia alkaa yleensä viikon tai pidemmän ajan kuluttua laskimonsisäisen hoidon aloituksesta tai yli 25 g:n kokonaisannoksen jälkeen.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Tinnitus, joka saattaa edeltää kuulon menetystä, on katsottava syyksi keskeyttää hoito.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Jos potilaalla epäillään rakkulaista oireyhtymää, lääkkeen anto on keskeytettävä ja ihotautilien erikoislääkärin on arvioitava potilaan tila.

#### 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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksen oireita ovat ototoksisuus, ”red man”-oireyhtymä ja munuaisten vajaatoiminta, johon liittyy seerumin kreatiniinipitoisuuden tai seerumin ureapitoisuuden nousua.

#### Yliannostuksen hoito

- spesifistä vastalääkettä ei tunneta
- oireenmukainen hoito ja munuaistoiminnan ylläpito on tarpeen

- vankomysiini poistuu verestä huonosti hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin yhteydessä
- seerumin vankomysiinipitoisuuksien pienentämiseen on käytetty polysulfoniresiinin avulla toteutettua hemofiltratiota ja hemoperfuusiota.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet: Peptidoglykaanibakteerilääkkeet, ATC-koodi: J01XA01

#### Vaikutusmekanismi

Vankomysiini on trisyklinen glykopeptidiantibiootti, joka estää sille herkkien bakteerien soluseinämän synteesiä sitoutumalla suurella affiniteetilla soluseinämän esiaस्थ्यsikköjen 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 seerumpitoisuuksia (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.

#### Herkkyysmäärittelyn raja-arvot

Vankomysiini on aktiivinen grampositiivisia bakteereja, kuten stafylokokkeja, enterokokkeja, pneumokokkeja ja clostridiaa 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 herkkyystestä vankomysiinille.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing -komitean (EUCAST) määrittämät pienimmät mikrobien kasvua estävät lääkeainepitoisuudet (MIC) ovat seuraavat:

	Herkkä	Resistentti
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulaasinegatiiviset stafylokokit <sup>1</sup>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Streptokokkiryhvät A, B, C ja G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Grampositiiviset anaerobiset bakteerit	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

<sup>1</sup>*S. aureus* -bakteerit vankomysiinin MIC-arvoilla 2 mg/l ovat villityypin jakauman rajalla ja kliininen vaste saattaa olla heikentynyt.

<p><b><u>Yleisesti herkät lajit</u></b></p> <p><b>Grampositiiviset</b></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i></p> <p>Metisilliinille resistentti <i>Staphylococcus aureus</i></p> <p>Koagulaasinegatiiviset stafylokokit</p> <p><i>Streptococcus</i> spp.</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i></p> <p><i>Enterococcus</i> spp.</p> <p><i>Staphylococcus</i> spp.</p> <p><b>Anaerobiset lajit</b></p> <p><i>Clostridium</i> spp. paitsi <i>Clostridium innocuum</i></p> <p><i>Eubacterium</i> spp.</p> <p><i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>
<p><b><u>Lajit, joiden kohdalla hankittu resistenssi voi olla ongelma</u></b></p> <p><i>Enterococcus faecium</i></p>
<p><b><u>Luonnostaan resistentit</u></b></p>

## **Kaikki gramnegatiiviset bakteerit**

### **Grampositiiviset aerobiset bakteerit**

*Erysipelothrix rhusiopathiae*

Heterofermentatiivinen *Lactobacillus*

*Leuconostoc* spp.

*Pediococcus* spp.

### **Anaerobiset lajit**

*Clostridium innocuum*

Vankomysiiniresistenssin yleisyys vaihtelee eri sairaaloissa, joten tietoja paikallisesta resistenssitilanteesta tulisi pyytää paikalliselta mikrobiologiselta laboratoriolta.

## **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

Jakautumistilavuus on noin 60 l/1,73 m<sup>2</sup> 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 annon 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 viivyyttää vankomysiinin poistumista. Potilailla, joilla ei ole munuaisia, keskimääräinen puoliintumisaika on 7,5 päivää. Tällaisissa tapauksissa plasmapitoisuuksien tarkkailu on tarpeen hoidon aikana vankomysiinin otoksisuuden 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.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Vankomysiinin pitoisuudet suurenevat 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 annossuosituksen 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 (ks. kohta 4.6).

##### *Ylipainoiset potilaat*

Vankomysiinin jakautuminen saattaa muuttua ylipainoisilla potilailla jakautumistilavuuden ja munuaispuhdistuman kasvun ja 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**

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

Mutageenisistä vaikutuksista on vain vähän tietoja, eivätkä ne viittaa erityiseen vaaraan.

Karsinogeenisuutta koskevia pitkäaikaisia eläintutkimuksia ei ole tehty. Teratogeenisuustutkimuksissa, joissa rotat ja kanit saivat suunnilleen ihmisten annoksia vastaavia annoksia kehon pinta-alan (mg/m<sup>2</sup>) perusteella laskettuna, ei havaittu suoria eikä epäsuoria teratogeenisiä vaikutuksia.

Eläintutkimuksia vankomysiinin käytöstä synnytyksen aikaisena/synnytyksen jälkeisenä aikana ja sen vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ei ole.

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Vancomycin Orion -valmisteen pH-arvo on matala. Tästä syystä liuoksen sekoittaminen muihin valmisteisiin voi johtaa kemialliseen tai fysikaaliseen instabiileettiin. Parenteraalinen liuos on sen vuoksi tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä saostumisen ja värimuutosten varalta.

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

### Yhdistelmähoito

Jos vankomysiiniä käytetään yhdessä muiden antibioottien/lääkeaineiden kanssa, valmisteet tulee antaa erikseen.

Vankomysiini- ja beetalaktaamiantibioottiliuosten on osoitettu olevan fysikaalisesti yhteensopimattomia. Saostumisen riski suurenee vankomysiinipitoisuuden myötä. Infuusioletku on suositeltavaa huuhdella huolellisesti näiden antibioottien annostelun välillä. On myös suositeltavaa laimentaa vankomysiiniliuokset niin, että niiden lopullinen vankomysiinihydrokloridipitoisuus on enintään 5 mg/ml.

Vancomycin Orion -valmistetta ei saa antaa intravitreaalisena injektiona. Saostumista on havaittu, kun vankomysiiniä ja keftatsidiimia on annettu intravitreaalisina injektioina eri ruiskuilla ja eri neuloilla endoftalmiitin hoitoon. Lasiaisen sisäinen saostuma hävisi täydellisesti mutta hitaasti 2 kuukauden aikana, jolloin potilaan näön tarkkuuskin parani.

## 6.3 Kesto aika

*Kuiva-aine:* 2 vuotta.

*Välkonsentraatti infuusioliuosta varten:* Jatkolaimenna välittömästi steriiliin injektionesteisiin käytettävään veteen liuottamisen jälkeen.

*Valmis infuusioneste:* Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia 2 °C–8 °C ja 25 °C lämpötilassa natriumkloridiliuoksella 9 mg/ml (0,9 %) tai glukoosiliuoksella 50 mg/ml (5 %) laimennetulla liuoksella.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos lääkettä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä niiden normaalisti tulisi ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattaminen/laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

*Kuiva-aine (avaamaton injektiopullo):* Säilytä alle 25 °C. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Välkonsentraatin ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskootti)

Kirkkaat, lasiset tyyppi I injektiopullot (10 ml tai 20 ml), joissa on klorobutyylikumitulppa ja alumiininen ja muovinen repäisykorkki.

### Pakkauskootti

*Vancomycin Orion 500 mg kuiva-aine välkonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos:* Kuiva-aine lasisessa 10 ml:n injektiopullossa. Pahvikotelossa on 1 tai 10 injektiopulloa.

*Vancomycin Orion 1 000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos:*  
Kuiva-aine lasisessa 20 ml:n injektiopullossa. Pahvikotelossa on 1 tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Kuiva-aine on saatettava käyttökuntoon ja saatava konsentraatti on laimennettava edelleen ennen käyttöä.

### Infuusiokonsentraatin valmistus

500 mg:n injektiopullo: liuota sisältö 10 ml:aan steriiliä vettä.

1 000 mg:n injektiopullo: liuota sisältö 20 ml:aan steriiliä vettä.

Jatkolaimenna välikonsentraatti infuusionesteeksi välittömästi.

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 50 mg vankomysiinihydrokloridia. pH 2,5–4,5.

Vankomysiinihydrokloridiliuoksen alhaisesta pH:sta aiheutuvan saostumisen ehkäisemiseksi kaikki laskimokanyylit ja -katetrit tulee huuhdella fysiologisella suolaliuoksella.

### *Infuusiokonsentraatin ulkonäkö*

Kirkas, väritön tai hieman kellertävänruskea liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Liuos on jatkolaimennettava.

Välikonsentraatin säilytys, ks. kohta 6.3.

### Infuusionesteen valmistus

Vancomycin Orion voidaan laimentaa natriumkloridilla 9 mg/ml (0,9 %) tai glukoosilla 50 mg/ml (5 %).

### Toistoinfuusio

*500 mg vankomysiinihydrokloridia sisältävä injektiopullo:*

10 ml infuusiokonsentraattia laimennetaan 90 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml tai glukoosia 50 mg/ml, jolloin saadaan 5 mg/ml vankomysiinihydrokloridia sisältävä infuusioneste, joka annetaan infuusiona laskimoon.

*1 000 mg vankomysiinihydrokloridia sisältävä injektiopullo:*

20 ml infuusiokonsentraattia laimennetaan 180 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml tai glukoosia 50 mg/ml, jolloin saadaan 5 mg/ml vankomysiinihydrokloridia sisältävä infuusioneste, joka annetaan infuusiona laskimoon.

Infuusionesteen vankomysiinihydrokloridipitoisuus ei saa olla yli 5 mg/ml.

Haluttu annos annetaan hitaasti laskimoon korkeintaan 10 mg/min nopeudella ja vähintään 60 minuutin kuluessa.

### Jatkuva infuusio

Jatkovaa infuusiota tulee käyttää vain, jos toistoinfuusiot eivät ole mahdollisia.

1 000–2 000 mg vankomysiinihydrokloridia liuotetaan välikonsentraatiksi ja laimennetaan riittävään määrään jotakin aiemmin mainittua laimenninta sekä annetaan laskimoinfuusiona siten, että potilas saa hänelle määrätyn vuorokausiannoksen 24 tunnin kuluessa.

### *Infuusionesteen ulkonäkö*



Liuos tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Liuoksen saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Esimerkki:10 kg painoiselle lapselle annettavaa 20 mg/kg-annosta varten tarvitaan 200 mg vankomysiinihydrokloridia, mikä vastaa 40 ml:aa infuusionestettä. Infuusionopeus ei missään tapauksessa saa ylittää 10 mg/min. Käsitteleyhjeet sisältyvät pakkaukseen.

#### Hävittäminen

Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön valmiste on hävitettävä. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Vancomycin Orion 500 mg: 31990  
Vancomycin Orion 1 000 mg: 31991

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.8.2015  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.11.2019

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.3.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vancomycin Orion 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska innehåller 500 mg vankomycinhydroklorid motsvarande 500 000 IE vankomycin.

Vancomycin Orion 1 000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska innehåller 1 000 mg vankomycinhydroklorid motsvarande 1 000 000 IE vankomycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat)

Homogent vitt till ljusbrunt frystorkat pulver.  
Rekonstituerad lösning har ett pH på 2,5 till 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 mjukdelsinfektioner (cSSTI)
- skelett- och ledinfektioner
- samhällsförvärvad lunginflammation (CAP)
- sjukhusförvärvad lunginflammation (HAP), inklusive ventilatorassocierad lunginflammation (VAP)
- infektiös endokardit
- akut bakteriell meningit.

Behandling av patienter med bakteriemi som uppstår i samband med, eller misstänks ha samband med någon av de infektioner som anges ovan.

När det är lämpligt bör vankomycin administreras i kombination med andra antibakteriella medel.

Vankomycin är aktiv enbart eller i kombination med aminoglykosider vid endokardit som orsakas av *Streptococcus viridans* eller *S. bovis*. Endokardit som orsakas av enterokocker (t.ex. *Streptococcus faecalis*) bör behandlas med en kombination av vankomycin och aminoglykosider.

Vankomycin är också indicerat för perioperativ antibakteriell profylax hos patienter i alla åldersgrupper som riskerar att utveckla bakteriell endokardit vid större kirurgiska ingrepp.

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antibakteriella medel bör beaktas.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Vankomycin ska i förekommande fall administreras i kombination med andra antibakteriella medel. Terapeutiska riktlinjer ska följas.

### Intravenös administrering

Den initiala dosen bör baseras på total kroppsvikt. Efterföljande dosjusteringar bör baseras på serumkoncentrationer för att uppnå önskade terapeutiska koncentrationer. Njurfunktionen måste beaktas för efterföljande doser och administreringsintervall.

### Patienter i åldern 12 år och äldre

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

Hos allvarligt sjuka patienter kan en laddningsdos på 25–30 mg per kg kroppsvikt användas för att underlätta att man snabbt uppnår önskade dalvärdeskoncentrationer av vankomycin i serum.

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

Den rekommenderade dosen är 10–15 mg per 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 födelsedatum plus 27 dagar)

För att etablera doseringsregimen för nyfödda bör man söka råd från en läkare som är erfaren i hanteringen av nyfödda. Ett möjligt sätt att dosera vankomycin hos nyfödda illustreras 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 [(tid som förflutit mellan den första dagen i den sista menstruationsperioden och födelsen (gestationsåldern) plus tiden som förflutit efter födseln)].

### Perioperativ profylax mot bakteriell endokardit hos alla åldersgrupper

Den rekommenderade dosen är en initialdos på 15 mg/kg före inducering av anestesi. Beroende på hur länge operationen pågår kan en andra vankomycindos behövas.

### Behandlingstid

Föreslagen behandlingstid visas i tabellen nedan. Under alla omständigheter bör behandlingens varaktighet anpassas till typen och svårighetsgraden av infektion samt det individuella kliniska svaret.

Indikation	Behandlingstid
Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner - Icke-nekrotiserande - Nekrotiserande	7 till 14 dagar 4 till 6 veckor*
Skelett- och ledinfektioner	4 till 6 veckor**

Samhällsförvärdad lunginflammation	7 till 14 dagar
Sjukhusförvärdad lunginflammation, inklusive ventilatorassocierad lunginflammation	7 till 14 dagar
Infektiös endokardit	4 till 6 veckor***
Akut bakteriell meningit	10 till 21 dagar

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

\*\* Längre kurer av oral suppressionsbehandling med lämpliga antibiotika bör övervägas för protesrelaterade ledinfektioner.

\*\*\* Varaktighet och behov av kombinationsbehandling baseras på vilken klaff som är engagerad och typ av organismer.

### Särskilda populationer

#### Äldre

Lägre underhållsdoser kan krävas på grund av åldersrelaterad nedsättning av njurfunktionen.

#### Nedsatt njurfunktion

Hos vuxna och barn med nedsatt njurfunktion bör en initial startdos följd av mätning av dalkoncentrationen av vankomycin i serum övervägas, snarare än dosering enligt doseringsschema, särskilt hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller de som genomgår njurersättningsterapi (RRT) på grund av de många varierande faktorer som kan påverka vankomycinkoncentrationerna hos dessa patienter.

Hos patienter med mild eller måttlig njursvikt får startdosen inte minskas. Hos patienter med svår njursvikt är det att föredra att förlänga administreringsintervallet i stället för att administrera lägre dagliga doser.

Adekvat hänsyn bör tas till samtidig administrering av läkemedel som kan minska vankomycinclearance och/eller förstärka dess biverkningar (se avsnitt 4.4).

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

#### Vuxna

Dosjusteringar hos vuxna patienter kan baseras på uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) med följande formel:

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

Kvinnor:  $0,85 \times \text{värdet beräknat med ovanstående formel}$ .

Den vanliga startdosen för vuxna patienter är 15 till 20 mg/kg som kan administreras var 24:e timme hos patienter med kreatininclearance mellan 20 och 49 ml/min. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 20 ml/min) eller de som står på njurersättningsterapi beror lämplig tid och antal efterföljande doser i stor utsträckning på RRT-modaliteten och bör baseras på dalkoncentrationer av vankomycin i serum och återstående njurfunktion (se avsnitt 4.4). Beroende på den kliniska situationen kan man överväga att vänta med nästa dos i avvaktan på resultaten för vankomycinkoncentrationen.

Hos den kritiskt sjuka patienten med njurinsufficiens bör den initiala laddningsdosen (25 till 30 mg/kg) inte minskas.

#### Pediatrik population

Dosjusteringar hos barn i åldern 1 år och äldre kan baseras på uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) enligt den reviderade Schwartz-formeln:

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

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

För spädbarn och nyfödda under 1 år bör man söka expertråd 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 hos vuxna patienter.

GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	i.v. 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	Upprepad dos baserad på koncentrationer*
Intermittent hemodialys		
Peritonealdialys		
Kontinuerlig njurersättningsterapi	15 mg/kg	Upprepad dos baserad på koncentrationer*

\* Lämpligt val av tidpunkt och antal för efterföljande doser beror till stor del på RRT-modaliteten och bör baseras på vankomycinkoncentrationer i serum erhållna före dosering och på återstående njurfunktion. Beroende på den kliniska situationen kan man överväga att vänta med nästa dos i avvaktan på resultaten för vankomycinkoncentrationen.

#### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt leverfunktion.

#### Graviditet

Signifikant ökade doser kan krävas för att uppnå terapeutisk serumkoncentration hos gravida kvinnor (se avsnitt 4.6).

#### Överviktiga patienter

Hos överviktiga patienter bör initialdosen anpassas individuellt enligt total kroppsvikt, på samma sätt som för icke-överviktiga patienter.

#### Övervakning av vankomycinserumkoncentrationer

Frekvensen av terapeutisk läkemedelsövervakning måste individualiseras baserat på den kliniska situationen och svaret på behandlingen. Allt från dagliga provtagningar som kan krävas hos vissa hemodynamiskt instabila patienter till provtagningar minst en gång i veckan hos stabila patienter som visar ett behandlingssvar. Hos patienter med normal njurfunktion ska serumkoncentrationen av vankomycin kontrolleras den andra behandlingsdagen omedelbart före nästa dos.

Hos patienter med intermittent hemodialys bör vankomycinkoncentrationer normalt mätas före start av hemodialys.

Efter oral administrering bör övervakning av vankomycinserumkoncentrationer hos patienter med inflammatoriska tarmsjukdomar utföras (se avsnitt 4.4).

Terapeutiska dalvärdeskoncentrationer av vankomycin i blod bör normalt vara 10–20 mg/l, beroende på infektionens lokalisering och patogenens känslighet. Dalkoncentrationer på 15–20 mg/l rekommenderas vanligtvis av kliniska laboratorier för att bättre täcka patogener klassade som känsliga med MIC  $\geq$  1 mg/l (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Modellbaserade metoder kan vara användbara vid prediktion av individuella doser för att nå adekvat AUC. Modellbaserat tillvägagångssätt kan användas både vid beräkning av den individuella startdosen och dosjusteringar baserade på resultat av terapeutisk läkemedelsövervakning (se avsnitt 5.1).

### Administreringssätt

#### Intravenös administrering

Intravenöst vankomycin administreras vanligen som en intermittent infusion och doseringsrekommendationerna som presenteras i detta avsnitt för intravenöst vankomycin motsvarar denna typ av administrering.

Vankomycin ska endast administreras som långsam intravenös infusion under minst en timme eller med en maximal hastighet av 10 mg/min (välj det som tar längst tid), som är tillräckligt utspädd (minst 100 ml per 500 mg eller minst 200 ml per 1 000 mg) (se avsnitt 4.4).

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

För information om beredning av lösningen, se avsnitt 6.6.

Kontinuerlig vankomycininfusion kan övervägas, t.ex. hos patienter med instabilt 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 ges intramuskulärt på grund av risken för nekros på administreringsstället.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner kan förekomma (se avsnitt 4.3 och 4.8). Om överkänslighetsreaktioner inträffar måste behandlingen med vankomycin omedelbart avbrytas och lämpliga nödgärder måste sättas in.

Hos patienter som får vankomycin under en längre tid eller samtidigt med andra läkemedel som kan orsaka neutropeni eller agranulocytos bör antalet leukocyter övervakas med jämna mellanrum. Alla patienter som får vankomycin bör genomgå regelbundna hematologiska kontroller, urinanalys, lever- och njurfunktionstester.

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

#### Ototoxicitet

Ototoxicitet som kan vara övergående eller permanent (se avsnitt 4.8), har rapporterats hos patienter med tidigare dövhet som har getts överdoser intravenöst, eller som samtidigt behandlats med andra ototoxiska läkemedel som aminoglykosider. Behandling med vankomycin bör även undvikas hos patienter med tidigare hörselnedsättning. Dövhet kan föregås av tinnitus. Erfarenhet av andra antibiotika indikerar att dövhet kan kvarstå även efter att behandlingen har avbrutits. För att minska risken för ototoxicitet bör blodkoncentrationerna kontrolleras regelbundet. Regelbundna hörseltester rekommenderas också.

Äldre patienter löper speciellt stor risk för hörselskador. Övervakning av vestibulär funktion och hörselfunktion hos äldre bör utföras under och efter behandlingen. Samtidig eller sekventiell användning av andra ototoxiska medel bör undvikas.

#### Infusionsrelaterade reaktioner

Snabb bolusadministrering (dvs. över flera minuter) kan associeras med kraftig hypotension (inklusive chock och, i sällsynta fall, hjärtstillestånd), histaminliknande respons och makulopapulära eller erytematösa utslag ("red man syndrome" eller "red neck syndrome"). Vankomycin skall infunderas långsamt som spädd lösning (2,5 till 5,0 g/l) vid en hastighet av högst 10 mg/min och under minst 60 minuter för att undvika reaktioner relaterade till snabb infusion. När infusionen avbryts klingar vanligen dessa reaktioner av omgående.

Frekvensen av infusionsrelaterade reaktioner (hypotension, rodnad, erytem, urtikaria och pruritus) ökar med samtidig administrering av anestetiska läkemedel (se avsnitt 4.5). Detta kan minskas genom att administrera vankomycin via infusion under 60 minuter, före induktion av anestesi.

#### Allvarliga bullösa reaktioner

Stevens-Johnsons syndrom (SJS) har rapporterats vid användning av vankomycin (se avsnitt 4.8). Om symtom eller tecken på SJS (t.ex. progressiva hudutslag med blåsor eller skadade slemhinnor) uppstår, ska vankomycinbehandlingen avbrytas omedelbart och specialiserad dermatologisk bedömning sökas.

#### Spektrum av antibakteriell aktivitet

Vankomycin har ett spektrum av antibakteriell aktivitet begränsat till grampositiva organismer. Det är inte lämpligt för användning som monoterapi för behandling av vissa typer av infektioner, om inte patogenen redan är dokumenterad och känd för att vara känslig eller det finns en stark misstanke om att den (de) mest sannolika patogenen(erna) skulle vara lämpliga för behandling med vankomycin.

Rationell användning av vankomycin bör beakta det bakteriella aktivitetsspektret, säkerhetsprofilen och lämpligheten av antibakteriell standardbehandling för att behandla den enskilda patienten.

#### Reaktioner relaterade till administreringsstället

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

Effekten och säkerheten av vankomycin har inte fastställts för intratekal, intralumbar och intraventrikulär administrering.

#### Njurtoxicitet

Vankomycin bör användas med försiktighet hos patienter med njursvikt, inklusive anuri, eftersom risken för att utveckla toxiska effekter är mycket högre vid långvariga, höga blodkoncentrationer. Risken för toxicitet ökar med höga blodkoncentrationer eller långvarig behandling.

Regelbundna kontroller av blodkoncentrationen av vankomycin är indicerade vid högdosbehandling och långvarig behandling, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller nedsatt hörsel, samt vid samtidig behandling med nefrotoxiska respektive ototoxiska läkemedel (se avsnitt 4.2).

#### Pediatrik population

De nuvarande intravenösa doseringsrekommendationerna för den pediatrika populationen, i synnerhet för barn under 12 år, kan leda till subterapeutiska vankomycinnivåer i ett stort antal barn. Säkerheten

vid höjd vankomycindosering har emellertid inte bedömts ordentligt och högre doser än 60 mg/kg/dag kan inte rekommenderas generellt.

Vankomycin ska användas med särskild försiktighet hos prematura nyfödda och spädbarn på grund av deras ofullständigt utvecklade njurfunktion och risken för ökad serumkoncentration av vankomycin. Koncentrationen av vankomycin i blodet ska därför övervakas noggrant hos dessa barn. Samtidig användning av vankomycin och anestesiläkemedel har associerats med erytem och histaminliknande rodnad hos barn. På liknande sätt är samtidig användning med nefrotoxiska medel, såsom aminoglykosidantibiotika, NSAID (t.ex. ibuprofen för stängning av öppetstående ductus arteriosus) eller amfotericin B, associerad med en ökad risk för nefrotoxicitet (se avsnitt 4.5) och därmed är mer frekvent övervakning av vankomycins serumkoncentrationer och njurfunktion indicerat.

#### Äldre patienter

Den naturliga minskningen av glomerulär filtration med stigande ålder kan leda till förhöjda serumkoncentrationer av vankomycin om dosen inte justeras (se avsnitt 4.2).

#### Läkemedelsinteraktioner med anestesiläkemedel

Anestesiinducerad myokarddepression kan förstärkas av vankomycin. Under anestesi måste doserna vara väl utspädda och administreras långsamt med noggrann hjärtövervakning. Positionsändringar bör skjutas upp tills infusionen är klar, för att möjliggöra postural anpassning (se avsnitt 4.5).

#### Pseudomembranös enterokolit

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

#### Superinfektion

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

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Andra potentiellt nefro- eller ototoxiska läkemedel

En samtidig eller på varandra följande dos av vankomycin och andra potentiellt oto- eller nefrotoxiska läkemedel kan förhöja oto- eller nefrotoxiciteten. Nefrotoxiska läkemedel kan vara jodkontrastmedel, aminoglykosider, organoplatiner, metotrexat vid höga doser och vissa antivirala läkemedel såsom pentamidin, foscarnet, aciclovir, ganciclovir, famciclovir, valaciclovir, valganciclovir, ciclosporin eller takrolimus). Ototoxiska läkemedel kan vara aminoglykosider, organoplatiner, samt vissa diuretika. I synnerhet krävs noggrann kontroll vid samtidig behandling med aminoglykosider. I dessa fall ska maxdosen vankomycin begränsas till 500 mg var 8:e timme.

#### Anestetika

Det har rapporterats att förekomsten av potentiella biverkningar (som hypotoni, hudrodnad, erytem, urtikaria, myokarddepression och pruritus) ökar när vankomycin ges samtidigt med anestetika. För att undvika sådana biverkningar bör vankomycininfusionen ges minst 60 minuter innan anestesi inleds (se avsnitt 4.4).

#### Muskelavslappande medel

Om vankomycin ges under eller omedelbart efter en operation kan effekten (neuromuskulär blockad) av muskelavslappande medel (t.ex. succinylkolin) som ges samtidigt förstärkas eller förlängas.

#### Orala antikoagulantia



Samtidig administrering av vankomycin och warfarin kan öka dess antikoagulerande effekt. Flera rapporter har förekommit om ökning av oral antikoagulationsaktivitet hos patienter som fått antibakteriella medel, inklusive glykopeptider. Risken kan variera beroende på den bakomliggande infektionen, åldern och allmäntillståndet hos patienten, vilket gör att glykopeptidernas roll vid förhöjningen av INR (International Normalised Ratio) är svår att bedöma. Det rekommenderas att INR kontrolleras ofta under och kort efter samtidig behandling med vankomycin med oralt antikoagulantium.

#### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inte tillräckliga data beträffande användning av vankomycin hos gravida kvinnor. Djurstudier indikerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Vankomycin passerar placenta och potentiell risk för embryonal och neonatal ototoxicitet och nefrotoxicitet kan inte uteslutas. Vankomycin bör enbart användas vid graviditet om det är helt nödvändigt, och efter noggrant övervägande av förhållandet nytta–risk.

#### Amning

Vankomycin utsöndras i human bröstmjolk. Iakttta försiktighet vid användning av vankomycin hos ammande mödrar på grund av risken för biverkningar hos barnet (störningar i tarmfloran med diarré, jästliknande svampkolonier och eventuellt påföljande sensibilisering). Efter en avvägning om nyttan av läkemedlet för den ammande modern, måste ett beslut tas om amningen ska avbrytas eller om vankomycinbehandlingen ska avbrytas/stoppas, där hänsyn tas till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

Data saknas.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är flebit, pseudo-allergiska reaktioner och rodnad på överkroppen ("red neck syndrome") i samband med alltför snabb intravenös infusion av vankomycin.

#### Tabellförteckning över biverkningar

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningarna som anges nedan definieras enligt MedDRA-konventionen om frekvens och databasen 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 ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<i>MedDRA-klassificering av organsystem</i>	<i>Vanliga: (<math>\geq 1/100</math> till <math>&lt; 1/10</math>)</i>	<i>Mindre vanliga (<math>\geq 1/1\ 000</math> till <math>&lt; 1/100</math>)</i>	<i>Sällsynta (<math>\geq 1/10\ 000</math> till <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</i>	<i>Mycket sällsynta (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
Blodet och lymfsystemet			Agranulocytos, reversibel neutropeni <sup>1</sup> , trombocytopeni, eosinofili, pancytopeni		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska reaktioner <sup>2</sup>		
Öron och balansorgan		Övergående eller permanent hörselnedsättning <sup>4</sup>	Vertigo, tinnitus <sup>3</sup> , yrsel		
Hjärtat				Hjärtstopp	
Blodkärl	Blodtrycks-sänkning		Vaskulit		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné, stridor				
Magtarmkanalen			Illamående	Pseudomembranös enterokolit	Kräkningar, diarré
Hud och subkutan vävnad	Rodnad på överkroppen ("red man syndrome"), exantem och slemhinneinflammation, klåda, urtikaria			Exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom, Linjär IgA bullös dermatos <sup>5</sup>	Eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), AGEP (akut generaliserad exantemös pustulos)
Njurar och urinvägar	Njurinsufficiens manifesterad främst som förhöjt serumkreatinin och serumurea		Interstitiell nefrit, akut njursvikt.		Akut tubulär nekros
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-	Flebit, rodnad på överkroppen och i ansiktet		Läkemedels-inducerad feber, frossa, smärta och muskel-		

<i>MedDRA-klassificering av organsystem</i>	<i>Vanliga: (<math>\geq 1/100</math> till <math>&lt; 1/10</math>)</i>	<i>Mindre vanliga (<math>\geq 1/1\ 000</math> till <math>&lt; 1/100</math>)</i>	<i>Sällsynta (<math>\geq 1/10\ 000</math> till <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</i>	<i>Mycket sällsynta (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
stället			spasmer i bröst- och ryggmuskler		

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

<sup>1</sup> Reversibel neutropeni som vanligen börjar en vecka eller mer efter start av intravenös terapi eller efter en totaldos på mer än 25 g.

<sup>2</sup> Under eller kort efter snabb infusion kan anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner inklusive väsende andning förekomma. Reaktionerna avtar när administrering stoppas, vanligtvis mellan 20 minuter och 2 timmar. Vankomycin bör infunderas långsamt (se avsnitt 4.2 och 4.4). Nekros kan förekomma efter intramuskulär injektion.

<sup>3</sup> Tinnitus, som eventuellt uppstår före dövhet, bör betraktas som en indikation på att behandlingen ska sättas ut.

<sup>4</sup> Ototoxicitet har främst rapporterats hos patienter som fått höga doser, eller hos dem som fått samtidig behandling med andra ototoxiska läkemedel som aminoglykosid, eller hos dem som hade nedsatt njurfunktion eller hörsel sedan tidigare.

<sup>5</sup> Om ett bullöst syndrom misstänks ska läkemedlet sättas ut och dermatologisk bedömning bör utföras av specialist

#### Pediatrik population

Säkerhetsprofilen är i allmänhet likartad mellan barn och vuxna patienter. Njurtoxicitet har beskrivits hos barn, vanligen i association 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 till (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Överdoseringsymtom inkluderar ototoxicitet, red man-syndrom och njursvikt med förhöjda koncentrationer kreatinin eller urea i serum.

#### Åtgärder vid överdosering

- ingen känd antidot finns
- symptomatisk behandling med upprätthållande av njurfunktionen krävs
- vankomycin elimineras inte eller endast i ringa grad från blodet med hemodialys eller peritonealdialys
- hemofiltration eller hemoperfusion med polysulfonhartser har använts för att minska

serumkoncentrationerna av vankomycin.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, antibakteriella glykopeptider, ATC-kod: J01XA01

#### Verkningsmekanism

Vankomycin är ett tricykliskt glykopeptidantibiotikum som hämmar grampositiva bakteriers cellväggsyntes genom att binda med hög affinitet till D-alanyl-D-alanin-terminus i cellväggens prekursorer. Läkemedlet har långsam baktericid effekt för prolifererande mikroorganismer. Dessutom försämrar det permeabiliteten hos bakteriecellmembranet och hämmar RNA-syntes.

#### Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållande

Vankomycin uppvisar koncentrationsoberoende aktivitet med området under koncentrationskurvan (AUC) dividerat med den minsta inhiberande koncentrationen (MIC) hos målorganismen som primär prediktiv parameter för effekt. Baserat på *in vitro*, djur- och begränsade humandata har ett AUC/MIC-förhållande på 400 fastställts som PK/PD-mål för att uppnå klinisk effektivitet med vankomycin. För att uppnå detta mål när MIC-värdena 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 hos enterokocker och baseras på förvärvande av olika van-genkomplex som förändrar D-alanyl-D-alanin-målet till D-alanyl-D-laktat eller D-alanyl-D-serin, vilka binder vankomycin dåligt. I vissa länder observeras ökande 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 cellväggstrukturen resulterar i ”intermediär” känslighet, vilken vanligtvis är heterogen. Dessutom har meticillinresistenta staphylococcus-stammar (MRSA) med minskad känslighet för vankomycin rapporterats. Den minskade känsligheten eller resistensen mot vankomycin hos *Staphylococcus* är inte klarlagd. Ett flertal genetiska element och flera mutationer krävs.

Det finns ingen korsresistens mellan vankomycin och andra klasser av antibiotika. Korsresistens med andra glykopeptidantibiotika, såsom teikoplanin, förekommer. Sekundär resistensutveckling under behandling är sällsynt.

#### Synergieffekter

Kombinationen av vankomycin med ett aminoglykosidantibiotikum har en synergistisk effekt mot många stammar av *Staphylococcus aureus*, grupp D-streptokocker (icke-enterokocker), enterokocker och streptokocker av viridans-gruppen. Kombinationen av vankomycin med en cefalosporin har en synergistisk effekt mot vissa oxacillin-resistenta *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. Med tanke på att vankomycin i kombination med ett cefalosporin även kan ha en antagonistisk effekt mot vissa *Staphylococcus epidermidis*-stammar och i kombination med rifampicin mot vissa *Staphylococcus aureus*-stammar är föregående synergismtestning användbart.

Prover för bakteriekulturer bör erhållas för att isolera och identifiera de orsakande organismerna och för att bestämma deras känslighet för vankomycin.

### Brytpunkter för resistensbestämning

Vankomycin är aktivt mot grampositiva bakterier, såsom stafylokocker, streptokocker, enterokocker, pneumokocker, och clostridier. Gramnegativa bakterier är resistenta.

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för vissa arter och lokal information om resistens är önskvärd, speciellt vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov bör expertråd inhämtas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas. Denna information ger endast ungefärlig vägledning beträffande chansen för huruvida mikroorganismer är känsliga för vankomycin.

MIC-brytpunkter som fastställts av Europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) är som följer:

	Känslig	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulasnegativa stafylokocker <sup>1</sup>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> -grupper A, B, C och G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Grampositiva anaerober	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

<sup>1</sup> *S. aureus* med vankomycin MIC-värden på 2 mg/l är på gränsen av vildtypsfördelningen och det kan finnas ett försämrat kliniskt svar.

#### **Normalt känsliga arter**

##### **Grampositiva**

*Enterococcus faecalis*.  
*Staphylococcus aureus*  
Methicillinresistent *Staphylococcus aureus*  
Koagulasnegativ *Staphylococci*  
*Streptococcus* spp.  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Enterococcus* spp.  
*Staphylococcus* spp.

##### **Anaeroba arter**

*Clostridium* spp. förutom *Clostridium innocuum*  
*Eubacterium* spp.  
*Peptostreptococcus* spp.

#### **Arter där förvärvad resistens kan utgöra ett problem**

*Enterococcus faecium*

#### **Naturligt resistenta arter**

##### **Alla gramnegativa bakterier**

##### **Grampositiva aeroba arter**

*Erysipelothrix rhusiopathiae*  
*Heterofermentative Lactobacillus*  
*Leuconostoc* spp.  
*Pediococcus* spp.

### **Anaeroba arter**

*Clostridium innocuum*

Uppkomsten av resistens mot vankomycin skiljer sig från ett sjukhus till ett annat och därför bör ett lokalt mikrobiologiskt laboratorium kontaktas för relevant lokal information.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Vankomycin administreras intravenöst för behandling av systemiska infektioner.

Hos patienter med normal njurfunktion ger intravenös infusion av multipla doser av 1 g vankomycin (15 mg/kg) under 60 minuter ungefärliga genomsnittliga plasmakoncentrationer av 50–60 mg/l, 20–25 mg/l och 5–10 mg/l, omedelbart, 2 timmar respektive 11 timmar efter avslutad infusion. Plasmanivåerna erhållna efter multipla doser är liknande de som uppnås efter en enda dos.

### Distribution

Distributionsvolymen är ca 60 liter/1,73 m<sup>2</sup> kroppsytta. Vid serumkoncentrationer av vankomycin på 10 mg/l till 100 mg/l är bindningen av läkemedlet till plasmaproteiner ca 30–55 %, mätt genom ultrafiltrering.

Vankomycin diffunderar lätt över placenta och fördelas i navelsträngsblod. I icke-inflammerade hjärnhinnor passerar vankomycin blod-hjärnbarriären endast till en låg grad.

### Metabolism

Vankomycin metaboliseras endast i liten omfattning. Efter parenteral tillförelse utsöndras det via glomerulär filtration genom njurarna nästan fullständigt som mikrobiologiskt aktiv substans (ca 75–90 % inom 24 timmar).

### Eliminering

Halveringstiden hos vuxna patienter med normal njurfunktion är 4–6 timmar, hos barn 2,2–3 timmar. Plasmaclearance är ungefär 0,058 l/kg/h och njurclearance ca 0,048 l/kg/h. Inom 24 timmar utsöndras cirka 80 % av administrerad vankomycindos i urinen genom glomerulär filtration. Nedsatt njurfunktion fördröjer utsöndringen av vankomycin. Hos patienter utan fungerande njurar är den genomsnittliga halveringstiden 7,5 dagar. På grund av ototoxicitet från vankomycinbehandling är adjuvant övervakning av plasmakoncentrationen indicerad i sådana fall.

Utsöndring via gallan är obetydlig (mindre än 5 % av en dos).

Trots att vankomycin inte elimineras effektivt genom hemodialys eller peritonealdialys har det förekommit rapporter om en ökning av vankomycinclearance med hemoperfusion och hemofiltrering.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Vankomycinkoncentrationen ökar i allmänhet proportionellt med ökande dos. Plasmakoncentrationer under upprepad dosering liknar dem efter administrering av en enda dos.

### Egenskaper hos särskilda grupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

Vankomycin utsöndras huvudsakligen genom glomerulär filtration. Hos patienter med nedsatt njurfunktion är den terminala halveringstiden av vankomycin förlängd och total kroppsclearance

reducerad. På grund av detta bör optimal dos beräknas i enlighet med doseringsrekommendationerna som ges i avsnitt 4.2. Dosering och administreringsätt.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Vankomycins farmakokinetik förändras inte hos patienter med nedsatt leverfunktion.

#### *Gravida kvinnor*

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

#### *Överviktiga patienter*

Distributionen av vankomycin kan förändras hos överviktiga patienter på grund av ökad distributionsvolym, ökad njurclearance och möjliga förändringar i plasmaproteinbindning. I dessa subpopulationer sågs högre vankomycinkoncentrationer i serum än förväntat hos manliga friska vuxna (se avsnitt 4.2).

#### Pediatrik population

Vankomycins farmakokinetiska egenskaper har visat stor interindividuell variabilitet hos förtidigt födda och fullgågna nyfödda. Hos nyfödda varierar distributionsvolymen för vankomycin efter intravenös administrering mellan 0,38 och 0,97 l/kg, liknande värden för vuxna, medan clearance varierar mellan 0,63 och 1,4 ml/kg/min. Halveringstiden varierar mellan 3,5 och 10 h och är längre än hos vuxna, vilket återspeglar de normalt lägre värdena för clearance hos nyfödda.

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke-kliniska uppgifter tyder inte på några särskilda risker för människa baserat på sedvanliga studier av säkerhetsfarmakologi och upprepad dostoicitet.

Uppgifterna om mutagena effekter är begränsad, och indikerar inga risker. Det finns inga långtidsstudier på djur angående karcinogen risk tillgängliga. I teratogenicitetsstudier där råttor och kaniner fick doser som ungefärligt motsvarade den mänskliga dosen baserat på kroppsytan ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) noterades inga direkta eller indirekta teratogena effekter.

Djurstudier avseende perinatal/postnatal användning och påverkan på fertiliteten har inte genomförts.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Inga.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Vancomycin Orion har lågt pH-värde. Detta kan orsaka kemisk eller fysikalisk instabilitet vid blandning med andra läkemedel. Därför ska alla parenterala lösningar kontrolleras visuellt för utfällningar och missfärgning före användning.

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

#### Kombinationsbehandling

Vid kombinationsbehandling av vankomycin med andra antibiotika/kemoterapeutika bör preparaten administreras separat.

Blandningar av lösningar av vankomycin och beta-laktamantibiotika har visat sig vara fysikaliskt oförenliga. Sannolikheten för utfällning ökar med högre koncentrationer av vankomycin. Det rekommenderas att adekvat spola intravenösa nålar mellan administrering av dessa antibiotika. Det rekommenderas också att utspädda lösningar av vankomycinhydroklorid till 5 mg/ml eller mindre.

Vancomycin Orion är inte godkänt för administrering som intravitreal injektion. Utfällning har observerats efter intravitreal injektion av vankomycin och ceftazidim med separata sprutor och nålar för behandling av endoftalmit. Utfällningen i glaskroppen upplöstes fullständigt men långsamt under en period av 2 månader, under vilken också synskärpan förbättrades.

### 6.3 Hållbarhet

*Pulver:* 2 år.

*Rekonstituerat koncentrat till infusionsvätska, lösning:* Används omedelbart efter rekonstituering med sterilt vatten för injektionsvätskor.

*Färdigspädd infusionsvätska, lösning:* Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 48 timmar vid förvaring vid 2–8 °C och 25 °C med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) för injektion och med glukos 50 mg/ml (5 %) för injektion.

Från mikrobiologisk utgångspunkt ska beredda lösningar användas omedelbart. Om den färdigberedda produkten inte användes omedelbart är användningstid och förhållanden före användandet användarens ansvar. Normalt ska lagringstiden ej överstiga 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte beredning/spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

*Pulver (öppnad injektionsflaska):* Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänslig.

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

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös typ I injektionsflaska (10 eller 20 ml) försluten med en klorbutyl-gummipropp och ett snäpplock i aluminium och plats.

#### Förpackningsstorlek

*Vancomycin Orion 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning:* pulver i 10 ml injektionsflaska av glas, kartonger med 1 eller 10 injektionsflaskor.

*Vancomycin Orion 1 000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning:* pulver i 20 ml injektionsflaska av glas, kartonger med 1 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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



#### Iordningställande av infusionskoncentrat

500 mg injektionsflaska: löses i 10 ml sterilt vatten.

1 000 mg injektionsflaska: löses i 20 ml sterilt vatten.

Späd det rekonstituerade koncentratet omedelbart till infusionsvätska, lösning.

En ml av det rekonstituerade koncentratet till infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg vankomycinhydroklorid. pH 2,5–4,5.

För att undvika utfällning, pga att vankomycinhydroklorid vid upplösning har lågt pH, bör kanyler och katetrar för intravenöst bruk spolas med natriumkloridlösning.

#### *Utseende av infusionskoncentratet*

Klar, färglös till något gulbrun lösning fri från partiklar.

Ytterligare spädning krävs.

För förvaringsanvisningar för rekonstituerad produkt, se avsnitt 6.3

#### Iordningställande av infusionsvätska, lösning

Vancomycin Orion kan spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %).

#### Intermittent infusion

*Flaska innehållande 500 mg vankomycinhydroklorid:*

För att få en 5 mg/ml vankomycinhydroklorid infusionsvätska späds 10 ml infusionskoncentrat med 90 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml, och ges som intravenös infusion.

*Flaska innehållande 1 000 mg vankomycinhydroklorid:*

För att få en 5 mg/ml vankomycinhydroklorid infusionsvätska späds 20 ml infusionskoncentrat med 180 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml, och ges som intravenös infusion.

Koncentrationen av vankomycinhydroklorid i infusionsvätska skall inte överstiga 5 mg/ml.

Den önskade dosen skall administreras långsamt genom intravenös infusion vid en hastighet av högst 10 mg/minut, under minst 60 minuter eller ännu längre.

#### Kontinuerlig infusion

Detta läkemedel bör administreras som kontinuerlig infusion om intermittent infusion inte är möjlig.

Späd 1 000–2 000 mg löst vankomycinhydroklorid i en tillräcklig volym av ett lämpligt utspädningsmedel (se ovan). Administrera lösningen genom droppinfusion, så patienten får ordinerad daglig dos i 24 timmar.

#### *Utseende av infusionsvätska, lösning*

Lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.

Lösningen ska endast användas om lösningen är klar och fri från partiklar.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

Exempel: Dosering 20 mg/kg kroppsvikt till barn (10 kg) motsvarar 200 mg vankomycinhydroklorid, vilket innebär 40 ml av infusionsvätskan.

Infusionshastigheten bör inte i något fall överstiga 10 mg/min. Instruktioner för hantering finns i förpackningen.

#### Destruktion

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk. Oanvänd produkt måste kasseras. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Vancomycin Orion 500 mg: 31990  
Vancomycin Orion 1 000 mg: 31991

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 21.8.2015  
Datum för den senaste förnyelsen: 15.11.2019

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.3.2020