

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Vancomycin hameln 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Vancomycin hameln 1000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Vancomycin hameln 500 mg:

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af vankómýsínhýdróklóríði sem jafngildir 500.000 a.e. af vankómýsíní.

Eftir blöndun með 10 ml af vatni fyrir stungulyf inniheldur lausnin 50 mg/ml af vankómýsíní.

Vancomycin hameln 1000 mg:

Hvert hettuglas inniheldur 1000 mg af vankómýsínhýdróklóríði sem jafngildir 1.000.000 a.e. af vankómýsíní.

Eftir blöndun með 20 ml af vatni fyrir stungulyf inniheldur lausnin 50 mg/ml af vankómýsíní.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Beinhvít eða ljósdrapplitað duft.

Eftir blöndun myndar það tæra lausn.

Blandaða lausnin hefur pH-gildið 2,5-4,5.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lyfjagjöf í bláæð

Vankómýsín er ætlað öllum aldurshópum til meðferðar við eftirtöldum sýkingum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1):

- flóknar sýkingar í húð og mjúkvef
- sýkingar í beinum og liðum
- lungnabólga sem smitast hefur utan sjúkrahúss
- lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi, þ.m.t. öndunarvélatengd lungnabólga
- hjartapelsbólga

Vankómýsín er einnig ætlað öllum aldurshópum sem fyrirbyggjandi bakteríuhindrandi meðferð við aðgerð hjá sjúklingum sem eru í mikilli hættu á hjartapelsbólgu af völdum baktería þegar þeir gangast undir stórar skurðaðgerðir.

Gjöf með inntöku

Vankómýsín er ætlað öllum aldurshópum til meðferðar við sýkingu af völdum *Clostridioides difficile* (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Taka skal tillit til gildandi leiðbeininga um viðeigandi notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

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

Lyfjagjöf í bláæð

Upphafsskammtur skal byggjast á líkamsþyngd. Eftirfylgjandi skammtar skulu byggjast á sermispéttni til að ná þeirri lækningapéttni sem stefnt er að. Taka þarf tillit til nýrnastarfsemi við ákvörðun á eftirfylgjandi skömmtum og tíðni lyfjagjafar.

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 hleðsluskammt sem nemur 25-30 mg/kg líkamsþyngdar til þess að ná hraðar þeirri lágmarksþéttni vankómýsíns í sermi sem stefnt er að.

Ungbörn og börn á aldrinum eins mánaðar til yngri en 12 ára:

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

Fullburar (frá fæðingu til 27 daga aldurs) og fyrirburar (frá fæðingu að áætluðum fæðingardegi auk 27 daga)

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

Aldur eftir tíðir (postmenstrual age) (vikur)	Skammtur (mg/kg)	Tími á 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 (eftirburðaraldur)].

Fyrirbyggjandi meðferð við hjartabolsbólgu af völdum baktería við skurðaðgerð hjá öllum aldurshópum

Ráðlagður skammtur er 15 mg/kg upphafsskammtur fyrir innleiðslu svæfingar. Hugsanlega þarf að gefa annan skammt af vankómýsín, allt eftir lengd skurðaðgerðar.

Meðferðarlengd

Ráðlögð meðferðarlengd er gefin upp í töflunni hér að neðan. Í öllum tilvikum þarf að sníða meðferðarlengd að tegund og alvarleika sýkingarinnar og klínískri svörun einstaklingsins.

Ábending	Meðferðarlengd
Flóknar sýkingar í húð og mjúkvef	
- Ekki drepmyndandi	7 til 14 dagar
- Drepmyndandi	4 til 6 vikur*
Sýkingar í beinum og liðum	4 til 6 vikur**
Lungnabólga sem smitast hefur utan sjúkrahúss	7 til 14 dagar
Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi, þ.m.t. lungnabólga sem tengist notkun öndunarvélar	7 til 14 dagar
Hjartapelsbólga	4 til 6 vikur***

*Halda skal meðferð áfram þangað til sárahreinsun er ekki lengur nauðsynleg, klínískt ástand sjúklingsins hefur batnað og hann hefur verið 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 minni viðhaldsskömmtum vegna aldurstengdrar minnkunar á nýrnastarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá fullorðnum og börnum með skerta nýrnastarfsemi skal íhuga gjöf á upphafsskammti sem fylgt er eftir með lággildum vankómýsins í sermi frekar en 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 vankómýsins hjá þeim.

Hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla nýrnabilun má ekki minnka upphafsskammtinn. Hjá sjúklingum með verulega nýrnabilun er ákjósanlegra að lengja bilið milli lyfjagjafa frekar en að gefa minni dagskammta.

Taka skal viðeigandi tillit til samhliða lyfjagjafa sem geta minnkað úthreinsun vankómýsins og/eða ýtt undir óæskileg áhrif þess (sjá kafla 4.4).

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

Fullorðnir

Byggja má skammtabreytingar hjá fullorðnum sjúklingum á gauksúlíunarhraða (eGFR) sem áætlaður er

samkvæmt eftirfarandi formúlu:

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

Konur: 0,85 x gildi reiknað með formúlunni hér að ofan.

Venjulegur upphafsskammtur fyrir fullorðna sjúklinga er 15 til 20 mg/kg sem gefa má sjúklingum með kreatínínúthreinsun á bilinu 20 til 49 ml/mín. á 24 klst. fresti. 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 nýrnauppbótarmeðferðin verkar og skal byggja á lággildum vankómýsins í sermi og þeirri nýrnastarfsemi sem eftir er (sjá kafla 4.4). Íhuga má, háð klínískum aðstæðum, að bíða með næsta skammt á meðan beðið er eftir niðurstöðum um gildi vankómýsins.

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

Börn

Skammtabreytingar hjá börnum 1 árs og eldri geta byggst á áætluðum gaukulsíunarhraða (eGFR) samkvæmt endurskoðaðri Schwartz-formúlu:

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

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

Fyrir nýbura og ungbörn yngri en 1 árs skal leita ráðgjafar sérfræðings þar sem endurskoðuð Schwartz-formúla á ekki við þau.

Leiðbeinandi 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	Endurskoðun skammta byggt á gildum*.
Ósamfelld blóðskilun		
Kviðskilun		
Samfelld nýrnauppbótarmeðferð	15 mg/kg	Endurskoðun skammta byggt á gildum*.

*Viðeigandi tímalengd og stærð eftirfylgjandi skammta fer að stórum hluta eftir því hvernig nýrnauppbótarmeðferð verkar og skal byggja á gildum vankómýsins í sermi sem fengin eru fyrir lyfjagjöf og þeirri nýrnastarfsemi sem eftir er. Íhuga má, háð klínískum aðstæðum, að bíða með næsta skammt á meðan beðið er eftir niðurstöðum um gildi vankómýsins.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Meðganga

Þörf getur verið á verulega stækkuðum skömmtum til að ná lækningalegri þéttni í sermi 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.

Gjöf með inntöku

Sjúklingar 12 ára og eldri

Meðferð við *Clostridioides difficile* sýkingu (CDI):

Ráðlagður skammtur af vankómýsínu er 125 mg á 6 klst. fresti í 10 daga við fyrsta tilviki CDI-sýkingar sem ekki er alvarleg. Skammtinn má auka í 500 mg á 6 klst. fresti í 10 daga ef um alvarlegan eða flókinn sjúkdóm er að ræða. Hámarksdagsskammturinn má ekki fara yfir 2 g.

Hjá sjúklingum með þráláta sýkingu má íhuga að meðhöndla yfirstandandi CDI-sýkingu með vankómýsínu, 125 mg fjórum sinnum á dag í 10 daga, sem fylgt er eftir með því að minnka skammtinn, þ.e. minnka hann smám saman í 125 mg á dag, eða með púlsmeðferð, þ.e.a.s. að gefa 125-500 mg/dag á 2-3 daga fresti í a.m.k. 3 vikur.

Nýburar, ungbörn og börn yngri en 12 ára

Ráðlagður skammtur af vankómýsínu er 10 mg/kg til inntöku á 6 klst. fresti í 10 daga. Hámarksdagsskammturinn má ekki fara yfir 2 g.

Hugsanlegt er að sníða þurfi lengd meðferðar með vankómýsínu að klínísku ferli einstakra sjúklinga. Hætta skal notkun sýklalyfsins sem grunur leikur á að hafi valdið CDI-sýkingu ef mögulegt er. Tryggja skal fullnægjandi uppbót af vökva og söltum.

Eftirlit með sermisþéttni vankómýsíns

Tíðni eftirlits með meðferðaráhrifum lyfs þarf að vera einstaklingsbundin eftir klínískum aðstæðum og svörun við meðferð, allt frá daglegri sýnatöku sem þörf getur verið á hjá sumum sjúklingum sem eru blóðaflfræðilega óstöðugir til a.m.k. einu sinni í viku hjá stöðugum sjúklingum sem sýna meðferðarsvörun. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi skal fylgjast með sermisþéttni vankómýsíns á öðrum degi meðferðar, rétt fyrir næsta skammt.

Hjá sjúklingum á ósamfelldri blóðskilun þarf yfirleitt fá gildi vankómýsíns áður en blóðskilunarlotan hefst.

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

Meðferðarlággildi vankómýsíns í blóði skulu yfirleitt vera 10-20 mg/l, allt eftir sýkingarstað og næmi sýkilsins. Klínískar rannsóknarstofur mæla venjulega með lággildum á bilinu 15-20 mg/l til að ná betur yfir sýkla sem skilgreindir eru næmir með lágmarksheftistyrk (MIC) \geq 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. Nota má nálgun byggða á líkani til að reikna út einstaklingsbundinn upphafsskammt og skammtabreytingar, byggðar á eftirliti með meðferðaráhrifum lyfsins (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

Lyfjagjöf í bláæð

Vankómýsín 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.

Vankómýsín skal aðeins gefa sem hægt innrennsli í bláæð í a.m.k. eina klst. eða með hámarkshraðanum 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 1000 mg/100 ml, þótt hættan á innrennslistengdum aukaverkunum geti aukist við þessa hærri þéttni.

Sjá upplýsingar um undirbúning innrennslislausnarinnar í kafla 6.6.

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

Gjöf með inntöku

Nota má innihald hettuglasa sem ætlað er til gjafar í æð (parenteral).

Blanda má innihaldi eins Vancomycin hameln 500 mg hettuglass með 30 ml af vatni og innihaldi eins Vancomycin hameln 1000 mg hettuglass með 30 eða 60 ml af vatni og gefa sjúklingnum til drykkjar (sjá einnig kafla 6.6).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá kafla 4.4).

Vankómýsín má ekki gefa í vöðva vegna hættu á drepni á íkomustað.

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 vankómýsín og hefja viðeigandi bráðameðferð.

Hjá sjúklingum sem fá vankómýsín á löngu tímabili eða samhliða öðrum lyfjum sem geta valdið daufkýrningafæð eða kýrningaþurrð skal fylgjast með fjölda hvíttra blóðkorna með reglulegu millibili. Hjá öllum sjúklingum sem fá vankómýsín skal framkvæma reglubundnar blóðrannsóknir, þvagrannsóknir og prófanir á lifrar- og nýrnastarfsemi.

Vankómýsín skal nota með varúð hjá sjúklingum með ofnæmisviðbrögð við teikóplaníni þar sem víxlofnæmi, þ.m.t. banvænt bráðaofnæmi, getur komið fyrir.

Örverudrepanði virkniróf

Örverudrepanði virkniróf vankómýsíns takmarkast við Gram-jákvæðar örverur. Lyfið hentar ekki til notkunar sem stakt lyf til meðferðar við sumum tegundum sýkinga nema þegar sýkillinn er þekktur og vitað að hann sé næmur, eða ef sterkur grunur leikur á að meðferð með vankómýsín henti til meðferðar á líklegasta sýklinum.

Skynsamleg notkun vankómýsíns skal taka tillit til örverudrepanði virknirófs, öryggisþátta og hentugleika

bakteríudrepani meðferðar til að meðhöndla hvern einstakan sjúkling.

Eiturverkanir á heyrnartaug eða innra eyra

Greint hefur verið frá eiturverkunum á heyrnartaug 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 heyrnartaug eða innra eyra eins og amínóglýkósíð. Einnig skal forðast notkun vankómýsíns hjá sjúklingum með fyrri heyrnartap. Eyrnasuð getur verið undanfari heyrnarskerðingar. Reynsla af öðrum sýklalyfjum bendir til þess að heyrnarskerðing geti ágerst þrátt fyrir að meðferð sé hætt. Til að minnka hættuna á eiturverkunum á heyrnartaug eða innra eyra skal mæla blóðgildi reglubundið og reglubundnar heyrnarprófanir eru ráðlagðar.

Aldraðir eru sérstaklega næmir fyrir heyrnarskemmdum. Hafa skal eftirlit með jafnvægis- og heyrnarstarfsemi hjá öldruðum meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð er lokið. Forðast skal samhliða eða runubundna notkun annarra lyfja sem hafa eiturverkanir á heyrnartaug eða innra eyra (sjá kafla 4.5).

Innrennslistengd viðbrögð

Ef lyfið er gefið hratt (þ.e. á nokkrum mínútum) getur það tengst mikilli blóðþrýstingslækkun (meðal annars losti, og í mjög sjaldgæfum tilvikum hjartastoppi), histamínlíkum viðbrögðum og dröfnuörðu- eða roðaútbrotum („vankómýsín innrennsli viðbrögð“). Gefa skal vankómýsín 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, roðaþot, ofsakláði og kláði) eykst við samhliða lyfjagjöf með svæfingalyfjum (sjá kafla 4.5). Draga má úr þessu með því að gefa vankómýsín með innrennsli á a.m.k. 60 mínútum, fyrir innleiðslu svæfingar.

Alvarlegar aukaverkanir í húð (SCAR)

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð í tengslum við notkun vankómýsíns, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni (SJS), húðþekjudreplos (TEN), lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) og bráð útbreidd graftarútbrot (AGEP), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn (sjá kafla 4.8). Flest þessi viðbrögð komu fram innan fárra daga og allt að átta vikum eftir að meðferð með vankómýsíninu var 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 vankómýsíns án tafar og íhuga aðra meðferð. Hafi sjúklingur þróað með sér alvarleg húðviðbrögð við notkun vankómýsíns má aldrei hefja meðferð með vankómýsíninu aftur.

Viðbrögð á stungustað

Verkur og bláæðabólga með segamyndun geta komið fyrir hjá mörgum sjúklingum sem fá vankómýsín í bláæð og eru stöku sinnum veruleg. Draga má úr 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.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun vankómýsíns fyrir lyfjagjöf í mænugöng, lendahrygg og heilahol.

Eiturverkanir á nýru

Nota skal vankómýsín með varúð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þar með talda þvagþurrð, þar sem hættan á eiturverkunum er mun meiri við langvarandi háa blóðþéttni. Hætta á eiturverkunum eykst með hári blóðþéttni eða lengri meðferðartíma.

Hafa skal reglubundið eftirlit með blóðgildum vankómýsins við háskammtameðferð og langtímanotkun, sérstaklega hjá sjúklingum með truflun á starfsemi nýrna eða skerta heyrn sem og við samhliða gjöf lyfja sem hafa eiturverkanir á nýru eða á heyrnartaug eða innra eyra, talið upp í sömu röð (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Augu

Vankómýsín 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 vankómýsins í augnhólf eða glerhlaup meðan á dreraðgerð stendur eða eftir að henni lýkur.

Áhrif á hjarta og æðar og áhrif á æðar í heila

Greint hefur verið frá tilvikum Kounis-heilkennis hjá sjúklingum sem fá meðferð með vankómýsini. Kounis-heilkenni hefur verið skilgreint sem einkenni frá hjarta- og æðakerfi vegna ofnæmisviðbragða sem tengjast þrengingu í kransæðum og geta mögulega leitt til hjartadreps.

Börn

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

Nota skal vankómýsín með sérstakri varúð hjá fyrirburum og ungum ungbörnum vegna vanþroska nýrna og hugsanlegrar aukningar á sermispéttni vankómýsins. Því skal hafa náð eftirlit með þéttni vankómýsins í blóði hjá þessum börnum. Samhliðagjöf vankómýsins og svæfingalyfja hefur verið tengd við roðaþot 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 slagæðarásar) eða amfóterísín B tengd aukinni hættu á eiturverkunum á nýru (sjá kafla 4.5) og því er mælt með tíðara eftirliti með sermisgildum vankómýsins og nýrnastarfsemi.

Notkun hjá öldruðum

Eðlileg minnkun gaukulsíunar með hækkandi aldri getur valdið hærri sermispéttni vankómýsins ef skammtar eru ekki aðlagðir (sjá kafla 4.2).

Lyfjamilliverkanir við svæfingalyf

Vankómýsín getur aukið á bælingu hjartavöðva vegna svæfingalyfja. Meðan á svæfingu stendur verða skammtar að vera vel þynntir og gefnir hægt meðan fylgst er náð með hjartastarfsemi. Bíða skal með breytingar á stellingu þar til innrennslinu er lokið til að leyfa stöðubreytingar (sjá kafla 4.5).

Garna- og ristilbólga með sýndarhimnu

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

Ofanísýking

Langvarandi notkun vankómýsins getur leitt til ofvaxtar ónæmra örvera. Mikilvægt er að hafa náð eftirlit með sjúklingi. Ef ofanísýking kemur fram meðan á meðferð stendur skal gera viðeigandi ráðstafanir.

Gjöf með inntöku

Gjöf vankómýsins í bláæð er ekki skilvirk meðferð við *Clostridioides difficile* sýkingu. Við þessari ábendingu á að gefa vankómýsín með inntöku.

Mæling á bólfestingu eða eitri *Clostridioides difficile* hjá börnum yngri en 1 árs er ekki ráðlögð vegna mikillar tíðni einkennalausrar bólfestingar, nema til staðar sé verulegur niðurgangur hjá ungbörnum með

áhættuþætti fyrir stíflun eins og Hirschsprung-sjúkdóm, endaparmslokun eftir skurðaðgerð eða aðrar verulegar truflanir á hreyfanleika. Alltaf þarf að leita að öðrum orsökum og fá staðfestingu á því að um sé að ræða garna- og ristilbólgu af völdum *Clostridioides difficile*.

Möguleiki á altæku frásogi

Frásog getur aukist hjá sjúklingum með bólgusjúkdóma í slímhúð þarma, eða ristilbólgu með sýndarhimnu af völdum *Clostridioides difficile*. Þessir sjúklingar geta verið í hættu á að fá aukaverkanir, sérstaklega ef þeir eru einnig með skerta nýrnastarfsemi. Því meiri skerðing á nýrnastarfsemi, því meiri hættu er á að fá aukaverkanir sem tengjast gjöf vankómýsins í æð. Hafa skal eftirlit með þéttni vankómýsins í sermi hjá sjúklingum með bólgusjúkdóma í slímhúð þarma.

Eiturverkanir á nýru

Hafa skal raðbundið eftirlit með nýrnastarfsemi við meðferð sjúklinga með undirliggjandi skerðingu á nýrnastarfsemi eða sjúklinga sem fá samhliða meðferð með aminóglýkósíði eða öðrum lyfjum sem hafa eiturverkanir á nýru.

Eiturverkanir á heyrnartaug eða innra eyra

Raðbundnar prófanir á heyrn geta verið gagnlegar til að lágmarka hættu á eiturverkunum á eyru hjá sjúklingum með undirliggjandi heyrnarskerðingu eða sem eru á samhliða meðferð með lyfjum sem hafa eiturverkanir á nýru eins og aminóglýkósíði.

Milliverkanir við lyf sem draga úr þarmahreyfingum og prótónpumpuhemla

Forðast skal notkun lyfja sem draga úr þarmahreyfingum og endurskoða skal notkun prótónpumpuhemla.

Þróun lyfjaónæmra baktería

Notkun vankómýsins til inntöku eykur líkurnar á vankómýsín-ónæmum *Enterococci* stofnum í meltingarvegi. Því er ráðlagt að nota vankómýsín til inntöku af varfærni.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Önnur lyf sem geta haft eiturverkanir á nýru eða eyru

Samhliða eða raðbundin, altæk eða staðbundin notkun annarra lyfja sem geta haft eiturverkanir á nýru eða eyru eins og amfóterísín B, aminóglýkósíð, basitrasín, pólýmíxín B, kólistín, víómýsín, císplatín, hávirkni þvagræsilyf, píperasillín/tasóbaktam og bólgueyðandi gígtarlyf geta aukið eiturverkanir vankómýsins og ef gjöf þeirra er nauðsynleg, skal nota þau með varúð og viðeigandi eftirliti (sjá kafla 4.4).

Svæfingarlyf

Samhliða gjöf vankómýsins og svæfingalyfja hefur verið tengd við roða, histamínlik roðapöt og bráðaofnæmislik viðbrögð (sjá kafla 4.4).

Tilkynnt hefur verið um aukna tíðni innrennslistengdra tilvika við samhliða gjöf svæfingalyfja. Draga má úr innrennslistengdum tilvikum með því að gefa vankómýsín sem 60 mínútna innrennsli fyrir innleiðslu svæfingar. Sé lyfið gefið í svæfingu þarf að þynna skammta í 5 mg/ml eða minna og gefa hægt og með nánu eftirliti með hjartastarfsemi. Bíða skal með breytingar á stellingu þar til innrennslinu er lokið til að leyfa stöðubreytingar (sjá kafla 4.4).

Vöðvaslakandi lyf

Ef vankómýsín er gefið í skurðaðgerð eða strax eftir skurðaðgerð getur það aukið eða lengt áhrif (taugavöðvablokk) vöðvaslakandi lyfja sem notuð eru samhliða (t.d. súkkínýlkólíns).

Lyf sem draga úr hreyfingum meltingarfæra og prótónpumpuhemlar.

Gjöf með inntöku: Íhuga skal að hætta notkun prótónpumpuhemla og lyfja sem draga úr þarmahreyfingum í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um *Clostridioides difficile* sýkingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Vansköpunarfræðilegar rannsóknir hafa verið gerðar hjá rottum með 5-földum skammti fyrir menn og hjá kaninum með 3-földum skammti fyrir menn og hafa ekki leitt í ljós neinar vísbendingar um fósturskaða af völdum vankómýsins. Í klínískri samanburðarrannsókn var lagt mat á mögulegar eiturverkanir á eyru og nýru ungbarna af völdum vankómýsins þegar lyfið var gefið þunguðum konum við alvarlegum stafýlókkaðasýkingum sem tengjast misnotkunar lyfja í bláæð. Vankómýsínhýdróklóríð fannst í naflastrengsblóði. Hvorki skyntaugaheyrnartap né eiturverkanir á nýru komu fram sem rekja mátti til vankómýsins. Eitt ungbarn móður sem fékk vankómýsín á þriðja þriðjungi meðgöngu fékk leiðniheyrnartap sem ekki var rakið til vankómýsins. Þar sem vankómýsín var aðeins gefið á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu er ekki vitað hvort það valdi fósturskaða.

Vankómýsín á aðeins að gefa á meðgöngu ef brýna nauðsyn ber til og hafa skal nákvæmt eftirlit með þéttni þess í blóði til að lágmarka hættuna á eiturverkunum á fóstur. Hins vegar hefur verið tilkynnt um að hugsanlega þurfi að auka skammta vankómýsins verulega hjá þunguðum sjúklingum til að ná lækningaþéttni þess í sermi.

Brjóstagjöf

Vankómýsín skilst út í brjóstamjólk og frásogast illa við inntöku, því er ekki búist við altækum aukaverkunum hjá börnum á brjósti. Gæta skal varúðar við gjöf vankómýsins handa mæðrum með barn á brjósti vegna hugsanlegra breytinga á þarmaflóru ásamt niðurgangi hjá ungbarninu. Hafa skal eftirlit með ungbörnum með tilliti til hugsanlegs niðurgangs.

Frjósemi

Engin rannsókn á frjósemi (karla eða kvenna) hefur verið gerð með vankómýsínu.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vankómýsín hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar eru bláæðabólga, ofnæmislík viðbrögð og roði á efri hluta líkamans („vankómýsín innrennslisviðbrögð“) í tengslum við of hratt innrennslis vankómýsins í bláæð.

Frásog vankómýsins úr meltingarvegi er hverfandi. Hins vegar, ef um er að ræða verulega bólgu í slímhúð þarma og sér í lagi samhliða nýrnabilun, geta aukaverkanir sem tengjast gjöf vankómýsins í æð komið í ljós.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg viðbrögð í húð (SCAR), þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni (SJS), húðþekjudrepslos (TEN), lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) og bráð útbreidd graftarútpot (AGEP) í tengslum við meðferð með vankómýsínu (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

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
Ekki þekkt	Rauðalosblóðleysi
Lifur og gall	
Algengar	Aukinn alanínamínótransferasi, aukinn aspartatamínótransferasi
Ónæmiskerfi:	
Mjög sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð, bráðafnæmi
Eyru og völungarhús:	
Sjaldgæfar	Tímabundið eða varanlegt heyrnartap
Mjög sjaldgæfar	Svimi, eyrnasuð, sundl
Hjarta:	
Koma örsjaldan fyrir	Hjartastopp
Tíðni ekki þekkt	Kounis-heilkenni
Æðar:	
Algengar	Lækkaður blóðþrýstingur
Mjög sjaldgæfar	Æðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:	
Algengar	Andnauð, soghljóð
Meltingarfæri:	
Mjög sjaldgæfar	Ógleði
Koma örsjaldan fyrir	Garna- og ristilbólga með sýndarhimnu
Tíðni ekki þekkt	Uppköst, niðurgangur
Húð og undirhúð:	
Algengar	Roðapöt á efri hluta líkamans („vankómýsín innrennslisviðbrögð“), útbrot og bólga í slímhúðum, kláði, ofsakláði

Koma örsjaldan fyrir	Flagningshúðbólga, Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos (TEN), línuleg IgA blöðruhúðbólga
Tíðni ekki þekkt	Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS-heilkenni), Bráð útbreidd graftarútþot (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)
Nýru og þvagfæri:	
Algengar	Vanstarfsemi nýrna, fyrst og fremst staðfest með aukinni þéttni kreatínins og þvagefnis í sermi
Mjög sjaldgæfar	Millivefsbólga í nýra, bráð nýrnabilun
Tíðni ekki þekkt	Brátt drep í nýrnapiplum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:	
Algengar	Bláæðabólga, roði á efri hluta líkamans og andliti
Mjög sjaldgæfar	Lyfjahiti, skjálfti, verkir og vöðvakrampar í brjóst- og bakvöðvum

Lýsing á völdum aukaverkunum

Afturkræf daufkyrningafæð sem kemur venjulega fram a.m.k. einni viku eftir að meðferð í bláæð er hafin eða eftir heildarskammt sem er stærri 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 á 20 mínútum til 2 klst. Vankómýsín á að gefa með hægu innrennsli (sjá kafla 4.2 og 4.4). Drep getur komið fram eftir inndælingu í vöðva (sjá kafla 4.3).

Líta skal á eynasuð, sem getur verið fyrirboði um yfirvofandi heyrnarleysi, sem merki um að meðferð skuli hætt.

Einkum hefur verið tilkynnt um eiturverkanir á heyrn hjá sjúklingum sem fengu stóra skammta, sjúklingum sem fengu önnur lyf samhliða sem hafa eiturverkanir á heyrn eins og amínóglýkósíða eða sjúklingum sem voru fyrir með skerta nýrnastarfsemi eða heyrn.

Börn

Öryggi er almennt sambærilegt hjá börnum og fullorðnum sjúklingum. Eiturverkunum á nýru hefur verið lýst hjá börnum, yfirleitt í tengslum við önnur lyf sem hafa eiturverkanir á nýru eins og 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

Ráðlagt er að veita stuðningsmeðferð ásamt því að viðhalda gaukulsíun. Vankómýsín síast illa úr blóðrásinni með blóðskilun eða kvíðskilun. Greint hefur verið frá því að blóðsíun með Amberlite resin XAD-4 hafi takmarkaðan ávinning í för með sér.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun:

Sýkingalyf til altæktrar notkunar, glýkópeptíð bakteríulyf, ATC-flokkur: J01 XA01, til notkunar í bláæð. Stoppandi lyf, lyf við þarmabólgu/þarmasýkingum, sýklalyf, ATC-flokkur: A07 AA09, til inntöku.

Verkunarháttur

Vankómýsin er þríhringlaga glýkópeptíð sýklalyf sem hindrar uppbyggingu frumuveggjar í næmum bakteríum með því að bindast með mikilli sækni við D-alanýl-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

Vankómýsin sýnir þéttniháða virkni með flatarmál undir þéttiferli (AUC) skipt upp af lágmarksheftistyrk (MIC) markörverunnar sem aðalforspárbreytu fyrir verkun. Á grundvelli *in vitro* upplýsinga um dýr og takmarkaðra upplýsinga um menn hefur AUC/MIC hlutfallið 400 verið staðfest sem PK/PD mark til að ná fram klíniskri verkun vankómýsins. Til að ná þessu marki þegar MIC er $\geq 1,0$ mg/l er þörf á skömmtun á efra bilinu og háu lágildu í sermisþéttu (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 genafletta, sem breyta D-alanýl-D-alanín bindisetinu í D-alanýl-D-laktat eða D-alanýl-D-serín sem bindast illa við vankómýsin. 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 í *Staphylococcus aureus* þar sem breytingar í frumuvegg leiða til „miðlungsmikils“ næmis, þessi eiginleiki er oftast misleitur. Einnig hefur verið greint frá minnkuðu næmi hjá *Staphylococcus* stofnum sem eru ónæmir fyrir metisillíni. Minnkað næmi eða ónæmi fyrir vankómýsini hjá *Staphylococcus* er ekki vel skilið. Þörf er á nokkrum erfðapáttum og mörgum stökkbreytingum.

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

Samverkun

Samsetning vankómýsins og aminoróglýkósíð sýklalyfs hefur samverkandi áhrif gegn mörgum stofnum af *Staphylococcus aureus*, D-streptókokkum sem ekki eru úr enterókokkahópi, enterókokkum og streptókokkum úr *Viridans* hópnum. Samsetning vankómýsins og sefalósporíns hefur samverkandi áhrif gegn sumum oxasillín-ónæmum *Staphylococcus epidermidis* stofnum og samsetning vankómýsins og rífampisins hefur samverkandi áhrif gegn *Staphylococcus epidermidis* og að hluta samverkandi áhrif gegn sumum stofnum *Staphylococcus aureus*. Þar sem samsetning vankómýsins og sefalósporíns getur einnig haft mótverkandi áhrif gegn sumum stofnum *Staphylococcus epidermidis* og samsetning með rífampisíni gegn sumum stofnum *Staphylococcus aureus*, eru prófanir á samverkun gagnlegar fyrir notkun.

Taka skal sýni til bakteríuræktunar til að einangra og greina orsakavaldandi lífverurnar og ákvarða næmi þeirra fyrir vankómýsini.

Næmismörk

Vankómýsin er virkt gegn Gram-jákvæðum bakteríum svo sem stafylókokkum, streptókokkum,

enterókokkum, pneumókokkum og klostrídium. Gram-neikvæðar bakteríur eru ónæmar.

Algengi áunnins ónæmis getur verið breytilegt á milli landsvæða og eftir tímabilum hjá einstökum tegundum og því eru staðbundnar upplýsingar um ónæmi æskilegar, sérstaklega þegar alvarlegar sýkingar eru meðhöndlaðar. Leita skal sérfræðiráðgjafar eftir því sem við á þegar staðbundið algengi ónæmis er slíkt að notagildi lyfsins við að minnsta kosti sumum tegundum sýkinga er vafasamt. Þessar upplýsingar eru aðeins til viðmiðunar um líkurnar á því hvort örverur séu næmar fyrir vankómýsini.

Túlkunleg viðmið fyrir lágmarks heftistyrk (MIC) við næmispróf, samkvæmt Evrópunefnd um næmisprófanir á sýklalyfjum (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), eru eftirfarandi:

www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

<u>Algengar næmar tegundir</u>
Gram-jákvæðar <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Metisillín-ónæmur <i>Staphylococcus aureus</i> kóagúlasa-neikvæðir stafýlókokkar <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
Lofffælnar tegundir <i>Clostridium</i> spp. nema <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Tegundir þar sem áunnið ónæmi getur verið vandamál</u>
<i>Enterococcus faecium</i>
<u>Bakteríur með erft ónæmi</u>
Allar Gram-neikvæðar bakteríur
Gram-jákvæðar loftháðar tegundir <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , <i>Heterofermentative Lactobacillus</i> , <i>Leuconostoc</i> spp <i>Pediococcus</i> spp.
Lofffælnar tegundir <i>Clostridium innocuum</i>
Myndun ónæmis gegn vankómýsini er mismunandi frá einu sjúkrahúsi til annars og því skal hafa samband við rannsóknarstofu í örverufræði á hverjum stað til að fá viðeigandi upplýsingar sem gilda á hverjum stað.

5.2 Lyfjahlörf

Frásög

Vankómýsin er gefið í bláæð til meðferðar við altækum sýkingum.

Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi gefur innrennsli endurtekinna 1000 mg skammta af vankómýsín (15 mg/kg) í bláæð á 60 mínútum áætlaða meðalþéttni í plasma sem nemur 50-60 mg/l, 20-25 mg/l og 5-10 mg/l, strax, 2 klst. og 11 klst. eftir að innrennslinu lýkur, talið upp í sömu röð. Plasmáþéttni eftir endurtekna skammta er svipuð þeirri sem næst eftir stakan skammt.

Vankómýsín frásogast venjulega ekki í blóð eftir inntöku. Hins vegar getur frásog átt sér stað eftir inntöku hjá sjúklingum með (sýndarhimnu) ristilbólgu. Þetta getur leitt til uppsöfnunar vankómýsíns hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Dreifing

Dreifingarrúmmálið er u.þ.b. 60 l/1,73 m² af líkamsyfirborði. Við 10 mg/l til 100 mg/l þéttni vankómýsíns í sermi er binding lyfsins við plasmaprótein u.þ.b. 30-55%, mælt með örsíun.

Vankómýsín berst greiðlega yfir fylgju og dreifist í naflastrengsblóð. Vankómýsín berst í óverulegu magni í gegnum blóð-heilaþröskuld heilahimna sem ekki eru bólgnar.

Umbrot

Umbrot lyfsins eru mjög lítil. Eftir lyfjagjöf í æð er lyfið nær algjörlega skilið út sem örverufræðilega virkt efni (u.þ.b. 75-90% innan 24 klst.) með gaukslíun í nýrum.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs vankómýsíns er 4 til 6 klst. hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og 2,2-3 klst. hjá börnum. Úthreinsun úr plasma er u.þ.b. 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 vankómýsíns út með þvagi vegna gaukslíunar í nýrum. Skert nýrnastarfsemi tefur útskilnað vankómýsíns. Hjá sjúklingum án nýrna er helmingunartíminn að meðaltali 7,5 dagar. Vegna hugsanlegra eiturverkana vankómýsíns á heyrnartaug eða innra eyra er mælt með eftirliti með plasmáþéttni í slíkum tilvikum.

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

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

Eftir inntöku kemur aðeins brot af gefnum skammti fram í þvagi. Aftur á móti kom há þéttni vankómýsíns fram í hægðum (> 3.100 mg/kg við skammta sem námu 2 g/dag).

Línulegt/ólínulegt samband

Þéttni vankómýsíns eykst yfirleitt í hlutfalli við aukinn skammt. Plasmáþéttni við endurtekna skammta er svipuð þeirri sem næst við gjöf á stökum skammti.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf vankómýsíns eru óbreytt hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Þungaðar konur

Þörf getur verið á töluvert hærri skömmtum til að ná lækningarlegri sermiþéttni hjá þunguðum konum.

Sjúklingar í yfirþyngd

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

Börn

Lyfjahvörf vankómýsíns hafa sýnt mikinn breytileika innan sama einstaklings hjá fyrirburum og fullburða nýburum. Hjá nýburum hefur dreifingarrúmmál vankómýsíns eftir lyfjagjöf í bláæð verið á bilinu 0,38 til 0,97 l/kg, sem er svipað og gildi fyrir fullorðna, á meðan úthreinsun er á bilinu 0,63 til 1,4 ml/kg/mín. Helmingunartími er mismunandi á bilinu 3,5 til 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 bilinu 0,26-1,05 l/kg á meðan gildi úthreinsunar eru á bilinu 0,33-1,87 ml/kg/mín.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Þrátt fyrir að engar langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafi verið gerðar á dýrum, fundust engin stökkbreytingaráhrif af vankómýsíni í stöðluðum prófunum á rannsóknarstofu. Ekki hafa verið gerðar endanlegar rannsóknir á frjósemi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Engin.

6.2 Ósamrýmanleiki

Lausnir með vankómýsíni hafa lágt pH-gildi sem getur valdið efna- eða eðlisfræðilegum óstöðugleika lausnarinnar þegar henni er blandað saman við önnur efnasambönd. Forðast skal blöndun við basískar lausnir.

Sýnt hefur verið fram á að blöndur af vankómýsín og beta-laktam sýklalyfjum eru eðlisfræðilega ósamrýmanlegar. Líkur á útfellingu aukast með hærri þéttni vankómýsíns. Ráðlagt er að skola bláæðaslöngur vandlega á milli gjafa þessara sýklalyfja. Einnig er ráðlagt að þynna lausnir með vankómýsíni í 5 mg/ml eða minna.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við aðrar innrennslislausnir en þær sem taldar eru upp í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Lyfjagjöf í bláæð

Blönduð lausn:

Eftir blöndun hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þykknisins í allt að 24 klst. við 25 °C eða í allt að 96 klst. í kæli (2 °C til 8 °C).

Þynnt lausn:

Eftir frekari þynningu hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lausnarinnar í allt að 24 klst. við 25 °C eða 96 klst. í kæli við 2-8 °C fyrir þéttni á bilinu 5 mg/ml til 10 mg/ml.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef blandað lyf er ekki notað strax er geymslutími þess og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og á að jafnaði ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 °C til 8 °C, nema blöndun/þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

Gjöf með inntöku

Blandaðar lausnir til inntöku má geyma í kæli (2 °C til 8 °C) í 96 klst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Blandaðar og þynntar lausnir

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Vancomycin hameln 500 mg og 1000 mg:

Litlaust hettuglas úr gleri af tegund I með brómóbútyltappa og álhettu með fjólubláu smelluloki úr plasti fyrir styrkleikann 500 mg og grænu plastloki fyrir styrkleikann 1000 mg.

Pakkningastærðir: 1, 5, 10 hettuglös

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur blönduðu lausnarinnar

Bæta skal 10 ml af vatni fyrir stungulyf í 500 mg hettuglasið eða 20 ml af vatni fyrir stungulyf í 1000 mg hettuglasið rétt fyrir notkun. Hettuglös sem eru blönduð á þennan hátt innihalda lausn sem er 50 mg/ml. Lyfið myndar tæra lausn við blöndun með vatni.

FREKARI ÞYNNING ER NAUÐSYNLEG. Lesið leiðbeiningarnar hér fyrir neðan.

Undirbúningur þynntu lausnarinnar fyrir innrennsli

Þynna þarf blandaðar lausnir sem innihalda 50 mg/ml af vankómýsíninu enn frekar, allt eftir því hvaða aðferð er notuð við lyfjagjöfina. Eftirfarandi lausnir eru hentug þynningarefni til blöndunar á innrennslislausn:

- Natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn,
- Glúkósi 50 mg/ml (5%) lausn,
- Ringer-laktat lausn,
- Natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn og glúkósi 50 mg/ml (5%) lausn,
- Natriumklóríð 3 mg/ml (0,3%) lausn og glúkósi 33 mg/ml (3,3%) lausn,
- Ringer-laktat lausn og glúkósi 50 mg/ml (5%) lausn.

Ósamfellt innrennsli er ákjósanlegasta aðferðin við lyfjagjöf.

Blandaðar lausnir sem innihalda 500 mg af vankómýsíninu þarf að þynna með a.m.k. 100 ml af þynningarefni.

Blandaðar lausnir sem innihalda 1000 mg af vankómýsíninu þarf að þynna með a.m.k. 200 ml af þynningarefni.

Gefa skal áformaðan skammt með innrennsli í bláæð á að minnsta kosti 60 mínútum. Ef innrennslið er gefið á skemmri tíma eða með hærri þéttni, getur það orsakað merkjanlegan lágþrýsting auk segabláæðabólgu. Hröð gjöf lyfsins getur einnig valdið roða og skammvinnum útbrotum á hálsi og öxlum.

Samfellt innrennsli (á aðeins að nota þegar ósamfellt innrennsli er ekki mögulegt).

Bæta má 1-2 g við nægilegt magn af viðeigandi ofangreindu þynningarefni til að hægt sé að gefa áformaðan dagskammt með hægu dreypi í bláæð á 24 klst.

Skoða þarf lyf til gjafar í æð fyrir lyfjagjöf með tilliti til agna og mislitunar, ef lausnin og ílátið leyfa. Aðeins má nota tæra og litlausa lausn án agna.

Undirbúningur mixtúru, lausnar

Nota má innihald hettuglasa sem ætlað er til gjafar í æð (parenteral).

Blanda má innihaldi eins Vancomycin hameln 500 mg hettuglass með 30 ml af vatni og innihaldi eins Vancomycin hameln 1000 mg hettuglass með 30 eða 60 ml af vatni og gefa sjúklingnum til drykkjar.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Þýskalandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

500 mg: IS/1/24/140/01
1000 mg: IS/1/24/140/02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. október 2024.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

01/2026