

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vancomycin Orion 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
Vancomycin Orion 1000 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 1000 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 infektioiden 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 nosta 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)

| <b>PMA (viikkoa)</b> | <b>Annos (mg/kg)</b> | <b>Antoväli (h)</b> |
|----------------------|----------------------|---------------------|
| < 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.

| <b>Käyttöaihe</b>   | <b>Hoidon kesto</b>         |
|---|-----------------------------|
| Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot<br>- Ei-nekrotisoiva<br>- Nekrotisoiva | 7–14 päivää<br>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*** |
| 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

#### Ikäkkäät potilaat

Pienemmät ylläpitoannokset voivat olla tarpeen ikään liittyvän munuaisten vajaatoiminnan vuoksi.

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Samanaikaisesti annettavat lääkevalmisteet, jotka saattavat pienentää vankomysiinin puhdistumaa ja/tai voimistaa sen hättävaiikutuksia, 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:  $(\text{Paino [kg]} \times 140 - \text{ikä [vuotta]}) / 72 \times \text{seerumin kreatiinipitoisuus (mg/dl)}$

Naiset:  $0,85 \times \text{edellä olevan kaavan mukaan laskettu arvo.}$

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 vankomysiinitasoista odotetaan.

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

#### Pediatriiset potilaat

Annoksen muuttaminen 1 vuoden ikäisillä ja sitä vanhemmilla pediatriisilla potilailla voi perustua arvioituun glomerulussuodospitoisuuteen (eGFR), joka on laskettu tarkistetulla Schwartzin kaavalla:  
 $eGFR \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = (\text{pituus cm} \times 0,413) / \text{seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl)}$   
 $eGFR \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = (\text{pituus cm} \times 36,2) / \text{seerumin kreatiniinipitoisuus (\mu\text{mol/l})}$

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

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

| GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | 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 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 kestäväenä laskimoinfuusiona tai enimmäisnopeudella 10 mg/min (kumpi tahansa kestää pidempään), jota on laimennettu riittävästi (vähintään 100 ml/500 mg tai vähintään 200 ml/1 000 mg) (ks. kohta 4.4).

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

Katso tiedot liuoksen valmistamisesta kohdasta 6.6.

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

## **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 teikoplaniiniinista, 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 kestäväenä 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 sydänlihasklamaa. Anestesian aikana annosten on oltava hyvin laimennettuja, ja ne on annettava hitaasti. Sydäntä on tarkkailtava huolellisesti. Ennen asennon muuttamista on odotettava, että infuusio on annettu, jotta asennon säätäminen on mahdollista (ks. kohta 4.5).

### Pseudomembranoottinen enterokoliitti

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

### Superinfektio

Vankomysiinin pitkäaikainen käyttö saattaa johtaa vastustuskykyisten organismien 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, sydänlihasklamaa 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).

### Lihasselaksantit

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 pidättydytäänkö vankomysiinihoidosta, ottaen huomioon rintaruokinnan hyöty lapselle ja hoidosta koituva hyöty äidille.

#### Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

### **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 ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ); 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><br>( $\geq 1/100$ ,<br>$< 1/10$ )   | <i>Melko harvinainen</i><br>( $\geq 1/1\ 000$ ,<br>$< 1/100$ ) | <i>Harvinainen</i><br>( $\geq 1/10\ 000$ ,<br>$< 1/1\ 000$ )                                      | <i>Hyvin harvinainen</i><br>( $< 1/10\ 000$ )  | <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 kuulonmenetykset <sup>4</sup>             | Kiertohuimaus, tinnitus <sup>3</sup> , heitehuimaus   |  |   |
| Sydän                                    |  |  |   | Sydänpysähdys  |   |
| Verisuonisto                             | Verenpaineen lasku   |  | Vaskuliitti   |  |   |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Hengenahdistus (dyspnea), hengityksen vinkuminen   |  |   |  |   |
| Ruansulatuselimistö                      |  |  | Pahoinvointi  | Pseudomembranoottinen enterokoliitti   | Oksentelu, ripuli   |
| Iho ja ihonalainen kudos                 | Ylävartalon punohtuminen ("punaisen miehen oireyhtymä"), eksanteema ja limakalvotulehdus, kutina, nokkosihottuma |  |   | Eksfoliativinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä, lineaarinen IgA-tauti/rakkulainen dermatoosi <sup>5</sup> | Eosinofilia ja systeemiset oireet (DRESS-oireyhtymä), AGEP (akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi) |
| Munuaiset ja virtsatiet                  | Munuaisten vajaatoiminta, joka ilmenee ensisijaisesti suurentuneena seerumin kreatiniini- ja ureapitoisuutena    |  | Interstitiaalinen nefriitti, akuutti munuaisten vajaatoiminta                                     |  | Akuutti tubulaarinen nekroosi   |
| Yleisoireet ja                           | Laskimo-   |  | Lääkekuume,   |  |   |

| <i>Elinjärjestelmä</i>         | <i>Yleinen</i><br>( $\geq 1/100$ ,<br>< $1/10$ ) | <i>Melko harvinainen</i><br>( $\geq 1/1\ 000$ ,<br>< $1/100$ ) | <i>Harvinainen</i><br>( $\geq 1/10\ 000$ ,<br>< $1/1\ 000$ )   | <i>Hyvin harvinainen</i><br>( $< 1/10\ 000$ ) | <i>Tuntematon</i> |
|--------------------------------|--|--|--|---|-------------------|
| antopaikassa todettavat haitat | tulehdus, ylävartalon ja kasvojen punoitus       |  | 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 ihotautien 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–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 hemofiltraatiota 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 seerumipitoisuuksia (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” herkkyyden, mikä on yleisimmin heterogeenistä. Lisäksi on raportoitu metisilliinille resistenttejä *Staphylococcus*-kantoja (MRSA), joiden herkkyys vankomysiinille on heikentynyt. *Staphylococcus*-bakteerien heikentynyttä herkkyyttä tai resistenssiä vankomysiinille ei ymmärretä hyvin. Tarvitaan useita geneettisiä elementtejä ja lukuisia mutaatioita.

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

#### Synergismi

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

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

#### Herkkyysmäärityksen raja-arvot

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

Hankitun resistenssin vallitsevuus saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti eri lajeilla, joten paikalliset tiedot resistenssilanteesta ovat toivottavia, erityisesti vaikeita infektoita 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 herkkyudesta 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.

#### **Yleisesti herkät lajit**

##### **Grampositiiviset**

*Enterococcus faecalis*  
*Staphylococcus aureus*  
 Metisillinille resistentti *Staphylococcus aureus*  
 Koagulaasinegatiiviset stafylokokit  
*Streptococcus* spp.  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Enterococcus* spp.  
*Staphylococcus* spp.

##### **Anaerobiset lajit**

*Clostridium* spp. paitsi *Clostridium innocuum*  
*Eubacterium* spp.  
*Peptostreptococcus* spp.

#### **Lajit, joiden kohdalla hankittu resistenssi voi olla ongelma**

*Enterococcus faecium*

#### **Luonnostaan resistentit**

**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 viivyttää 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 peritoneaalidialyysissä, vankomysiinin puhdistumassa on raportoitu kasvua hemoperfuusion ja hemofiltraation yhteydessä.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

## Ominaisuudet erityisryhmissä

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Vankomysiini poistuu elimistöstä ensisijaisesti glomerulaarisen suodattumisen kautta. Potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt, vankomysiinin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika pitkittyy ja kokonaispuhdistuma pienenee. Siksi optimaalinen annos on laskettava yhdenmukaisesti kohdassa 4.2 ”Annostus ja antotapa” annettujen annossuositusten kanssa.

### *Maksan vajaatoiminta*

Vankomysiinin farmakokinetiikka ei muutu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

### *Raskaana olevat naiset:*

Terapeuttisten seerumin lääkeainepitoisuuksien saavuttaminen raskaana olevilla naisilla voi vaatia merkittävästi suurempia annoksia (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 1000 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.

1000 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.

*1000 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.

1000–2000 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. Käsitteleyohjeet sisältyvät pakkaukseen.

### Hävittäminen

Injektionpullot 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 1000 mg: 31991

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.8.2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.3.2018