

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vancomycin MIP Pharma 500 mg, Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Vancomycin MIP Pharma 1000 mg, Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 500 mg tai 1000 mg vankomysiinihydrokloridia, joka vasta 500 000 IU:ta tai 1 000 000 IU:ta vankomysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Hieno jauhe, joka on valkoista, vaaleanpunertavaa tai ruskehtavaa.

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
- bakteremia, joka liittyy tai jonka epäillään liittyvän edellä mainittuihin.

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 yhdessä muiden bakteerilääkkeiden kanssa.

Laskimonsisäinen anto

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

12-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat

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

Vakavasti sairailta potilailla 25–30 mg:n kyllästysannosta painokiloa kohti voidaan käyttää nopeuttamaan seerumin vankomysiinipitoisuuden 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)

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

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

Hoidon kesto

Suositeltu 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
Sairaalakeuhkokuume, mukaan lukien hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume	7 - 14 päivää
Tarttuva endokardiitti	4 - 6 viikkoa***

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

** Tekoniveleihin liittyviin infektioihin on harkittava pitkäkestoisempia suun kautta otettavia suppressiohoitokoureja sopivilla antibiooteilla.

*** Yhdistelmähoiton 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 pediatriksille potilaille tulisi harkita aikataulutetun annosohjelman sijasta aloitusannosta ja sen jälkeen toteutettavaa seerumin pienimpien vankomysiiniipitoisuuksien seuranta. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai jotka saavat munuaiskorvaushoitoa (RRT).

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

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

Vankomysiini poistuu huonosti jaksottaisessa hemodialyysissa. High flux -kalvojen ja jatkuvan munuaiskorvaushoidon (CRRT) käyttäminen kuitenkin suurentaa vankomysiinin puhdistumaa, ja korvausannos on yleensä tarpeen (yleensä hemodialyysin jälkeen, kun kyseessä on jaksottainen hemodialyysi).

Aikuiset

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

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

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 vankomysiinitasoista odotetaan.

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

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

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

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

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

Maksan vajaatoiminta:

Annosta ei tarvitse muuttaa 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 lääke seurannan (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 vakailta 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.

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

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

Antotapa

Laskimonsisäinen anto

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

Vankomysiiniä saa antaa vain hitaana, vähintään tunnin kestävässä 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-infuusiotta voidaan harkita esim. potilaille, joiden kohdalla vankomysiinin puhdistuma on epävakaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vankomysiiniä ei tule antaa lihakseen antopaikan nekroosiriskin vuoksi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät 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.

Aktibakteerisen aktiivisuuden kirjo

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

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

Ototoksisuus

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

Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset

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

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

Antopaikkaan liittyvät reaktiot

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

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

Nefrotoksisuus

Vankomysiiniä on käytettävä varoen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien anuria, sillä mahdollisuus toksisten vaikutusten kehittymiseen on paljon suurempi, jos pitoisuudet veressä ovat pitkään korkeita. Toksisuuden riski kasvaa, jos veren lääkeainepitoisuudet ovat korkeita tai jos hoito jatkuu pitkään.

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

Pediatriset potilaat

Tämänhetkiset laskimonsisäiset annossuositukset pediatrisille potilaille, erityisesti alle 12-vuotiaille lapsille, saattavat johtaa merkittäväällä määrällä lapsia alle terapeutin 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 liikakasvuun. Potilaan huolellinen tarkkailu on välttämätöntä. Jos hoidon aikana todetaan superinfektio, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin.

Silmät

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

Vankomysiinin annossa silmän etukammion sisään tai silmän lasiaiseen kaihileikkauksen aikana tai jälkeen on havaittu yksittäisinä tapauksina hemorragista okklusiivista verkkokalvon vaskuliittia (Haemorrhagic Occlusive Retinal Vasculitis, HORV).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut mahdollisesti nefrotoksiset tai ototoksiset lääkevalmisteet

Samanaikainen tai peräkkäinen vankomysiinin anto muiden mahdollisesti ototoksisten tai nefrotoksisten lääkevalmisteiden (esim. piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmä) kanssa voi lisätä ototoksisuutta tai nefrotoksisuutta (ks. kohta 4.4). Huolellinen tarkkailu on tarpeellista erityisesti annettaessa samanaikaisesti aminoglykosideja. Näissä tapauksissa enimmäisannos vankomysiini on rajoitettava 500 mg 8 tunnin välein.

Anestesia-aineet

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

Lihlasrelaksantit

Jos vankomysiinihydrokloridia annetaan leikkauksen aikana tai heti sen jälkeen, samanaikaisesti annetun lihasrelaksantin (esim. suksinylikoliinin) vaikutukset, kuten neuromuskulaarinen salpaus, voivat voimistua tai pitkittyä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Tarkkoja tietoja vankomysiinin raskausaikaisesta käytöstä ei ole saatavilla. Eläimillä tehdyt lisääntymistoksisuustutkimukset eivät viittaa raskauden keston, alkionkehitykseen tai sikiöön kohdistuviin vaikutuksiin (ks. kohta 5.3).

Vankomysiini läpäisee kuitenkin istukan, joten alkioon ja vastasyntyneeseen lapseen kohdistuvan oto- ja nefrotoksisuuden riskiä ei voida sulkea pois. Tästä syystä vankomysiiniä tulee käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä ja vain huolellisen riski/hyötyarvioinnin jälkeen.

Imetys:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vankomysiini valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja 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").

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

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Seuraavat haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyysluokituksen mukaisesti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($> 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	
Yleisyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos:	
Harvinainen	Korjautuva neutropenia, agranulosytoosi, eosinofilia, trombosytopenia, pansytopenia.
Immuunijärjestelmä:	
Harvinainen	Yliherkkyysoireet, anafylaktiset reaktiot
Kuulo ja tasapainoelin:	
Melko harvinainen	Ohimenevä tai pysyvä kuulonmenetyk
Harvinainen	Kiertohuimaus, tinnitus, heitehuimaus
Sydän:	
Hyvin harvinainen	Sydänpysähdys
Verisuonisto:	
Yleinen	Verenpaineen lasku
Harvinainen	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:	
Yleinen	Hengenahdistus, hengityksen vinkuminen
Ruoansulatuselimistö:	
Harvinainen	Pahoinvointi
Hyvin harvinainen	Pseudomembranoottinen enterokoliitti
Tuntematon	Oksentelu, ripuli
Iho ja ihonalainen kudos:	
Yleinen	Ylävartalon punoitus ("punaisen miehen oireyhtymä"), eksanteema ja limakalvotulehdus, kutina, nokkosihottuma
Hyvin harvinainen	Eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), lineaarinen IgA-tauti/rakkulainen dermatosi
Tuntematon	Eosinofilia ja systeemiset oireet (DRESS-oireyhtymä), AGEP (akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi)
Munaiset ja virtsatiet:	
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta, joka ilmenee ensisijaisesti suurentuneena seerumin kreatiini- ja ureapitoisuutena
Harvinainen	Interstitiaalifriitti, akuutti munuaisten vajaatoiminta.
Tuntematon	Akuutti tubulaarinen nekroosi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:	
Yleinen	Laskimotulehdus, ylävartalon ja kasvojen punoitus.

Harvinainen	Lääkekuume, vilunväristykset, rinta- ja selkälihasten kipu ja kouristukset
-------------	--

Valikoitujen hättävähäikutusten kuvaus

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä hättävähäikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävähäikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävähäikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden hättävähäikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Toimenpiteet yliannostustapauksessa

- Spesifistä vastalääkettä ei tunneta.
- Oireenmukainen hoito on tarpeen samalla kun munuaistoimintaa ylläpidetään.
- Vankomysiini poistuu verestä huonosti hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin yhteydessä. Seerumin vankomysiinipitoisuuksien pienentämiseen on käytetty polysulfoniireisiin avulla toteutettua hemofiltraatiota ja hemoperfuusiota.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: glykopeptidibakteerilääke

ATC-koodi: J01XA01

Vaikutusmekanismi

Vankomysiini on trisyklinen glykopeptidiantibiootti, joka estää sille herkkien bakteerien soluseinämän synteesiä sitoutumalla suurella affiniteetilla soluseinämän esiasteyksikköjen D-alanyyli-D-alaniinipäähän.

Lääke on hitaasti bakterisidinen jakautuville mikro-organismeille. Se myös heikentää bakteerien solukalvon läpäisevyyttä ja RNA-synteesiä.

Farmakokineettinen/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” 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.

Herkkyyismäärityksen 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 resistenssitilanteesta ovat toivottavia, erityisesti vaikeita infektioita 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 herkkyudestään vankomysiinille.

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

	Herkkä	Resistentti
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

Koagulaasinegatiiviset stafylokokit	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptokokkiryhvät</i> 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

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Vankomysiiniä annetaan laskimonsisäisesti systeemisten infektioiden hoitoon.

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, useiden 1 g vankomysiiniannosten (15 mg/kg) antaminen 60 minuuttia kestävässä laskimonsisäisessä 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 m² kehon pinta-alaa. Seerumin vankomysiinipitoisuuksilla 10–100 mg/l lääkkeen sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 30–55 % ultrafiltraatiolla mitattuna.

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

Biotransformaatio

Lääkkeen metabolia on hyvin vähäistä. Parenteraalisen 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 ototoksisuuden 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 annettujen annossuositusten kanssa. Annostus ja antotapa.

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.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole

6.2 Yhteensopimattomuudet

Vankomysiiniliuoksilla on alhainen pH, mikä voi aiheuttaa kemiallista ja fysikaalista epästabiilisuutta, jos se sekoitetaan muihin lääkeaineisiin. Tästä syystä kukin parenteraalinen annos pitää tarkistaa silmämääräisesti ennen käyttöä saostumien tai värin haalistumisen toteamiseksi. Jotta saostumilta voitaisiin välttyä, tulisi neulat ja laskimonsisäiseen käyttöön tarkoitetut katetrit huuhdella keittosuolaliuoksella Vancomycin MIP Pharma -valmisteen ja muiden lääkeaineiden annostelun välillä.

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

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Käyttövalmiin infuusionesteen kesto aika

Käyttövalmiin infuusionesteen on laimennuksen jälkeen osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 96 tuntia 2–8 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä tuote tulisi kuitenkin käyttää välittömästi. Jos nestettä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset kokonaissäilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä niiden tule ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi saattamista/laimennusta ole suoritettu validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Värittömät lasiset tyyppin 1 injektiopullot, joissa bromobutyylimuuttoluola ja repäisykorkki.

Pakkaukset, joissa 1 tai 5 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jauhe tulee liuottaa ja saatava konsentraatti on sen jälkeen laimennettava edelleen ennen käyttöä.

Infuusiokonsentraatin valmistus

Liuota 500 mg:n injektiopullon sisältö 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä.
Liuota 1000 mg:n injektiopullon sisältö 20 ml:aan injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä.
Yksi ml liuotettua konsentraattia sisältää 50 mg vankomysiinihydrokloridia.

Infuusionesteen valmistus

Infuusiokonsentraatti voidaan laimentaa injektionesteisiin käytettävällä steriilillä vedellä, 9 mg/ml natriumkloridia tai 50 mg/ml glukoosia.

500 mg sisältävä injektiopullo: 5 mg/ml infuusionestettä varten laimenna 10 ml infuusiokonsentraattia 90 ml:lla liuotinta.

1000 mg sisältävä injektiopullo: 5 mg/ml infuusionestettä varten laimenna 20 ml infuusiokonsentraattia 180 ml:lla liuotinta.

Vankomysiinihydrokloridin pitoisuus infuusionesteessä ei saa olla yli 2,5–5 mg/ml.

Infuusionesteen ulkonäkö

Neste on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värin haalistumisen varalta ennen antoa. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia. Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Lääkkeen antaminen

Vankomysiiniä saa antaa vain hitaana, vähintään tunnin kestävässä laskimoinfuusiona tai enimmäisnopeudella 10 mg/min (kumpi tahansa kestää pidempään), jota on laimennettu riittävästi (ks. kohta 4.2).

Vankomysiinihydrokloridiliuoksen alhaisen pH-arvon aiheuttaman saostumisen estämiseksi kaikki laskimokanyylit ja katetrit on huuhdeltava keittosuolaliuoksella.

Periaatteessa vankomysiiniliuokset annetaan erikseen, mikäli kemiallista ja fysikaalista yhteensopivuutta muiden infuusionesteiden kanssa ei voida osoittaa (ks. kohta 6.2).

Hävittäminen

Infuusiopullot ovat kertakäyttöisiä. Käyttämätön tuote on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Straße 41

66440 Blieskastel

Saksa

Puhelin 0049-6842/9609-0

Faksi 0049-6842/9609-355

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Vancomycin MIP Pharma 500 mg: 28523

Vancomycin MIP Pharma 1000 mg: 28524

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.06.2011 / 18.04.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vancomycin MIP Pharma 500 mg pulver till infusionsvätska, lösning
Vancomycin MIP Pharma 1 000 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 injektionsflaska innehåller 500 mg eller 1 000 mg vankomycinhydroklorid motsvarande 500 000 IE eller 1 000 000 IE vankomycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.
Fint vitt pulver med rosa till bruna skiftningar.

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
- samhällsförvärd lunginflammation (CAP)
- sjukhusförvärd lunginflammation (HAP), inklusive ventilatorassocierad lunginflammation (VAP)
- infektiös endokardit
- bakteriemi som är associerad med eller är misstänkt för att vara associerad med något av ovanstående.

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 läkemedel.

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**
Samhällsförvärvad lunginflammation	7 till 14 dagar
Sjukhusförvärvad lunginflammation, inklusive ventilatorassocierad lunginflammation	7 till 14 dagar
Infektiös endokardit	4 till 6 veckor***

* Fortsatt 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 vankomycin clearance och/eller förstärka dess biverkningar (se avsnitt 4.4).

Vankomycin dialyseras dåligt genom intermittent hemodialys. Användning av högflödesmembran och kontinuerlig njurersättningsterapi (CRRT) ökar däremot vankomycin clearance 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 x 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:

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

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

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 ²)	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 vankomycins serumkoncentrationer

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.

Terapeutiska dalvärdeskoncentrationer av vankomycin i blod bör normalt vara 10-20 mg/l, beroende på infektionens lokalisation 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 vancomycin 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 1000 mg) (se avsnitt 4.4).

Patienter vars vätskeintag måste begränsas kan också administreras en lösning på 500 mg/50 ml eller 1000 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.

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.

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 aktivitetsspektrat, säkerhetsprofilen och lämpligheten av antibakteriell standardbehandling för att behandla den enskilda patienten.

Ototoxicitet

Ototoxicitet, som kan vara övergående eller permanent (se avsnitt 4.8), har rapporterats hos 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 läkemedel bör undvikas.

Infusionsrelaterade reaktioner

Snabb bolusadministrering (dvs. under 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 ska infunderas långsamt som utspädd lösning (2,5 till 5,0 mg/ml) 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 hudbiverkningar (SCAR, severe cutaneous adverse reactions)

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

Vid förskrivning ska patienterna informeras om tecken och symptom samt övervakas noga med avseende på hudreaktioner. Om tecken eller symptom som tyder på dessa reaktioner uppträder bör vankomycin avbrytas omedelbart och alternativ behandling övervägas. Om patienten har utvecklat en allvarlig hudbiverkning vid användning av vankomycin, får vankomycin aldrig sättas in hos patienten igen.

Reaktioner relaterade till administreringsstället

Smärta och tromboflebit kan uppstå hos många patienter som får 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 och 4.5).

Pediatriska populationen

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 resistenta organismer. Noggrann övervakning av patienten är nödvändig. Om superinfektion uppstår under behandlingen ska lämpliga åtgärder vidtas.

Ögon

Vankomycin är inte godkänt för intrakameral eller intravitreal användning, vilket inkluderar profylax vid endoftalmit.

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

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vankomycin/andra läkemedel som eventuellt kan skada njurar och hörsel

En samtidig eller på varandra följande dos av vankomycin och andra potentiella oto- eller nefrotoxiska läkemedel (t.ex. piperacillin/tazobactam) kan förstärka oto- och/eller nefrotoxiciteten (se avsnitt 4.4). I synnerhet vid samtidig dosering av aminoglykosider krävs noggrann kontroll. I dessa fall är maxdosen vankomycin begränsad till 500 mg var 8:e timme.

Vankomycin/narkosmedel

Det finns rapporter om att antalet biverkningar (t.ex. hypotoni, hudrodnad, erytem, urtikaria och klåda) ökar vid samtidig dosering av vankomycin och narkosmedel. För att minska risken för sådana reaktioner bör vankomycin infunderas under 60 minuter före induktion av anestesin. (Se även avsnitt 4.4)

Vankomycin/muskelavslappande medel

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

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data beträffande användning av vankomycin till gravida kvinnor saknas.

Reproduktionstoxikologiska studier på djur tyder inte på några effekter på dräktighetstiden eller utvecklingen av embryot och fostret (se avsnitt 5.3).

Vankomycin passerar emellertid placentan och en potentiell risk för embryonal och neonatal ototoxicitet och nefrotoxicitet kan inte uteslutas. Vankomycin bör därför enbart användas vid graviditet efter noggrant övervägande av förhållandet nytta–risk.

Amning

Vankomycin passerar över i modersmjölk och bör därför endast användas under amningstiden om andra antibiotika har misslyckats. Försiktighet bör iaktas när vankomycin ges till ammande mödrar på grund av potentiella biverkningar hos barnet (störningar i tarmfloran med diarré, kolonisering med jästliknande svampar och eventuellt sensibilisering). Med tanke på vikten av denna medicinska produkt för en ammande mamma bör ett beslut att sluta amma övervägas.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vankomycin MIP Pharma har inga eller obetydliga effekter 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.

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

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 ($\geq 1/1000$, $<1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $<1/1000$); mycket sällsynta ($<1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	
Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet:	
Sällsynta	Reversibel neutropeni, agranulocytos, eosinofili, trombocytopeni, pancytopeni
Immunsystemet:	
Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska reaktioner
Öron och balansorgan:	
Mindre vanliga	Övergående eller permanent hörselhedsättning
Sällsynta	Vertigo, tinnitus, yrsel
Hjärtat	
Mycket sällsynta	Hjärtstopp
Blodkärl:	
Vanliga	Blodtryckssänkning
Sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorgans och mediastinum:	
Vanliga	Dyspné, stridor
Magtarmkanalen:	
Sällsynta	Illamående
Mycket sällsynta	Pseudomembranös enterokolit
Ingen känd frekvens	Kräkningar, diarré
Hud och subkutan vävnad:	
Vanliga	Rodnad på överkroppen ("red man syndrome"), exantem och slemhinneinflammation, klåda, urtikaria
Mycket sällsynta	Exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, Toxisk epidermal nekrolys (TEN), Linjär IgA bullös dermatos
Ingen känd frekvens	Eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), AGEP (akut generaliserad exantemös pustulos)
Njurar och urinvägar:	
Vanliga	Njurinsufficiens manifesterad främst som förhöjt serumkreatinin och serumurea
Sällsynta	Interstitiell nefrit, akut njursvikt.
Ingen känd frekvens	Akut tubulär nekros
Symtom vid administrationsstället:	
Vanliga	Flebit, rodnad på överkroppen och i ansiktet
Sällsynta	Läkemedelsinducerad feber, frossa, smärta och muskelspasmer i bröst- och ryggmuskler

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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.

Tinnitus, som eventuellt uppstår före dövhet, bör betraktas som en indikation på att behandlingen ska sättas ut.

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.

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 via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9. Överdoser

Toxicitet vid överdosering har rapporterats. 500 mg i.v. till 2-åring gav letal intoxication.

Administrering av totalt 56 g under 10 dygn till vuxen gav njurinsufficiens. Vissa riskkombinationer (t.ex. kraftigt nedsatt njurfunktion) kan leda till höga serumkoncentrationer och ototoxiska och nefrotoxiska effekter.

Åtgärder vid överdosering:

- Ingen känd antidot finns.
- Vid överdosering krävs i övrigt symptomatisk behandling och att njurfunktionen upprätthålls.
- Vankomycin avlägsnas inte så effektivt från blodet genom hemodialys eller peritonealdialys. Hemofiltrering eller hemoperfusion med polysulfonhartser har använts för att minska serumkoncentrationerna av vankomycin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

ATC-kod: J01XA01

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella glykopeptider

Verkningsmekanism

Vankomycin är ett tricykliskt glykopeptidantibiotikum som hämmar grampositiva bakteriers cellväggssyntes 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 ett 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> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulasnegativa stafylokocker	≤ 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

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

<u>Normalt känsliga arter</u>
Grampositiva <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Methicillinresistent <i>Staphylococcus aureus</i> Koagulasnegativa <i>Staphylococci</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
Anaeroba arter <i>Clostridium</i> spp. förutom <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Arter där förvärvad resistens kan utgöra ett problem</u>
<i>Enterococcus faecium</i>
<u>Naturligt resistenta arter</u>
Alla gramnegativa bakterier
Grampositiva aeroba arter <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> Heterofermentativa <i>Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp.
Anaeroba arter <i>Clostridium innocuum</i>
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 m² 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 vankomycin 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

Vankomycin-koncentrationen 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 administreringssätt.

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 vankomycin-koncentrationer i serum än förväntat hos manliga friska vuxna (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk 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 data avslöjar ingen särskild fara för människor baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepade doser.

Vankomycin var negativt med avseende på mutagen effekt i tester som utförts i begränsad omfattning. Hittills har testerna enbart visat negativa resultat. Långtidsstudier av vankomycin med avseende på

karcinogenitet har ej genomförts. I teratogenicitetsstudier, där råttor och kaniner fick doser ungefär motsvarande den humana dosen baserat på kroppsytan (mg/m²), observerades inga direkta eller indirekta teratogena effekter. Studier avseende användning peri- och postnalt och påverkan på fertiliteten har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2. Inkompatibiliteter

Vankomycinlösningar har lågt pH-värde. Om lösningen blandas med andra substanser kan det leda till kemisk eller fysikalisk instabilitet. Alla parenterala lösningar ska undersökas visuellt med avseende på fällning och missfärgning före användning. För att undvika precipitation ska sprutor och intravenösa katetrar sköljas med fysiologisk natriumkloridlösning mellan administrering av Vancomycin MIP Pharma och andra läkemedel.

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

Blandningar av lösningar av vankomycin och beta-laktamantibiotika har visat sig vara fysiskt oförenliga. Sannolikheten för precipitation ökar med högre koncentrationer av vankomycin. Det rekommenderas att spola de intravenösa linjerna ordentligt mellan administrering av dessa antibiotika. Det rekommenderas också att späda lösningar av vankomycin till 5 mg/ml eller mindre.

6.3. Hållbarhet

2 år.

Hållbarhet hos beredd infusionslösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet hos den beredda infusionslösningen har påvisats under 96 timmars lagring vid 2-8°C.

Från ur mikrobiologisk synpunkt bör den beredda infusionslösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och bör normalt inte överstiga 24 timmar vid 2-8 °C, om inte rekonstitueringen/spädningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För färdigberedd lösning, se 6.3.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor (ofärgat glas, hydrolytisk klass I) med kork (bromobutylgummi) och flip-top-lock (aluminium och polypropen).

Förpackningsstorlekar: 1 eller 5 Injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Beredning av infusionskoncentratet

Innehållet i en injektionsflaska Vancomycin MIP Pharma 500 mg ska lösas upp i 10 ml vatten för injektion.

Innehållet i en injektionsflaska Vancomycin MIP Pharma 1000 mg ska lösas upp i 20 ml vatten för injektion.

En ml rekonstituerad lösning innehåller 50 mg vankomycinhydroklorid.

Beredning av infusionslösningen

Infusionskoncentratet kan spädas med sterilt vatten för injektionsvätskor, 9 mg/ml natriumklorid eller 50 mg/ml glukos.

Injektionsflaska innehållande 500 mg: För att erhålla en 5 mg/ml infusionslösning, späd 10 ml av infusionskoncentratet med 90 ml av spädningsmedlet.

Injektionsflaska innehållande 1000 mg: För att erhålla en 5 mg/ml infusionslösning, späd 20 ml av infusionskoncentratet med 180 ml av spädningsmedlet.

Koncentrationen av vankomycinhydroklorid i infusionslösningen får inte överstiga 2,5-5 mg/ml.

Lösningen för infusions utseende

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

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

För förvaringsanvisningar för det utspädda läkemedlet, se avsnitt 6.3.

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) (se avsnitt 4.2).

För att förhindra precipitation på grund av vankomycinhydroklorids låga pH i lösning bör alla intravenösa kanyler och katetrar spolas med saltlösning.

Vankomycinlösning ska administreras separat, tills kemisk/fysikalisk kompatibilitet med andra infusionslösningar har visats (se avsnitt 6.2).

Kassering

Injektionsflaskor är endast för engångsbruk. Ej använd produkt måste kasseras.

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Straße 41

66440 Blieskastel

Tyskland

Telefon: 0049 (0) 6842 9609 0

Fax: 0049 (0) 6842 9609 355

8. UMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vancomycin MIP Pharma 500 mg: 28523

Vancomycin MIP Pharma 1000 mg: 28524

9. DATUM FÖR FÖRSTAGODKÄNNANDE / FÖRNYAT GODKÄNNANDE

28.06.2011 / 18.04.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-31