

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Vancomycin-MIP 500 mg / Vancomycin-MIP 1000 mg
500 mg / 1000 mg innrennslisstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg / 1000 mg af vancomycinhýdróklóríði sem samsvarar 500.000 a.e. eða 1.000.000 a.e. af vancomycini.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, lausn
Fínt duft, hvítt með bleikum til brúnum skugga.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lyfjagjöf í bláæð

Vancomycin er ætlað fyrir alla aldurshópa til meðferðar við eftirfarandi sýkingum (sjá kafla 4.2, 4.4. og 5.1):

- Flóknar sýkingar í húð og mjúkvefjum (complicated skin and soft tissue infections (cSSTI))
- Sýkingar í beinum og liðum
- Lungnabólga sem smitast hefur utan spítala
- Lungnabólga sem smitast hefur innan spítala, þar með talin lungnabólga tengd notkun öndunarvélar
- Hjartapelsbólga
- Blóðsýking sem kemur fram í tengslum við, eða sem grunur er um að sé í tengslum við, eitthvað af ofangreindu.

Vancomycin er einnig ætlað fyrir alla aldurshópa sem fyrirbyggjandi bakteríuhindrandi meðferð fyrir uppskurð hjá sjúklingum sem mikil hættu er á að fá hjartapelsbólgu af völdum baktería, þegar þeir gangast undir meiriháttar skurðaðgerðir.

Taka skal tillit til gildandi leiðbeininga um viðeigandi notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Þar sem við á skal gefa vancomycin í samsetningu með öðrum sýklalyfjum.

Notkun í bláæð

Upphafsskammtur skal byggjast á líkamsþyngd. Viðhaldsskammtar skulu byggjast á blóðþéttni til þess að ná þeirri læknanði þéttni sem stefnt er að. Taka verður tillit til nýrnastarfsemi við ákvörðun viðhaldsskammta og tíðni lyfjagjafa.

Sjúklingar 12 ára og eldri

Ráðlagður skammtur er 15 til 20 mg/kg líkamsþyngdar á 8 til 12 klst fresti (ekki umfram 2 g í skammti). Hjá alvarlega veikum sjúklingum má nota 25-30 mg/kg hleðsluskammt til þess að ná hraðar þeirri lágmarksþéttni vancomycins í blóði sem stefnt er að.

Ungbörn og börn á aldrinum 1 mánaðar til allt að 12 ára:

Ráðlagður skammtur er 10-15 mg/kg líkamsþyngdar á 6 klst. fresti (sjá kafla 4.4).

Nýburar eftir fulla meðgöngu (frá fæðingu til 27 daga aldurs eftir fæðingu) og fyrirburar (frá fæðingu að áætluðum fæðingardegi auk 27 daga)

Til þess að ákveða skammta fyrir nýbura skal leita ráða hjá lækni með reynslu í meðhöndlun nýbura. Ein möguleg leið til að skammta vancomycin hjá nýburum er gefin í eftirfarandi töflu: (sjá kafla 4.4.)

Aldur eftir tíðir (post-menstrual age) (vikur)	Skammtur (mg/kg)	Tími milli lyfjagjafa (klst.)
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

Aldur eftir tíðir: [(tími sem líður frá fyrsta degi síðustu tíðablæðinga að fæðingu (meðgöngualdur) plús tíminn eftir fæðingu (aldur)]

Fyrirbyggjandi við bakteríuhjartabolsógu við skurðaðgerð hjá öllum aldurshópum.

Ráðlagður skammtur er 15 mg/kg hleðsluskammtur fyrir innleiðslu svæfingar. Eftir lengd skurðaðgerðar getur þurft annan vancomycin skammt.

Meðferðarlengd

Ráðlögð meðferðarlengd er gefin í töflunni hér að neðan. Í öllum tilvikum skal meðferðarlengd byggjast á tegund og alvarleika sýkingar og klínískri svörun hvers einstaklings.

Ábending	Meðferðarlengd
Flóknar sýkingar í húð og mjúkvefjum	
– Ekki með drepi	7 til 14 dagar
– Með drepi	4 til 6 vikur*
Sýkingar í beinum og liðum	4 til 6 vikur**
Lungnabólga sem smitast hefur utan spítala	7 til 14 dagar
Lungnabólga sem smitast hefur innan spítala, þar með talin lungnabólga tengd öndunarvél	7 til 14 dagar
Hjartabolsbólga	4 til 6 vikur***

* Haldið áfram þar til frekari sárahreinsun er ekki nauðsynleg, klínískt ástand sjúklings hefur batnað og sjúklingur er hitalaus í 48 til 72 klst.

** Íhuga skal lengri lotur með bælandi meðferð til inntöku með viðeigandi sýklalyfjum fyrir sýkingar við gervilið.

*** Lengd og þörf á samsettri meðferð byggir á lokugerð og sýkli.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Þörf getur verið á lægri viðhaldsskammti vegna aldurstengdrar minnkandi nýrnastarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá fullorðnum og börnum með skerta nýrnastarfsemi skal íhuga að gefa í upphafsskammt sem fylgt er eftir með lággildum vancomycíns í sermi frekar en eftir skammtaáætlun, sérstaklega hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða þeim sem gangast undir nýrnauppbótarmeðferð vegna þeirra mörgu mismunandi þátta sem geta haft áhrif á gildi vancomycíns hjá þeim.

Hjá sjúklingum með væga eða miðlungs mikla nýrnabilun má ekki minnka upphafsskammtinn.

Hjá sjúklingum með verulega nýrnabilun er ákjósanlegra að lengja bilið milli lyfjagjafa fremur en gefa lægri sólarhringsskammta.

Taka skal á viðeigandi hátt tillit til samhliðagjafa lyfja sem geta minnkað úthreinsun vancomycíns og/eða ýtt undir óæskileg áhrif þess (sjá kafla 4.4).

Skilun vancomycíns við ósamfellda blóðskilun er lítil. Samt sem áður eykur notkun háflæðihimna og samfelld nýrnauppbótarmeðferð úthreinsun vancomycíns og krefst yfirleitt uppbótarlyfjagjafa (yfirleitt eftir blóðskilunarlotuna þegar um er að ræða ósamfellda blóðskilun).

Fullorðnir

Skammtabreytingar hjá fullorðnum skulu byggja á auklasúnarhraða sem metinn er samkvæmt eftirfarandi jöfnu:

Karlar: $[\text{Þyngd (kg)} \times (140 - \text{aldur (ár)})] / 72 \times \text{kreatínín í sermi (mg/dl)}$

Konur: $0,85 \times \text{gildi sem reiknað er með jöfnunni hér á undan.}$

Venjulegur upphafsskammtur fyrir fullorðinn sjúkling er 15 til 20 mg/kg sem má gefa á 24 klst. fresti sjúklingum með kreatínínúthreinsun milli 20 og 49 ml/mín. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun) undir 20 ml/mín.) eða þeim sem eru á nýrnauppbótarmeðferð fer viðeigandi tímasetning og magn síðari skammta að stórum hluta eftir því hvernig nýrnauppbótarmeðferð verkar og skal byggja á lággildum vancomycíns í sermi og þeirri nýrnastarfsemi sem er eftir (sjá kafla 4.4). Íhuga skal, háð klínískum aðstæðum, að geyma næsta skammt meðan beðið er eftir niðurstöðum um gildi vancomycíns.

Hjá alvarlega veikum sjúklingum með nýrnabilun á ekki að minnka upphafs-hleðsluskammtinn (25 til 30 mg/kg).

Börn

Skammtabreytingar hjá börnum á aldrinum 1 árs og eldri skal byggja á áætluðum gauklasúnarhraða (eGFR) samkvæmt endurskoðaðri Schwartz jöfnu:

$(\text{eGFR}) (\text{ml/mín}/1,73\text{m}^2) = (\text{hæð cm} \times 0,413) / \text{kreatínín í sermi (mg/dl)}$

$(\text{eGFR}) (\text{ml/mín}/1,73\text{m}^2) = (\text{hæð cm} \times 36,2) / \text{kreatínín í sermi (míkrómól/l)}$

Fyrir nýbura og ungabörn undir 1 árs aldri skal fá ráðgjöf sérfræðings þar sem endurskoðuð Schwartz formúla á ekki við þau.

Upplýsingar um skammtaráðleggingar fyrir börn eru sýndar í töflunni hér á eftir sem fylgja sömu grundvallarreglum og hjá fullorðnum sjúklingum.

GFR (ml/mín/1,73 m ²)	Skammtur í bláæð	Tíðni
50-30	15 mg/kg	12 klst.
29-10	15 mg/kg	24 klst.
< 10	10-15 mg/kg	Endurskoða skammta byggt á gildum*
Ósamfelld blóðskilun		
Kviðskilun		
Samfelld nýrnauppbótarmeðferð	15 mg/kg	Endurskoða skammta byggt á gildum*

* Viðeigandi tímasetning og magn síðari skammta fer að stórum hluta eftir því hvernig nýrnauppbótarmeðferð verkar og skal byggja á gildum vancomycins í sermi sem fengin eru fyrir lyfjagjöf og þeirri nýrnastarfsemi sem er eftir. Íhuga skal, háð klínískum aðstæðum, að geyma næsta skammt meðan beðið er eftir niðurstöðum um gildi vancomycins.

Skert lifrartarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrartarfsemi.

Meðganga

Þörf getur verið á verulega stækkuðum skömmtum til að ná meðferðargildum í sermispéttni hjá þunguðum konum (sjá kafla 4.6).

Sjúklingar í yfirþyngd

Hjá sjúklingum í yfirþyngd skal aðlaga upphafsskammtinn í samræmi við líkamsþyngd eins og hjá sjúklingum sem ekki eru í yfirþyngd.

Fylgst með sermispéttni vancomycins:

Tíðni eftirlits með meðferðaráhrifum lyfs þarf að vera einstaklingsbundin eftir klínískum aðstæðum og svörum við meðferð, á bilinu frá daglegri sýnatöku, sem þörf getur verið á hjá sumum sjúklingum sem eru blóðaflfræðilega óstöðugir, til að vikulegri hjá stöðugum sjúklingum sem sýna meðferðarsvörun.

Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi skal fylgjast með sermispéttni vancomycins á öðrum degi meðferðar rétt fyrir næsta skammt. Hjá sjúklingum á ósamfelldri blóðskilum skal yfirleitt fá gildi vancomycins áður en blóðskilunarlotan hefst.

Eftir lyfjagjöf til inntöku skal fylgjast með þéttni vancomycins í sermi hjá sjúklingum með bólgukvilla í þörmum (sjá kafla 4.4).

Meðferðarlággildi vancomycins í blóði skulu yfirleitt vera 10-20 mg/l, eftir sýkingarstað og næmi sýkilsins. Lággildi með 15-20 mg/l eru yfirleitt ráðlögð af klínískum rannsóknarstofum til að ná betur yfir sýkla sem skilgreindir eru næmir með lágmarksheftistyrk ≥ 1 mg/l (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Aðferðir byggðar á líkani geta verið gagnlegar til að spá fyrir um einstaklingsbundnar skammtaþarfir til að ná viðunandi AUC. Nálgun byggð á líkani má nota bæði til að reikna út einstaklingsbundinn upphafsskammt og skammtabreytingar byggðar á eftirliti með meðferðaráhrifum lyfsins (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

Lyfjagjöf í bláæð

Vancomycín í bláæð er yfirleitt gefið sem ósamfelld innrennsli og ráðleggingar um skammta sem gefnar eru í þessum kafla fyrir gjöf í bláæð eiga við um þessa tegund lyfjagjafar.

Vancomycin skal aðeins gefa sem hægt innrennsli í bláæð í a.m.k. eina klst. eða með hámarkshraða 10 mg/mín (hvort sem varir lengur) sem er nægjanlega þynnt (a.m.k. 100 ml á hver 500 mg eða a.m.k. 200 ml á hver 1.000 mg) (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með takmarkaða vökvainntöku geta einnig fengið lausn með 500 mg/50 ml eða 1.000 mg/100 ml þótt hættan á innrennslistengdum aukaverkunum geti aukist við þessa hærri þéttni.

Upplýsingar varðandi undirbúning lausnarinnar eru í kafla 6.6.

Íhuga má samfelld innrennsli vancomycíns t.d. hjá sjúklingum með óstöðuga úthreinsun vancomycíns.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Vancomycín má ekki gefa í vöðva vegna hættu á drepri á stungustað.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð

Alvarleg og stöku sinnum banvæn ofnæmisviðbrögð eru hugsanleg (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Ef ofnæmisviðbrögð koma fram verður tafarlaust að stöðva meðferð með vancomycíni og hefja viðeigandi bráðameðferð.

Hjá sjúklingum sem fá vancomycín á löngu tímabili eða samhliða öðrum lyfjum sem geta valdið daufkyrningafæð eða kyrningaþurrð skal fylgjast með fjölda hvíttra blóðkorna með reglulegu millibili.

Hjá öllum sjúklingum sem fá vancomycín skal framkvæma reglubundnar blóðrannsóknir, þvagrannsóknir, próf á lifrar- og nýrnastarfsemi.

Vancomycín skal nota með varúð hjá sjúklingum með ofnæmisviðbrögð við teicoplanini því að kross ofnæmi, þ.m.t. banvænt bráðaofnæmislost getur komið fyrir.

Örverudrepani virkniróf

Örverudrepani virkniróf vancomycíns takmarkaðs við Gram jákvæðar örverur. Það hentar ekki til notkunar sem stakt lyf til meðferðar við sumum tegundum sýkinga nema þegar sýkillinn er þekktur og vitað er að hann sé næmur eða sterkur grunur er um að meðferð með vancomycíni væri hentugt fyrir líklegasta/líklegustu sýkilinn/sýklana.

Skynsamleg notkun vancomycíns skal taka tillit til örverudrepani virknirófs, öryggisþátta og hentugleika bakteríudrepani meðferðar til að meðhöndla hvern einstaka sjúkling.

Eiturverkanir á heyrnataug eða innra eyra

Greint hefur verið frá eiturverkunum á heyrnataug eða innra eyra sem geta verið skammvinnar eða varanlegar (sjá kafla 4.8) hjá sjúklingum með fyrri heyrnarskerðingu, sem hafa fengið of stóra skammta í bláæð eða hafa fengið samhliða meðferð með öðru virku efni sem hefur eiturverkanir á heyrnataug eða innra eyra eins og amínóglýkósíð. Einnig skal forðast notkun vancomycíns hjá sjúklingum með fyrri heyrnatap. Eyrmasuð getur verið undanfari heyrnaskerðingar. Reynsla af öðrum sýklalyfjum bendir til þess að heyrnaskerðing geti ágerst þrátt fyrir að meðferð sé hætt. Til að minnka hættuna á eituráhrifum á heyrnataug eða innra eyra skal mæla blóðgildi reglubundið og reglubundnar heyrnarprófanir eru ráðlagðar.

Aldraðir eru sérstaklega næmir fyrir heyrnarskemmdum. Eftirlit með jafnvægis- og heyrnarstarfsemi hjá öldruðum skal framkvæma meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð er lokið. Forðast skal samhliða notkun annarra lyfja eða notkun lyfjanna hverju á eftir öðru, sem hafa eiturverkanir á heyrnataug eða innra eyra.

Innrennslistengd viðbrögð

Ef lyfið er gefið hratt (þ.e. á nokkrum mínútum) getur það tengst mikilli blóðþrýstingslækkun (þar með talið losti, og í mjög sjaldgæfum tilvikum hjartastoppi), histamíníkum viðbrögðum og dröfnuörðuútbrotum (maculopapular rash) eða rauðum útbrotum („red man's syndrome“ eða „red neck syndrome“). Gefa skal vancomycín með hægu innrennsli í þynntri lausn (2,5 til 5,0 mg/ml) ekki hraðar en 10 mg/mín og á ekki styttri tíma en 60 mínútum til að fyrirbyggja aukaverkanir vegna of mikils innrennslishraða. Ef innrennsli er stöðvað hverfa þessi einkenni venjulega strax.

Tíðni innrennslistengdra viðbragða (lágþrýstingur, andlitsroði, roðapöt, ofsakláði og kláði) eykst við samhliða lyfjagjöf með svæfingalyfjum (sjá kafla 4.5). Minnka má þetta með því að gefa vancomycín með innrennsli yfir a.m.k. 60 mínútur, fyrir innleiðslu svæfingar.

Alvarleg húðviðbrögð (SCARs)

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð í tengslum við notkun vancomycins, þar með talin Steven-Johnson heilkenni (SJS), húðþekjudreplos (TEN), lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) og bráð útbreidd graftarútpöt (AGEP), sem geta verið lífshættuleg eða valdið dauða (sjá kafla 4.8). Flest þessi viðbrögð koma fram innan fárra daga og allt að átta vikum eftir að meðferð með vancomycini er hafin.

Gera þarf sjúklingum grein fyrir teiknum og einkennum þegar lyfinu er ávísað og fylgjast vel með húðviðbrögðum. Ef teikn og einkenni koma fram sem benda til þessara viðbragða skal hætta notkun vancomycins án tafar og íhuga aðra meðferð. Hafi sjúklingur þróað með sér alvarleg húðviðbrögð við notkun vancomycins má aldrei hefja meðferð með vancomycini aftur.

Viðbrögð á stungustað

Verkur og bláæðabólga með segamyndun geta komið fyrir hjá mörgum sjúklingum sem fá vancomycín í bláæð og eru stöku sinnum veruleg. Minnka má tíðni og alvarleika bláæðabólgu með segamyndun með því að gefa lyfið hægt sem þynnta lausn (sjá kafla 4.2) og með því að skipta reglulega um innrennslistað. Verkun og öryggi vancomycins hefur ekki verið staðfest fyrir lyfjagjöf í mænugöng, lendahrygg og heilahol.

Eiturverkanir á nýru

Nota skal vancomycín með varúð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þar með talda þvagþurrð, þar sem hættan á eituráhrifum er mun meiri við langvarandi háa blóðþéttni. Hættan á eituráhrifum eykst með meiri blóðþéttni eða lengri meðferðartíma.

Viðhafa skal reglubundið eftirlit með blóðgildum vancomycins við háskammtameðferð og langtímanotkun, sérstaklega hjá sjúklingum með truflun á starfsemi nýrna eða skerta heyrn sem og við samhliða lyfjagjöf lyfja sem hafa eiturverkanir á nýru eða á heyrnataug eða innra eyra, tilgreint í sömu röð (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Börn

Núgildandi ráðleggingar um skammta í bláæð fyrir börn, sérstaklega börn yngri en 12 ára, geta leitt til of lágra gilda vancomycins hjá töluverðum fjölda barna. Öryggi stækkaðra skammta vanciomycins hefur þó ekki verið metið á fullnægjandi hátt og yfirleitt er ekki hægt að ráðleggja hærri skammta en 60 mg/kg/sólarhring.

Nota skal vancomycín með sérstakri varúð hjá fyrirburum og ungum ungbörnum vegna vanþroska nýrna og hugsanlegrar aukningar á sermisþéttni vancomycins. Fylgjast skal því vandlega með þéttni vancomycins í blóði hjá þessum börnum. Samhliðagjöf vancomycins og svæfingalyfja hefur verið tengd við roðapöta og histamínlíkan roða hjá börnum. Á svipaðan hátt er samhliðanotkun með lyfjum sem hafa eiturverkanir á nýru eins og sýklalyf sem eru amínóglýkósíð, bólgueyðandi gigtarlyf (t.d. íbúprófen fyrir lokun slagæðaráss) eða amphotericín B tengd aukinni hættu á eiturverkunum á nýru (sjá kafla 4.5) og því er mælt með tíðara eftirliti með sermisgildum vancomycins og nýrnastarfsemi.

Notkun hjá öldruðum

Eðlileg minnkun gauklasíunar með hækkandi aldri getur valdið hærri sermisþéttni vancomycins ef skammtar eru ekki aðlagðir (sjá kafla 4.2).

Lyfjamilliverkanir við svæfingalyf

Vancomycín getur aukið á bælingu hjartavöðva vegna svæfingalyfja. Meðan á svæfingu stendur verða skammtar að vera vel þynntir og gefnir hægt meðan fylgst er náið með hjartastarfsemi. Seinka skal breytingum á stellingu þar til innrennsli er lokið til að leyfa stöðubreytingar (sjá kafla 4.5).

Sýndarhimmuristilbólga

Ef alvarlegur og langvarandi niðurgangur kemur fyrir þarf að íhuga möguleikann á sýndarhimmuristilbólgu sem gæti verið lífshættuleg (sjá kafla 4.8). Ekki má gefa lyf við niðurgangi.

Ofanísýking

Langvarandi notkun vancomycins getur leitt til ofvaxtar ónæmra baktería. Mikilvægt er að fylgjast náið með sjúklingi. Ef ofanísýking kemur fram meðan á meðferð stendur skal gera viðeigandi ráðstafanir.

Augu

Vancomycin er ekki leyft til notkunar í augnhólf eða glerhlaup, þar með talið sem forvörn gegn innri augnknattarbólgu.

Blæðandi sjónuæðabólga vegna teppu (hemorrhagic occlusive retinal vasculitis (HORV)), að meðtöldu varanlegu sjóntapi, hafa komið fram í einstaka tilvikum eftir gjöf vancomycins í augnhólf eða glerhlaup meðan á dreraðgerð stendur eða eftir að henni lýkur.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vancomycin / önnur lyf sem geta valdið eiturverkunum á nýru eða eyru

Samhliða eða raðbundin gjöf vancomycins og annarra lyfja sem geta valdið eiturverkunum á nýru eða eyru (þ.e. piperacillin/tazobactam) getur aukið eiturverkun á eyru eða nýru (sjá kafla 4.4). Náíð eftirlit er nauðsynlegt sérstaklega þegar amínóglýkósíð er gefið samhliða. Í þeim tilfellum verður að takmarka hámarksskammt vancomycin við 500 mg á 8 klukkustunda fresti.

Vancomycin / svæfingarlyf

Tilkynnt hefur verið um auknar aukaverkanir (t.d. lágan blóðþrýsting, húðroða, roðaþot, ofsakláða og kláða) þegar vancomycin er gefið samhliða svæfingarlyfjum. Til að forðast aukaverkanir skal gefa vancomycin að minnsta kosti 60 mínútum fyrir svæfingu. (Sjá einnig kafla 4.4)

Vancomycin / vöðvaslakandi lyf

Ef vandomycin er gefið í skurðaðgerð eða strax eftir skurðaðgerð getur það valdið auknum eða lengri áhrifum (hömlun taugavöðva) af vöðvaslakandi lyfjum sem gefin voru samhliða (t.d. succinylcholin).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun vancomycin hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir sýndu ekki fram á vansköpunaráhrif en þær eru ófullnægjandi hvað varðar áhrif á þungun, fæðingu og þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Vancomycin skal eingöngu gefið þunguðum konum eða konum með barn á brjósti eftir ítarlegt mat á ávinningi og áhættu.

Vancomycin berst út í brjóstamjólk. Breytingar á þarmaflóru geta komið fram hjá brjóstmylkingnum, með niðurgangi, sveppasýkingu og möguleika á myndun ofnæmis.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vancomycin-MIP 500 mg/ 1000 mg hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanirnar eru bláæðabólga, ofnæmislík viðbrögð og roði í efri hluta líkamans („red-neck syndrome“) í tengslum við of hratt innrennsli vancomycins í bláæð.

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum (SCARs), þar á meðal Stevens-Johnson heilkenni (SJS), húðþekjudreplosi (TEN), lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) og bráðum útbreiddum graftarútpötum (AGEP) við notkun vancomycins (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Innan hvers tíðnihóps eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanirnar sem eru taldar hér að neðan eru skilgreindar samkvæmt eftirfarandi MedDRA tíðniflokkun og líffæraflokkum:

Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Líffæraflokkur	
Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar:	
Mjög sjaldgæfar	Afturkræf daufkyrningafæð, kyrningaþurrð, rauðkyrningager, blóðflagnafæð, blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi:	
Mjög sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmisviðbrögð
Eyru og völundarhús:	
Sjaldgæfar	Tímabundið eða varanlegt heyrnartap
Mjög sjaldgæfar	Svimi, eyrnasuð, sundl
Hjarta:	
Koma örsjaldan fyrir	Hjartastopp
Æðar:	
Algengar	Lækkaður blóðþrýstingur
Mjög sjaldgæfar	Æðabólga
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti:	
Algengar	Andnauð, soghljóð
Meltingarfæri:	
Mjög sjaldgæfar	Ógleði
Koma örsjaldan fyrir	Sýndarhimmuristilbólga
Tíðni ekki þekkt	Uppköst, niðurgangur
Húð og undirhúð:	
Algengar	Roði á efri hluta líkamans (“red man syndrome”), útbrot og bólga í slímhúðum, kláði, ofsakláði
Koma örsjaldan fyrir	Skinflagningsbólga, Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudreplos (TEN), línuleg IgA blöðruhúðbólga
Tíðni ekki þekkt	Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) Bráð útbreidd graftarútpot (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP)

Nýru og þvagfæri:	
Algengar	Vanstarfsemi nýrna aðallega staðfest með aukinni sermisþéttni kreatíníns og þvagefnis
Mjög sjaldgæfar	Millivefsbólga í nýra, bráð nýrnabilun
Tíðni ekki þekkt	Brátt drep í nýrnapíplum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:	
Algengar	Bláæðabólga, roði á efri hluta líkama og andliti
Mjög sjaldgæfar	Lyfjahiti, skjálfti, verkur og vöðvakrampar í brjóst- og bakvöðvum

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Afturkræf daufkyrningafæð kemur yfirleitt fyrir einni viku eða meira eftir að lyfjagjöf í bláæð hefst eða eftir stærri heildarskammt en 25 g.

Meðan á hröðu innrennsli stendur eða fljótlega eftir að því lýkur geta bráðaofnæmi/bráðaofnæmislík viðbrögð komið fram, þar með talin öngljóð. Þessi einkenni líða hjá þegar lyfjagjöf er hætt, yfirleitt milli 20 mínútna og 2 klst. Vancomycín á að gefa með hægu innrennsli (sjá kafla 4.2 og 4.4). Drep getur komið fram eftir inndælingu í vöðva.

Líta skal á eyrnasuð, mögulegan fyrirboða komandi heyrnarleysis, sem merki um að meðferð skuli hætt.

Helst hefur verið greint frá eiturveknum á heyrn hjá sjúklingum sem fengu stóra skammta, eða hjá þeim sem fengu samhliða önnur lyf með eiturvekanir á heyrn s.s. amínóglýkósíða, eða hjá þeim sem voru fyrir með skerta nýrnastarfsemi eða heyrn.

Börn

Öryggisþættir eru yfirleitt sambærilegir hjá börnum og fullorðnum. Eituráhrifum á nýru hefur verið lýst hjá börnum, yfirleitt í tengslum við önnur lyf sem geta haft eiturráhrif á nýru, svo sem amínóglýkósíða.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Tilkynnt hefur verið um eiturrif af völdum ofskömmunar. 500 mg gefin með inndælingu í bláæð hjá 2ja ára barni olli banvænni eitrun. Gjöf með 56 g alls yfir 10 daga hjá fullorðnum einstaklingi olli skertri nýrnastarfsemi. Hjá sumum áhættuhópum (t.d. ef um er að ræða alvarlega skerta nýrnastarfsemi) geta komið fram há sermisgildi og eiturvekanir á eyru og nýru.

Ráðstafanir við ofskömmun

- Ekkert móteitur er þekkt.
- Hægt er að lækka hátt sermisgildi með nýrnaskiljun með því að nota pólýsúlfónhimnur eða með blóðsíun eða blóðgjöf í gegnum pólýsúlfónsúr.
- Auk þess er nauðsynlegt að veita meðferð samkvæmt einkennum til að viðhalda nýrnastarfsemi ef ofskömmun á sér stað.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: glýkópeptíð-bakteríulyf
ATC-flokkur: J01XA01

Verkunarháttur

Vancomycin er þríhringlaga glýkópeptíð sýklalyf sem hindrar uppbyggingu frumuveggjar í næmum bakteríum með því að bindast með mikilli sækni við D-alanyl-D-alanín enda í forefniseiningum frumuveggjarins. Lyfið er hægt bakteríudrepandi fyrir bakteríur í skiptingu. Að auki dregur það úr gegndræpi frumuhimnu bakteríunnar og nýmyndun RNA.

Tengsl lyfjahvarfa/lyfhrifa

Vancomycin sýnir þéttiháða virkni með flatarmál undir þéttiferli (AUC) skipt upp af lágmarksheftistyrk (MIC) markörverunnar sem aðalforspárbreytu fyrir verkun. Á grundvelli upplýsinga in vitro, um dýr og takmarkaðra um menn hefur AUC/MIC hlutfall 400 verið fundið sem PK/PD mark til að ná klínísku notagildi fyrir vancomycin. Til að ná þessu marki þegar MIC er $\geq 1,0$ mg/l er þörf á skammti í efra bilinu og háu lágildi í sermisþétti (15-20 mg/l) (sjá kafla 4.2).

Myndun ónæmis

Áunnið ónæmi fyrir glýkópeptíðum kemur oftast fyrir hjá enterókokkum og byggist á myndun ýmissa van genaflétta, sem breyta D-alanyl-D-alanín bindisetinu í D-alanyl-D-laktat eða D-alanyl-D-serín sem bindast illa við vancomycin. Í sumum löndum sést aukning á fjölda tilvika ónæmis, sérstaklega hjá enterókokkum; fjölonæmir stofnar *Enterococcus faecium* eru sérstakt áhyggjuefni.

Van gen hafa mjög sjaldan fundist hjá *Staphylococcus aureus*, en hjá þeim bakteríum verða breytingar í frumuegg þeirra sem dregur úr næmi bakteríanna niður í miðlungs næmi, þessi eiginleiki er oftast arfblendinn. Einnig hefur verið greint frá minnkuðu næmi hjá staphýlókókkastofnum sem eru ónæmir fyrir methicillíni. Minnkað næmi eða ónæmi fyrir vancomycin hjá staphýlókókkum er ekki vel skilið. Þörf er á nokkrum erfðapáttum og mörgum stökkbreytingum.

Ekki er um að ræða krossónæmi milli vancomycin og annarra flokka sýklalyfja. Krossónæmi við önnur glýkópeptíð sýklalyf eins og teicoplanin kemur fyrir. Sjaldgæft er að annað ónæmi þróist meðan á meðferð stendur.

Samverkun

Samhliðanotkun vancomycin með amínóglýkósíðsýklalyfi hefur samverkandi verkun gegn mörgum stofnum af *Staphylococcus aureus*, D-streptókokkar sem ekki eru úr enterókokkahópi, enterókokkar og streptókokkar úr Viridans hópnun. Samhliðanotkun vancomycin með cephalosporíni hefur samverkandi áhrif gegn sumum oxacillín-ónæmum hópum *Staphylococcus epidermidis* stofna og samhliðanotkun vancomycin með rifampicín hefur samverkandi áhrif gegn *Staphylococcus epidermidis* og að hluta samverkandi áhrif gegn sumum stofnum *Staphylococcus aureus*. Vegna þess að vancomycin samhliða cephalosporíni getur einnig haft mótverkandi áhrif gegn sumum stofnun *Staphylococcus epidermidis* og samhliða rifampicín gegn sumum stofnun *Staphylococcus aureus*, er gagnlegt að gera próf á samverkun fyrir notkun.

Taka skal sýni til bakteríuræktunar til að einangra og greina áhrifavaldinn og ákvarða næmi þeirra fyrir vancomycin.

Næmismörk

Vancomycin er virkt gegn gram-jákvæðum bakteríum svo sem stafýlókókkum, streptókokkum, enterókokkum, pneumókokkum og klostrídíum. Gram-neikvæðar bakteríur eru ónæmar.

Algengi áunnins ónæmis getur verið breytilegt milli landsvæða og eftir tímabilum hjá einstökum tegundum og því eru staðbundnar upplýsingar um ónæmi nauðsynlegar, sérstaklega þegar alvarlegar sýkingar eru meðhöndlaðar. Leita skal sérfræðiráðgjafar eftir því sem við á þegar staðbundið algengi

ónæmis er slíkt að gagnsemi lyfsins við að minnsta kosti sumum sýkingum er óvís. Upplýsingarnar hér eru aðeins til viðmiðunar varðandi líkurnar á því að viðkomandi örverutegund sé næm fyrir vancomycini.

Lágmarks heftistyrkur samkvæmt Evrópunefnd um næmisprófanir á sýklalyfjum (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), er eftirfarandi:

	Næmir	Ónæmir
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Kóagúlása-neikvæðir stafýlókokkar ¹	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Streptococcus</i> flokkar A, B, C og G	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Gram-jákvæðar loftfælnar örverur	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L

¹ *S. aureus* með vancomycin MIC gildi 2 mg/l eru á mörkum fyrir óbreyttar (wild type) örverur og því gæti verið skert klínísk svörun.

<u>Algengar næmar tegundir</u>
<p>Gram-jákvæðar</p> <p><i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Methicillin-ónæmur <i>Staphylococcus aureus</i> Stafýlókokkar, kóagúlása neikvæður <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i></p> <p>Loftfælnar tegundir</p> <p><i>Clostridium spp.</i> nema <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i></p>
Tegundir þar sem áunnið ónæmi getur verið vandamál
<i>Enterococcus faecium</i>
<u>Bakteríur með erft ónæmi</u>
<p>Allar Gram-neikvæðar bakteríur</p> <p>Gram-jákvæðar loftháðar bakteríur</p> <p><i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Heterofermentative Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc spp.</i> <i>Pediococcus spp.</i></p>

Löftfælnar tegundir*Clostridium innocuum*

Myndun ónæmis gegn vancomycíni er mismunandi frá einu sjúkrahúsi til annars og því skal hafa samband við örverufræðirannsóknarstofu á hverjum stað til að fá viðeigandi staðbundnar upplýsingar

5.2 LyfjahvörfFrásog

Vancomycin er gefið með innrennsli í bláæð til meðferðar við altækum sýkingum.

Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi gefur innrennsli endurtekinna 1 g skammta af vancomycíni (15 mg/kg) í bláæð á 60 mínútum meðalþéttni í plasma um það bil 50-60 mg/l, 20-25 mg/l og 5-10 mg/l, strax, 2 klst. og 11 klst. eftir að innrennsli lýkur, talið í sömu röð. Plasmáþéttni eftir endurtekna skammta er svipuð þeirri sem næst eftir stakan skammt.

Dreifing

Dreifingarrúmmálið er um það bil 60 l/1,73 m² yfirborðsflatarmáls líkamans. Við 10 mg/l til 100 mg/l þéttni í sermi er binding við plasmaprótein um það bil 30-55%, mælt með örsíun.

Vancomycin berst greiðlega yfir fylgju og dreifist í blóð naflastreng. Vancomycín berst í óverulegu magni í heila- og mænuvökva ef heila- og mænuhimnur eru óskaddaðar.

Umbrot

Umbrot lyfsins eru mjög lítil. Eftir lyfjagjöf með inndælingu er lyfið nær algjörlega skilið út sem örverufræðilega virkt efni (um það bil 75-90% innan 24 klst.) með gauklasíun í nýrum.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs vancomycíns er 4 til 6 klst. í sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og 2,2 til 3 klst. í börnum. Úthreinsun úr plasma er um það bil 0,058 L/kg/klst. og nýrnaúthreinsun er um það bil 0,048 L/kg/klst. Á fyrstu 24 klst skiljast um það bil 80% af gefnum skammti vancomycíns út með þvagi vegna gauklasíunar í nýrum. Skert nýrnastarfsemi tefur útskilnað vancomycíns. Hjá sjúklingum án nýrna er helmingunartíminn 7,5 dagar. Vegna eiturverkana vancomycíns á heyrnataug eða innra eyra er í slíkum tilvikum mælt með eftirliti á plasmáþéttni við meðferð.

Útskilnaður með galli er óverulegur (innan við 5% af skammti).

Þó að úthreinsun vancomycíns sé ekki áhrifarík með blóðskilun eða kviðskilun hefur verið greint frá aukningu á úthreinsun vancomycíns með blóðsíun (hemoperfusion) og himnuskilun (hemofiltration).

Línulegt/ólínulegt samband

Þéttni vancomycíns eykst yfirleitt í hlutfalli við aukinn skammt. Plasmáþéttni við endurtekna skammta er svipuð þeirri sem næst við gjöf staks skammts.

Sérstakir sjúklingahópar*Skert nýrnastarfsemi*

Vancomycin skilst aðallega út með gauklasíun. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er lokahelmingunartími vancomycíns lengdur og heildarúthreinsun er minnkuð. Þar af leiðandi skal reikna réttan skammt út frá skammtaleiðbeiningum í kafla 4.2 Skammtar og lyfjagjöf.

Skert lifrastarfsemi

Lyfjahvörf vancomycíns eru óbreytt hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Pungaðar konur

Þörf getur verið á töluvert hærri skömmtum til að ná lækningarlegri sermispéttni hjá þunguðum konum konum (sjá kafla 4.6).

Sjúklingar í yfirþyngd

Dreifing vancomycíns getur verið breytt hjá sjúklingum í yfirþyngd vegna aukins dreifingarrúmmáls, úthreinsun um nýru og hugsanlegra breytingar á próteinbindingu í plasma. Hjá þessum undirhópum reyndist sermispéttni vancomycíns vera hærri en búist var við hjá heilbrigðum körlum (sjá kafla 4.2).

Börn

Lyfjahvörf vancomycíns hafa sýnt mikinn breytileika innan sama einstaklings hjá fyrirburum og fullburða nýburum. Hjá nýburum hefur dreifingarrúmmál vancomycíns eftir lyfjagjöf í bláæð verið á milli 0,38 og 0,97 l/kg, svipað og gildi fyrir fullorðna á meðan úthreinsun er á bilinu 0,63 og 1,4 ml/kg/mín. Helmingunartími er mismunandi á milli 3,5 og 10 klst. og er lengri en hjá fullorðnum sem endurspeglar gildi fyrir úthreinsun hjá nýburum sem yfirleitt eru lægri

Hjá ungbörnum og eldri börnum er dreifingarrúmmálið á milli 0,26 1,05 l/kg á meðan gildi úthreinsunar eru á milli 0,33 1,87 ml/kg/mín.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í 35 daga rannsókn á rottum greindist hækkun rauðra netfrumna og eitilfrumnafeð við skammta frá 1500 mg/kg/dag. Þyngd hóstarkirtils og milta lækkaði við skammta frá 750 mg/kg/dag. Lækkun heildarpróteins, glúkósa og kólesteróls og vefjafræðilegar breytingar á slímþekju botnristils komu fram. Staðbundin viðbrögð, sérstaklega á inndælingarstað komu fram hjá hundum og öpum eftir gjöf 25 til 50 mg/kg skammta með innrennsli. Greint var frá eiturverkunum á nýru hjá hundum við 50 mg/kg skammta með innrennsli og hjá rottum við 350 mg/kg skammta sem voru gefnir í kviðarhol.

Vancomycin var neikvætt í takmörkuðum prófum á mögulegum stökkbreytingaráhrifum. Langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum vancomycíns hafa ekki verið gerðar. Ekki var greint frá vansköpunaráhrifum í rannsóknum á rottum sem fengu 200 mg/kg skammt og á kaninum sem fengu 120 mg/kg skammt. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á frjósemi og þroska barns fyrir og eftir fæðingu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Engin.

6.2 Ósamrýmanleiki

Lausnir með vancomycin hafa lágt pH-gildi sem getur valdið efna- eða eðlisfræðilegum óstöðugleika lausnarinnar þegar henni er blandað saman við önnur efni. Skoða skal hverja innrennislislausn með tilliti til útfellinga og mislitunar fyrir notkun.

Skýjamyndun hefur komið fram eftir blöndun lausnar með eftirfarandi efnum:

Aminóphyllín, barbítúröt, benzýl pensillín, klórampfenikól vetnissúksínat, klórópíazít natríum, dexametasón-21-dýhýdrófosfat tvínatríum, heparínnatríum, hýdrókortisón 21-hýdrógensúksínat, metisillinnatríum, natríumvetniskarbónat, nítrófúrantóinnatríum, nóvóbíósinnatríum, fenýtóinnatríum, súlfadiazínnatríum eða súlfafúrazól díetanólámín.

Í kafla 6.6 má finna upplýsingar um samrýmanlegar lausnir.

Lausnir með vancomycin verða að vera gefnar sér ef ekki hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan samrýmanleika við aðrar innrennslislausnir.

Samsett meðferð

Ef vancomycin er gefið í samsettri meðferð með öðrum sýklalyfjum/efnum verður að gefa hverja lausn fyrir sig.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Geymsluþol innrennslisstofns:

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika tilbúins þykkis fyrir innrennslislausn eftir upplausn með vatni fyrir stungulyf í 96 klukkustundir við hitastig ekki yfir 25°C.

Geymsluþol tilbúinnar lausnar fyrir innrennslis:

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika tilbúinnar lausnar fyrir innrennslis í 96 klukkustundir við hitastig ekki yfir 2 - 8°C.

Heildartíminn frá því að duftið er leyst upp þar til innrennslislausnin er notuð má ekki vera lengri en 96 klukkustundir.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef blandað lyf er ekki notað strax er geymslutími og ástand þess á ábyrgð notandans og venjulega ætti ekki að geyma lyfið lengur en 24 klst. við 2 - 8°C nema blöndun/þynning hafi farið fram við stýrða og gildaða smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Upplýsingar um tilbúna lausn er að finna í kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglös (litlaust gler, vatnshelt gler í flokki I) með tappa (brómóbútýlerað gúmmi) og hettu (ál og pólýprópýlen).

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg / 1000 mg af vancomycinhýdróklóríði (500.000 a.e./1.000.000 a.e. vancomycin.).

Pakkningastærðir:

Vancomycin-MIP 500 mg

- 1 hettuglas
- 5 hettuglös
- 10 hettuglös
- 15 hettuglös
- 20 hettuglös
- 25 hettuglös

Vancomycin-MIP 1000 mg

- 1 hettuglas
- 5 hettuglös
- 10 hettuglös
- 15 hettuglös
- 20 hettuglös
- 25 hettuglös

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Tilbúin lausn fyrir gjöf með innrennsli í bláæð:

Innihaldið úr einu hettuglasi af Vancomycin 500 er leyst upp í 10 ml af vatni fyrir stungulyf og það þynnt út frekar með öðrum innrennslislausnum (til dæmis vatni fyrir stungulyf, 5% glúkósalausn, lífeðlisfræðilegri saltlausn) í ekki minna en 100 ml. Innihaldið úr einu hettuglasi af Vancomycin 1000 er leyst upp í 20 ml af vatni fyrir stungulyf og það þynnt út frekar með öðrum innrennslislausnum (til dæmis vatni fyrir stungulyf, 5% glúkósalausn, lífeðlisfræðilegri saltlausn) í ekki minna en 200 ml (sjá einnig kafla 4.2).

Lausnin á að vera glær og litlaus til fölgul.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
D-66440 Blieskastel
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/22/065/01-02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. september 2022.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

1. september 2022.