

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

**Edicin 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje**  
**Edicin 1000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje**

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje vankomicinijev klorid v količini, ki ustreza 500 mg (500 000 i.e.) vankomicina.

Ena viala vsebuje vankomicinijev klorid v količini, ki ustreza 1000 mg (1 000 000 i.e.) vankomicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je bel do skoraj bel liofiliziran prašek.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Vankomicin je primeren za vse starostne skupine za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1):

- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv,
- okužbe kosti in sklepov,
- zunajbolnišnična pljučnica,
- bolnišnična pljučnica, tudi ventilatorska pljučnica,
- infekcijski endokarditis,
- akutni bakterijski meningitis,
- bakteriemija, ki je povezana, ali obstaja sum, da je povezana s čimerkoli od navedenega zgoraj.

Vankomicin prav tako uporabljamo za vse starostne skupine za preprečevanje okužb pri bolnikih, za katere obstaja velika nevarnost nastanka bakterijskega endokarditisa med večjimi kirurškimi posegi.

Upoštevati je treba vse uradne smernice glede pravilne rabe protibakterijskih sredstev.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Kjer je primerno, vankomicin uporabljamo v kombinaciji z drugimi antibiotiki.

Prvi odmerek mora temeljiti na skupni telesni masi. Naslednje odmerke je treba prilagoditi glede na koncentracije v serumu, da dosežemo tarčno terapevtsko koncentracijo. Pri nadaljnjih odmerkih in določanju intervalov med odmerki je treba upoštevati ledvično funkcijo.

#### Odrasli in otroci starejši od 12 let

Običajen odmerek je 15 do 20 mg/kg telesne mase na vsakih 8 do 12 ur (ne smemo preseči 2 g na odmerek).

Pri hudo bolnih je lahko začetni odmerek 25–30 mg/kg telesne mase, da hitreje dosežemo tarčno koncentracijo vankomicina v serumu.

#### Dojenčki in otroci, stari od enega meseca do 12 let:

Običajni odmerek je 10 do 15 mg/kg telesne mase na vsakih 6 ur (glejte poglavje 4.4).

#### Novorojenčki (od rojstva do starosti 27 dni) in nedonošenčki (od rojstva do pričakovanega roka rojstva plus 27 dni):

Pri določanju odmerka za novorojenčke naj svetuje zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju novorojenčkov. Primer odmerjanja vankomicina pri novorojenčkih je prikazan v spodnji preglednici: (glejte poglavje 4.4).

PMS (tedni)	Odmerek (mg/kg)	Interval med odmerki (h)
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

PMS: pomenstualna starost [(čas od prvega dne zadnje menstruacije do rojstva (gestacijska starost) plus čas po rojstvu (postnatalna starost))].

#### Perioperativno preprečevanje bakterijskega endokarditisa za vse starostne skupine:

Običajni začetni odmerek je 15 mg/kg pred začetkom anestezije. Od trajanja operacije je odvisno, ali bo potreben še drugi odmerek vankomicina.

#### Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja je prikazano v spodnji preglednici. V vsakem primeru je treba trajanje zdravljenja prilagoditi vrsti in resnosti okužbe in kliničnemu odzivu posameznika.

Indikacija	Trajanje zdravljenja
Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv -ne-nekrotizirajoče -nekrotizirajoče	7 do 14 dni 4 do 6 tednov*
Okužbe kosti in sklepov	4 do 6 tednov**
Zunajbolnišnična pljučnica	7 do 14 dni
Bolnišnična pljučnica, tudi ventilatorska pljučnica	7 do 14 dni
Infekcijski endokarditis	4 do 6 tednov***
Akutni bakterijski meningitis	10 do 21 dni

\*Nadaljujte, dokler debridement ni več potreben, bolnik klinično napreduje ter je 48 do 72 ur brez vročine.

\*\* Pri okužbi umetnih sklepov je treba razmisliti o daljših ciklih peroralnega supresivnega zdravljenja z ustreznimi antibiotiki.

\*\*\*Trajanje zdravljenja in potreba po zdravljenju s kombinacijo zdravil temelji na vrsti zaklopka in povzročitelju okužbe.

## **Posebne skupine**

### *Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih bo morda treba zmanjšati odmerke zdravila zaradi zmanjšanega delovanja ledvic.

### *Bolniki z okvaro ledvic*

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic je bolj primerno določiti začetni odmerek in nato spremljati najnižje serumske koncentracije vankomicina kot pa slediti vnaprej določenemu odmerjanju. To je še posebej pomembno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in tistih, ki prejemajo nadomestno zdravljenje ledvične odpovedi, zaradi velikega števila spremenljivk, ki lahko vplivajo na raven vankomicina v telesu.

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ne smemo zmanjšati. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je primerneje podaljšati intervale med posameznimi odmerki kot aplicirati manjše dnevne odmerke.

Treba je ustrezno presoditi o hkratni uporabi zdravil, ki lahko zmanjšajo očistek vankomicina in/ali povečajo njegove neželene učinke (glejte poglavje 4.4).

Vankomicin se med intermitentno hemodializo slabo dializira. Toda z uporabo visoko pretočnih membran in kontinuiranega nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi povečamo očistek vankomicina, kar običajno zahteva nadomestne odmerke (v primeru intermitentne hemodialize običajno po opravljeni hemodializi).

### *Odrasli*

Pri odraslih bolnikih lahko odmerek prilagodimo glede na oceno hitrosti glomerulne filtracije (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) po naslednji formuli:

Moški:  $[masa\ (kg) \times 140 - starost\ (leta)] / 72 \times serumski\ kreatinin\ (mg/dl)$ ,

Ženske:  $0,85 \times vrednost, izračunana\ po\ zgornji\ formuli$ .

Običajni začetni odmerek za odrasle bolnike je 15 do 20 mg/kg, ki se ga pri bolnikih z očistkom kreatinina med 20 in 49 ml/min lahko da na vsakih 24 ur. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina pod 20 ml/min) ali tistih na nadomestnem zdravljenju ledvične odpovedi sta pravi interval in velikost nadaljnjih odmerkov v veliki meri odvisna od načina nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi in morata temeljiti na najnižjih serumskih vrednostih vankomicina ter rezidualni ledvični funkciji (glejte poglavje 4.4). Od kliničnega stanja je odvisno, ali se bomo odločili počakati z naslednjim odmerkom, dokler ne izvemo vrednosti za vankomicin v serumu.

Pri kritično bolnih z ledvično insuficienco začetnega odmerka (25 do 30 mg/kg) ne smemo zmanjšati.

### *Pediatrična populacija*

Prilagoditev odmerka pri otrocih, starih 1 leto in več, lahko temelji na ocenjeni hitrosti glomerulne filtracije (eGFR) po revidirani Schwartzevi formuli:

$eGFR\ (ml/min/1,73m^2) = (višina\ cm \times 0,413) / serumski\ kreatinin\ (mg/dl)$

$eGFR\ (ml/min/1,73m^2) = (višina\ cm \times 36,2) / serumski\ kreatinin\ (\mu mol/l)$

Za novorojenčke in otroke, mlajše od 1 leta, prosite za pomoč strokovnjaka, saj zanje ne moremo uporabiti Schwartzeve formule.

Orientacijske vrednosti za otroke so prikazane v spodnji preglednici in so izračunane po enakem sistemu kot za odrasle.

GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	i.v. odmerek	pogostnost
50 – 30	15 mg/kg	Na 12 ur
29 – 10	15 mg/kg	Na 24 ur
<	10-15 mg/kg	ponovni odmerek je odvisen od ravni vankomicina*
intermitentna hemodializa		
peritonealna dializa		
kontinuirano nadomestno zdravljenje ledvične odpovedi	15 mg/kg	ponovni odmerek je odvisen od ravni vankomicina*

\*Časovni interval in količina nadaljnjih odmerkov sta odvisna predvsem od načina nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi in morata temeljiti na ravni vankomicina v serumu, izmerjeni pred odmerkom, ter od rezidualne funkcije ledvic.

Glede na klinično stanje se lahko odločimo, da počakamo z naslednjim odmerkom, dokler ne dobimo rezultatov o koncentraciji vankomicina.

#### *Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter:*

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter prilagoditev odmerkov ni potrebna.

#### *Nosečnice*

Pri nosečnicah bo za doseganje terapevtske koncentracije v serumu morda treba precej povečati odmerek (glejte poglavje 4.6).

#### *Bolniki s prekomerno telesno maso*

Pri bolnikih s prekomerno telesno maso je treba začetni odmerek prilagoditi posamezniku glede na skupno telesno maso, tako kot pri bolnikih z normalno telesno maso.

#### Spremljanje koncentracije vankomicina v serumu

Pogostnost spremljanja koncentracije zdravila (TDM, *therapeutic drug monitoring*) je treba prilagoditi posamezniku na podlagi kliničnega stanja in odziva na zdravljenje. Pri nekaterih hemodinamično nestabilnih bolnikih je lahko potrebno vsakodnevno vzorčenje, pri hemodinamično stabilnih bolnikih, ki se odzivajo na zdravljenje, pa lahko zadošča preverjanje vsaj enkrat na teden. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je treba preveriti koncentracijo vankomicina na 2. dan terapije neposredno pred naslednjim odmerkom. Pri bolnikih na intermitentni hemodializi je treba raven vankomicina preveriti pred začetkom naslednje hemodialize.

Pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo, ki jemljejo vankomicin peroralno, moramo spremljati ravni vankomicina v serumu (glejte poglavje 4.4).

Najnižja terapevtska raven vankomicina v krvi je običajno 10-20 mg/l, odvisno od mesta okužbe in občutljivosti patogena. V kliničnih laboratorijih običajno priporočajo vrednosti 15-20 mg/l, da bi bolje zajeli občutljive patogene z vrednostjo MIK  $\geq 1$  mg/l (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Pri določevanju, kakšna velikost odmerka je pri posamezniku potrebna, da bi dosegli ustrezen AUC, lahko uporabimo metode na podlagi modeliranja. Tak pristop lahko uporabimo tako za izračun personaliziranega začetnega odmerka kot za nadaljnje prilagojene odmerke na podlagi rezultatov TDM (glejte poglavje 5.1).

#### **Način uporabe**

##### Intravenska uporaba

Intravensko vankomicin običajno uporabimo kot intermitentno infuzijo, zato priporočila za odmerjanje, opisana v tem poglavju za intravensko uporabo, ustrezajo tej vrsti uporabe. Vankomicin dajemo kot počasno intravensko infuzijo, ki v žilo teče vsaj eno uro, oz. z največjo hitrostjo 10 mg/min (kar od tega traja dlje), in je primerno razredčena (vsaj 100 ml za 500 mg ali vsaj 200 ml za 1000 mg) (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z omejenim vnosom tekočin lahko dobijo raztopino 500 mg/50 ml ali 1000 mg/100 ml, čeprav je verjetnost za neželene učinke pri višjih koncentracijah večja.

Za informacije o pripravi raztopine glejte poglavje 6.6.

V nekaterih primerih, npr. pri bolnikih z nestabilnim očistkom vankomicina, lahko razmislimo o kontinuirani infuziji.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino (glejte poglavje 4.4).

Vankomicina ne smemo vnesti intramuskularno, saj lahko pride do nekroze na mestu vnosa.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Preobčutljivostne reakcije

Hude in včasih usodne preobčutljivostne reakcije so mogoče (glejte poglavji 4.3 in 4.8). V primeru preobčutljivostnih reakcij moramo zdravljenje z vankomicinom takoj prekiniti in začeti z ustreznimi nujnimi ukrepi.

Pri bolnikih z alergijskimi reakcijami na teikoplanin moramo biti previdni pri uporabi vankomicina, saj lahko pride do navzkrižne preobčutljivosti, tudi do usodnega anafilaktičnega šoka.

Če bolnik prejema vankomicin daljše časovno obdobje ali hkrati z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo nevtropenijo ali agranulocitozo, moramo v rednih intervalih spremljati število levkocitov. Vsi bolniki, ki prejemajo vankomicin, morajo redno hoditi na hematološke preiskave, analizo urina, ter preiskave jetrne in ledvične funkcije.

#### Spekter protibakterijskega delovanja

Vankomicin ima spekter protibakterijskega delovanja omejen proti po Gramu pozitivnim bakterijam. Ni primeren za uporabo kot edino sredstvo za zdravljenje nekaterih vrst okužbe, razen če je patogen že dokumentiran in je znano, da je občutljiv oziroma obstaja velika verjetnost za to, da je vankomicin primeren za zdravljenje okužbe s tem patogenom. Vankomicin moramo uporabljati razumno glede na njegov protibakterijski spekter delovanja, varnostni profil in primernost standardne protibakterijske terapije za zdravljenje posameznih bolnikov.

#### Ototoksičnost

O ototoksičnosti, ki je lahko prehodna ali trajna (glejte poglavje 4.8), so poročali pri bolnikih s predhodno gluhostjo, ki so dobili velike intravenske odmerke ali so se hkrati zdravili z drugimi ototoksičnimi zdravili, kot so aminoglikozidi. Vankomicinu se moramo izogibati pri bolnikih s predhodno izgubo sluha. Pred gluhostjo lahko pride do tinitusa. Izkušnje z drugimi antibiotiki kažejo, da se lahko sluh še naprej slabša kljub prekinitvi terapije. Da bi zmanjšali nevarnost za oglušitev, je treba redno spremljati krvne vrednosti in preverjati slušno funkcijo.

Starejši so še posebej dovzetni za poškodbe sluha. Vestibularno in slušno funkcijo je treba pri starejših spremljati med zdravljenjem in po njem. Izogibati se moramo hkratni in zaporedni uporabi ototoksičnih snovi.

#### Reakcije, povezane z infuzijo

Hitro odmerjanje bolusa (npr. v nekaj minutah) lahko povzroči izrazito hipotenzijo (vključno s šokom in, redko, s srčnim zastojem), odzive, podobne histaminskemu, ter makulopapulozni ali eritematozni izpuščaj (»sindrom rdečega človeka« ali »sindrom rdečega vratu«). Vankomicin je treba infundirati počasi v razredčeni raztopini (2,5 do 5,0 mg/ml) pri hitrosti največ 10 mg/min in najmanj 60 minut, da bi preprečili reakcije, povezane s hitrim infundiranjem. Te reakcije običajno takoj izginejo, če ustavite injiciranje.

Pogostnost reakcij, povezanih z infuzijo (hipotenzija, rdečina, eritem, koprivnica in srbečica), se poveča s hkratnim prejemom anestetikov (glejte poglavje 4.5). To lahko omilimo z infundiranjem vankomicina vsaj 60 minut pred anestezijo.

#### Hudi kožni neželeni učinki (SCARs - Severe Cutaneous Adverse Reactions)

V povezavi z zdravljenjem z vankomicinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCARs), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN – Toxic Epidermal Necrolysis), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP – Acute Generalized Exanthematous Pustulosis), ki so lahko življenjsko ogoržajoči ali se končajo s smrtjo (glejte poglavje 4.8). Večina teh reakcij se je pojavila v nekaj dneh do osem tednov po začetku zdravljenja z vankomicinom.

Pri predpisovanju zdravila je treba bolnike opozoriti na znake in simptome kožnih reakcij in jih skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z vankomicinom takoj prekiniti in razmisliti o drugi vrsti zdravljenja. Če se je pri bolniku zaradi uporabe vankomicina pojavil hud neželeni učinek na koži, se pri tem bolniku nikoli več ne sme začeti zdravljenja z vankomicinom.

#### Reakcije na mestu uporabe

Pri bolnikih, ki dobivajo vankomicin intravensko, pogosto pride do bolečin in tromboflebitisa, včasih do hudih. Pogostnost in resnost tromboflebitisa lahko minimiziramo s počasnim dajanjem zdravila v obliki razredčene raztopine (glejte poglavje 4.2) in z rednim menjavanjem mesta dajanja infuzije.

Učinkovitost in varnost vankomicina pri intratekalni, intralumbalni in intraventrikularni uporabi nista dokazani.

#### Nefrotoksičnost

Pri bolnikih z ledvično insufienco, vključno z anurijo, je treba vankomicin uporabljati previdno, saj je verjetnost za razvoj toksičnih učinkov ob dolgotrajno visokih koncentracijah veliko večja. Tveganje za toksične učinke se znatno poveča ob visokih koncentracijah zdravila v krvi ali ob dolgotrajnem zdravljenju.

Pri zdravljenju z velikimi odmerki ali daljši čas, posebej pri bolnikih z insufienco ledvic ali z okvaro sluha, kot tudi pri tistih, ki sočasno prejemajo druge nefrotoksične ali toksične snovi, je treba redno spremljati vrednosti vankomicina v krvi (glejte poglavje 4.2 in 4.5).

#### Očesne bolezni

Vankomicin ni odobren za aplikacijo v sprednji očesni prekat ali intravitrealno aplikacijo, vključno s profilakso endoftalmitisa.

Po aplikaciji v sprednji očesni prekat ali intravitrealni aplikaciji vankomicina med operacijo sive mrežnice ali po njej so v posameznih primerih opazili hemoragični okluzivni vaskulitis mrežnice, vključno s trajno izgubo vida.

### Pediatrična populacija

Trenutna priporočila za intravensko uporabo pri pediatrični populaciji, posebej za otroke mlajše od 12 let, bi lahko pri precejšnjem številu otrok vodila v koncentracije vankomicina, ki so nižje od terapevtskih. Vendar pa primerna ocena o varnosti pri večjem odmerjanju še ni bila opravljena, zato odmerkov, večjih od 60 mg/kg/dan, ni mogoče splošno priporočiti.

Vankomicin je treba uporabljati še posebej previdno pri nedonošenčkih in dojenčkih, saj še nimajo povsem razvitih ledvic in obstaja verjetnost za zvišanje ravni vankomicina v serumu. Zato je pri takih otrocih treba skrbno spremljati koncentracijo vankomicina. Hkratna uporaba vankomicina in anestetikov pri otrocih lahko povzroči eritem in odzive, podobne histaminskemu. Podobno je hkratna uporaba nefrotoksičnih snovi, kot so aminoglikozidni antibiotiki, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID, npr. ibuprofen za zaprtje arterioznega duktusa) ali amfotericin B, povezana s povečanim tveganjem za nefrotoksičnost (glejte poglavje 4.5), zato je potrebno pogostejše spremljanje serumskih ravni vankomicina in ledvične funkcije.

### Uporaba pri starejših

Naravno zmanjšanje glomerulne filtracije s starostjo lahko privede do dviga koncentracije vankomicina v serumu, če odmerka ne prilagodimo (glejte poglavje 4.2).

### Interakcije zdravila z anestetiki

Depresija miokarda, povzročena z anestetiki, se lahko pri uporabi vankomicina okrepi. Med anestezijo mora biti odmerek močno razredčen in treba ga je dovajati počasi. Ves čas je treba skrbno spremljati delovanje srca. S spremembo položaja počakamo do konca infundiranja, da omogočimo posturalno prilagoditev (glejte poglavje 4.5).

### Pseudomembranski enterokolitis

V primeru dolgotrajne hude driske lahko pride do smrtno nevarnega pseudomembranskega enterokolitisa (glejte poglavje 4.8). Bolniku ne smemo dati zdravil proti driski.

### Superokužba

Pri dolgotrajni uporabi vankomicina lahko pride do namnožitve organizmov, ki niso občutljivi na zdravilo. Nujno je skrbno spremljanje bolnika. Če med terapijo pride do superokužbe, je treba sprejeti ustrezne ukrepe.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Druga potencialno nefrotoksična ali ototoksična zdravila

Sočasna ali zaporedna uporaba vankomicina z drugimi potencialno nevrotoksičnimi in/ali nefrotoksičnimi aktivnimi učinkovinami, posebno z gentamicinom, amfotericinom B, streptomycinom, neomicinom, kanamicinom, amikacinom, tobramicinom, viomicinom, bacitracinom, polimiksinom B, kolistinom, etakrinsko kislino, zaviralci živčno-mišičnega prenosa in cisplatinom in/ali piperacilinom/tazobaktamom lahko okrepi nefrotoksičnost in/ali ototoksičnost vankomicina, zato je potreben skrben nadzor bolnika (glejte poglavje 4.4).

Zaradi sinergijskega delovanja (npr. z gentamicinom) je treba v teh primerih največji odmerek vankomicina omejiti na 500 mg vsakih 8 ur.

### Anestetiki

Sočasna uporaba vankomicina in anestetikov je povezana s pojavom hipotenzije, eritema, urtikarije, pruritusa in anafilaktoidnih reakcij. Te težave se lahko zmanjša, če se vankomicin aplicira v počasni infuziji pred uporabo anestetikov.

#### Mišični relaksanti

Če vankomicin apliciramo med operacijo ali neposredno po njej, je lahko učinek (nevromišična blokada) sočasno uporabljenih mišičnih relaksantov (na primer sukcinilholina) okrepljen in podaljšan.

## 4.6 Nosečnost in dojenje

### **Nosečnost**

O varnosti vankomicina med nosečnostjo ni na voljo dovolj izkušenj. V raziskavah reprodukcijske toksičnosti pri živalih niso ugotovili škodljivih učinkov na razvoj ploda, zarodka ali brejost (glejte poglavje 5.3).

Vendar pa vankomicin prehaja skozi posteljico in morebitnega tveganja za embrionalno in neonatalno ototoksičnost in nefrotoksičnost ni mogoče izključiti. Zato dajemo vankomicin med nosečnostjo samo, če je to nujno potrebno in po skrbnem pretehtanju tveganj in koristi.

### **Dojenje**

Vankomicin se izloča v materino mleko, zato je treba pretehtati, ali je zdravljenje doječe matere z zdravilom Edicin nujno potrebno. V tem primeru dojenčka skrbno nadzorujemo ali pa dojenje prekinemo.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu zdravila na sposobnost upravljanja vozil ali strojev niso bile izvedene.

## 4.8. Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so flebitis, psevdalergijske reakcije, pordelost zgornjega dela telesa («sindrom rdečega moža») pri prehitrem intravenskem infundiranju vankomicina.

V povezavi z zdravljenjem z vakomicinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCARs), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP) (glejte poglavje 4.4).

### Preglednica neželenih učinkov

V vsaki skupini pogostnosti pojavljanja so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti. Spodaj navedeni neželeni učinki so opredeljeni v skladu z naslednjo konvencijo MedDRA in bazo podatkov razredov organskih sistemov. Pogostosti pojavljanja so: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	
Pogostnost	Neželeni učinek



<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Redki	reverzibilna nevtropenija <sup>1</sup> , agranulocitoza, eozinofilija, trombocitopenija, pancitopenija
<b>Bolezni imunskega sistema:</b>	
Redki	preobčutljivostne reakcije, anafilaktična reakcija <sup>2</sup>
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
Občasni	prehodna ali trajna izguba sluha <sup>4</sup>
Redki	vertigo, tinitus <sup>3</sup> , omotica
<b>Srčne bolezni</b>	
Zelo redki	srčni zastoj
<b>Žilne bolezni</b>	
Pogosti	znižanje krvnega tlaka
Redki	vaskulitis
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
Pogosti	dispneja, stridor
<b>Bolezni prebavil:</b>	
Redki	navzea
Zelo redki	pseudomembranski enterokolitis
Neznana pogostnost	bruhanje, driska
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Pogosti	pordelost zgornjega dela telesa («sindrom rdečega moža»), izpuščaji in vnetje sluznic, pruritus, koprivnica
Zelo redki	eksfoliativni dermatitis, Stevens Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), s protitelesi IgA induciran bulozni
Neznana pogostnost	eozinofilija in sistemski simptomi (sindrom DRESS), AGEF (akutna generalizirana eksantemozna pustuloza)
<b>Bolezni ledvic in sečil</b>	
Pogosti	ledvična insuficienca, ki se kaže predvsem s povišano koncentracijo kreatinina ali sečnine v serumu
Redki	intersticijski nefritis, akutna ledvična odpoved

Neznana pogostnost	akutna tubularna nekroza
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
Pogosti	flebitis, pordelost zgornjega dela telesa in obraza
Redki	z zdravilom povzročena vročina, drgetanje, bolečina in krči v mišicah prsi in hrbta

#### Opis izbranih neželenih učinkov zdravila

<sup>1</sup>Reverzibilna nevtropenija se običajno začne teden ali več po začetku intravenske terapije, ali ko skupni odmerek preseže 25 g.

<sup>2</sup>Med ali kmalu po hitri infuziji lahko pride do anafilaktičnih ali anafilaktoidnih reakcij, tudi do piskajočega dihanja. Reakcije se zmanjšajo po prenehanju dajanja zdravila, običajno po 20 minutah do 2 urah. Vankomicin moramo infundirati počasi (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Po intramuskularni injekciji lahko pride do nekroze.

<sup>3</sup>Tinitus, ki se lahko pojavi pred izgubo sluha, je znak, da moramo zdravljenje prekiniti.

<sup>4</sup>O ototoksičnosti poročajo predvsem pri bolnikih, ki so dobili velike odmerke, ali pri tistih, ki so jih hkrati zdravil z drugimi ototoksičnimi zdravili, kot je aminoglikozid, ali pri tistih, ki so pred zdravljenjem imeli težave z zmanjšanim delovanjem ledvic ali s sluhom.

#### Otroci

Varnostni profil je na splošno konsistenten pri otrocih in odraslih bolnikih. Pri otrocih so opisali nefrotoksičnost, najpogosteje pri hkratni uporabi drugih nefrotoksičnih učinkovin kot so aminoglikozidi.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Specifičen antidot ni znan. Zdravljenje je treba prekiniti ali zmanjšati odmerke. Spremljati moramo serumsko koncentracijo vankomicina. Zdravljenje je simptomatsko. Pomembna je dobra hidracija bolnika za vzdrževanje zadostne glomerulne filtracije, ki je glavna pot izločanja vankomicina.

Odstranjevanje vankomicina iz telesa s hemodializo in peritonealno dializo je le majhno. Za zmanjševanje serumskih koncentracij vankomicina v telesu se uporabljata hemofiltracija ali hemoperfuzija.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druge protimikrobne učinkovine, glikopeptidni antibiotiki, vankomicin.

ATC oznaka: J01XA01

### Mehanizem delovanja

Vankomicin je triciklični glikopeptidni antibiotik, ki zavira sintezo celične stene občutljivih bakterij, tako da se z veliko afiniteto veže na D-alanil-D-alaninski konec prekursorske enote celične stene. Zdravilo je počasi baktericidno za mikroorganizme, ki se delijo. Poleg tega poslabša prepustnost bakterijske celične membrane in sintezo RNK.

### Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko

Vankomicin ima od koncentracije neodvisno aktivnost, vrednost površine pod krivuljo koncentracije (AUC), deljena z minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) tarčnega organizma, je primarni parameter za določanje njegove učinkovitosti. Na podlagi podatkov *in vitro* ter podatkov pri živalih in omejenih podatkov pri ljudeh je vrednost razmerja AUC/MIK 400 določena kot ciljna vrednost FK/FD za doseganje klinične učinkovitosti vankomicina. Da bi dosegli to razmerje, če je MIK  $\geq 1,0$  mg/l, morajo biti odmerki v zgornjem območju in potrebne so visoke koncentracije v serumu (15-20 mg/l) (glejte poglavje 4.2).

### Mehanizem odpornosti

Pridobljena odpornost na glikopeptide je najpogostejša pri enterokokih in temelji na pridobitvi različnih genskih kompleksov van. Pri tem se ciljno mesto D-alanil-D-alanin spremeni v D-alanil-D-laktat ali D-alanil-D-serin, na katero se vankomicin slabo veže. V nekaterih državah so poročali o vse večji odpornosti, posebej pri enterokokih. Še posebej zaskrbljeni moramo biti zaradi multiodpornih sevov bakterije *Enterococcus faecium*.

Gene van so redko našli pri vrsti *Staphylococcus aureus*, kjer so spremembe v strukturi celične stene vzrok »srednje« občutljivosti, ki je najpogosteje heterogena. Poročali so tudi o proti meticilinu odpornih sevih stafilokokov (MRSA) z zmanjšano občutljivostjo na vankomicin. Vzroke za zmanjšano občutljivost oziroma povečano odpornost na vankomicin pri streptokokih slabo poznamo. Potrebno je več genskih elementov in mutacij.

Med vankomicinom in drugimi vrstami antibiotikov ni navzkrižne odpornosti. Včasih pride do navzkrižne odpornosti med drugimi glikopeptidnimi antibiotiki, kot je teikoplanin. Pri zdravljenju redko pride do nastanka sekundarne odpornosti.

### Sinergizem

Kombinacija vankomicina z aminoglikozidnimi antibiotiki ima sinergističen učinek proti veliko sevom *Staphylococcus aureus*, ne-enterokoknim streptokokom skupine D, enterokokom in streptokokom iz skupine *Viridans*. Kombinacija vankomicina s cefalosporini ima sinergističen učinek proti nekaterim na oksacilin odpornih sevom *Staphylococcus epidermidis*, kombinacija vankomicina z rifampicinom pa ima sinergističen učinek na *Staphylococcus epidermidis* in delno sinergističen učinek pri nekaterih sevih *Staphylococcus aureus*. Glede na to, da ima lahko vankomicin v kombinaciji s cefalosporini tudi antagonistični učinek pri nekaterih sevih *Staphylococcus epidermidis* in v kombinaciji z rifampicinom pri nekaterih sevih *Staphylococcus aureus*, je koristno predhodno testirati sinergizem.

Treba je pridobiti vzorce bakterijskih kultur, da bi izolirali in določili mikroorganizme povzročiteljev ter opredelili njihovo občutljivost na vankomicin.

### Občutljivost in določanje mejnih vrednosti

Vankomicin je učinkovit proti po Gramu pozitivnih bakterijam, kot so stafilokoki, streptokoki, enterokoki, pnevmokoki in klostridij. Po Gramu negativne bakterije so odporne.

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko za izbrane vrste razlikuje geografsko in časovno. Zato je zaželeno, da dobite lokalne podatke o odpornosti mikroorganizmov, še zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Nasvet strokovnjaka je nujno potreben, če je lokalna prevalenca odpornosti tolikšna, da je koristnost uporabe učinkovine pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva. Ti podatki so le približno vodilo o tem, ali so mikroorganizmi občutljivi na vankomicin.

Mejne vrednosti (MIK), ki temeljijo na testih Evropskega odbora za preskušanje za protimikrobne občutljivosti (EUCAST):

	<u>Občutljivi organizmi</u>	<u>Odporni organizmi</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup>	$\leq 2 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$
Koagulaza negativni stafilokoki <sup>1</sup>	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$
<i>Enterococcus spp.</i>	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$
Streptokoki skupin A, B, C in G	$\leq 2 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 2 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$
Po Gramu pozitivni anaerobi	$\leq 2 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$

<sup>1</sup> Vrednosti MIK za *S. aureus* z vankomicinom 2 mg/l so na meji distribucije divjega tipa in lahko pride do zmanjšane kliničnega odziva.

<b>Vrste, ki so navadno občutljive</b>
<p><b>Po Gramu pozitivne</b></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i>  na meticilin-odporni <i>Staphylococcus aureus</i>  Koagulaza negativni stafilokoki  <i>Streptococcus spp.</i>  <i>Streptococcus pneumoniae</i>  <i>Enterococcus spp.</i>  <i>Staphylococcus spp.</i></p> <p><b>Anaerobne vrste</b></p> <p><i>Clostridium spp.</i>, razen <i>Clostridium innocuum</i>  <i>Eubacterium spp.</i>  <i>Peptostreptococcus spp.</i></p>
<b>Vrsta s pridobljeno odpornostjo, ki lahko otežuje zdravljenje</b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<b>Naravno odporne</b>

### **Vse po Gramu negativne bakterije**

#### **Po Gramu pozitivne aerobne vrste**

*Erysipelothrix rhusiopathiae*,  
heterofermentativni *Lactobacillus*,  
*Leuconostoc* spp.  
*Pediococcus* spp.

#### **Anaerobne vrste**

*Clostridium innocuum*

Pojav odpornosti na vankomicin se razlikuje od bolnišnice do bolnišnice, zato se je treba obrniti na krajevni mikrobiološki laboratorij za relevantne informacije.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Za zdravljenje sistemskih okužb vankomicin uporabimo intravensko.

Pri bolnikih z normalno delujočimi ledvicami je po več intravenskih infuzijah 1 g vankomicina (15 mg/kg) v trajanju 60 minut povprečna koncentracija v plazmi po koncu infundiranja 50-60 mg/l, po dveh urah 20-25 mg/l in po 11 urah 5-10 mg/l. Vrednosti v plazmi po več odmerkih so podobne tistim po enem odmerku.

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 60 l/1,73 m<sup>2</sup> telesne površine. Pri koncentracijah vankomicina v serumu 10 mg/l do 100 mg/l je vezava na beljakovine v plazmi, izmerjena z ultra-filtracijo, 30-55-%.

Vankomicin skozi placento prehaja v popkovnično kri. Če možganska ovojnica ni vneta, vankomicin samo v majhni meri prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

### Biotransformacija

Vankomicin se presnavlja zelo malo. Po parenteralni uporabi se z glomerulno filtracijo skozi ledvice skoraj popolnoma izloči kot mikrobiološko aktivna snov (približno 75-90 % v 24 urah).

### Izločanje

Pri bolnikih z normalno delujočimi ledvicami je razpolovni čas izločanja vankomicina 4-6 ur in pri otrocih 2,2-3 ure. Očistek iz plazme je okrog 0,058 l/kg/h in očistek iz ledvic okrog 0,048 l/kg/h. V prvih 24 urah se približno 80 % odmerka vankomicina izloči z urinom skozi glomerulno filtracijo. Ledvična disfunkcija lahko podaljša izločanje vankomicina. Pri ledvičnih bolnikih je povprečni razpolovni čas 7,5 dni. Zaradi ototoksičnosti pri zdravljenju z vankomicinom je v takih primerih potrebno spremljanje koncentracije v plazmi.

Izločanje z žolčem je zanemarljivo (manj kot 5 % odmerka).

Čeprav se vankomicin ne izloči učinkovito s hemodializo ali peritonealno dializo, so poročali o povečanem očistku vankomicina s hemoperfuzijo in hemofiltracijo.

### Linearnost/nelinearnost

Koncentracija vankomicina običajno narašča sorazmerno s povečanjem odmerka. Vrednosti v plazmi po več odmerkih so podobne tistim po enem odmerku.

### Posebne skupine bolnikov

### *Bolniki z okvaro ledvic*

Vankomicin se večinoma izloča skozi glomerulno filtracijo. Pri bolnikih z ledvično okvaro je razpolovni čas izločanja podaljšan in skupni očistek manjši. Posledično je treba izračunati optimalni odmerek v skladu s priporočili za odmerjanje zdravila, navedenimi v poglavju 4.2 Odmerjanje in način uporabe.

### *Bolniki z okvaro jeter*

Farmokinetika vankomicina pri bolnikih z okvaro jeter ni spremenjena.

### *Nosečnice*

Pri nosečnicah bo za terapevtske koncentracije v serumu morda treba precej povečati odmerek (glejte poglavje 4.6).

### *Bolniki s prekomerno telesno maso*

Pri bolnikih s prekomerno telesno maso se porazdelitev vankomicina lahko spremeni zaradi povečanega volumna porazdelitve, ledvičnega očistka in možnih sprememb pri vezavi na plazemske beljakovine. Pri teh skupinah bolnikov so našli večje koncentracije vankomicina v serumu od tistih, ki so pričakovane pri zdravih odraslih moških (glejte poglavje 4.2).

### *Otroci*

FK vankomicina kaže široko interindividualno variabilnost pri nedonošenčkih in novorojenčkih. Pri novorojenčkih, po intravenski uporabi, se volumen porazdelitve giblje med 0,38 in 0,97 l/kg, kar so podobne vrednosti kot pri odraslih. Vrednosti očistka so med 0,63 in 1,4 ml/kg/min. Razpolovni čas je med 3,5 do 10 ur in je daljši kot pri odraslih, kar se običajno odraža v nižjih vrednostih očistka pri novorojenčkih. Pri dojenčkih in starejših otrocih je volumen porazdelitve v razponu od 0,26 do 1,05 l/kg, vrednosti očistka pa so med 0,33 in 1,87 ml/kg/min.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### **Akutna toksičnost**

V raziskavah na živalih so ugotovili i.v. LD<sub>50</sub> 319 mg/kg pri podganah in 400 mg/kg pri miših. Zdravljenje zaradi prevelikega odmerjanja je predvsem podporno. Z dializo vankomicina ni mogoče odstraniti, tudi uporabnost hemoperfuzije (s polisulfonsko smolo) je omejena.

### **Toksičnost po večkratni uporabi**

V raziskavah na podganah so proučevali nefrotoksičnost vankomicina in gentamicina z merjenjem encimurije in koncentracij antibiotikov v ledvični skorji. Ugotovili so, da je nefrotoksičnost vankomicina najmanjša, sledi nefrotoksičnost gentamicina, največja pa je nefrotoksičnost ob sočasni uporabi obeh antibiotikov.

V raziskavah na podganah so ugotovili tudi, da cilastatin zmanjša privzem vankomicina v ledvično tkivo in poveča njegovo izločanje s sečem, verjetno zaradi zaviranja reabsorpcije vankomicina v celicah proksimalnih tubulov. S tem lahko cilastatin zmanjša nefrotoksičnost vankomicina. Na glomerulno filtracijo vankomicina in njegovo vezavo na plazemske beljakovine cilastatin nima vpliva.

### **Vpliv na plodnost in teratogenost**

Raziskav vpliva na plodnost pri živalih ni. V raziskavah na podganah in zajcih niso ugotovili teratogenih učinkov vankomicina ali vpliva na telesno maso in razvoj ploda.

### **Mutagenost**

JAZMP – IB/038 – 16.03.2022

Standardni laboratorijski testi so pokazali, da vankomicin ne deluje mutageno.

### **Kancerogenost**

Ustrezni raziskavi na živalih ni.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jih ni.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Raztopina ima nizek pH. V kombinaciji z drugimi snovmi lahko postane fizikalno ali kemično nestabilna. Raztopine vankomicina ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

Sočasna uporaba in mešanje raztopin vankomicina s kloramfenikolom, kortikosteroidi, meticilinom, heparinom, aminofilinom, cefalosporinskimi antibiotiki in fenobarbitonom ni priporočljiva.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

#### Koncentrat, rekonstituiran z vodo za injekcije:

Rekonstituirani koncentrat lahko hranimo 24 ur pri temperaturi do 25 °C ali 96 ur v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Po rekonstituciji z vodo za injekcije je treba pred aplikacijo zdravila bolniku dobljeni koncentrat nadalje razredčiti z raztopinami, ki so navedene v poglavju 6.6.

#### Infuzijska raztopina, razredčena s 50 mg/ml raztopino glukoze ali 9 mg/ml raztopino natrijevega klorida:

Raztopino lahko hranimo 14 dni v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8 °C, ne da bi se učinkovitost zdravila Edicin bistveno zmanjšala.

#### Infuzijska raztopina, razredčena s 50 mg/ml raztopino glukoze in 9 mg/ml raztopino natrijevega klorida:

Raztopino lahko hranimo 96 ur v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8 °C.

#### Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj.

Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Shranjevanje običajno ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C, razen če se rekonstitucija/redčenje izvaja v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Edicin 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje:  
viala (brezbarvno cevno steklo, hidrolitske odpornosti notranje površine razreda I v skladu s PhEur) s sivim zamaškom (bromobutil) in aluminijasto zaporko, škatle z eno vialo.

Edicin 1000 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje:  
viala (brezbarvno cevno steklo, hidrolitske odpornosti notranje površine razreda I v skladu s PhEur) s sivim zamaškom (bromobutil) in aluminijasto zaporko, škatle z eno vialo.

## 6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo je treba zdravilo rekonstituirati in dobljeni koncentrat razredčiti.

### Priprava koncentrata

500 mg praška zdravila Edicin raztopimo v 10 ml vode za injekcije, 1000 mg praška zdravila Edicin pa v 20 ml. En ml rekonstituiranega koncentrata vsebuje 50 mg vankomicina. Tako pripravljeni koncentrat lahko hranimo 24 ur pri temperaturi do 25 °C ali 96 ur v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8 °C.

### Priprava končne razredčene raztopine za infundiranje

Rekonstituirani koncentrat, ki vsebuje 50 mg/ml vankomicina, je treba nadalje razredčiti, odvisno od načina aplikacije:

Intermitentna infuzija: Rekonstituirani koncentrat redčimo s 100 ml (500 mg praška zdravila Edicin) ali z 200 ml (1000 mg praška zdravila Edicin) sredstev, ki se uporabljajo za redčenje. Koncentracija vankomicina v pripravljene raztopini ne sme preseči 5 mg/ml. Infuzijo dajemo počasi, največ 10 mg/minuto, in vsaj 60 minut ali dlje.

Kontinuirana infuzija: uporabimo jo le, če zdravljenje z intermitentno infuzijo ni mogoče. 1000 mg do 2000 mg rekonstituiranega zdravila Edicin redčimo v zadostni količini sredstev, ki se uporabljajo za redčenje in apliciramo v obliki kapalne infuzije, tako da bolnik v 24 urah dobi določeni dnevni odmerek.

### Primerna sredstva za redčenje so:

50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za injiciranje ali  
9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali  
50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za injiciranje in 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje.

Pred aplikacijo je treba rekonstituirano in razredčeno raztopino vizualno pregledati in ugotoviti morebitno prisotnost delcev ali spremembo barve. Uporabimo lahko samo raztopino, ki je bistra, brezbarvna in ne vsebuje vidnih delcev.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

## 8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM



H/93/00525/001-002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17.12.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 25.02.2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

16.03.2022