

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vancosan 500 mg, infusioonilahuse pulber  
Vancosan 1000 mg, infusioonilahuse pulber

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 500 mg või 1000 mg vankomütsiinvesinikkloriidi, mis vastab 500 000 RÜ või 1 000 000 RÜ vankomütsiinile.

INN. *Vancomycinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber.  
Roosaka kuni pruuni varjundiga valge peen pulber.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Vankomütsiin on näidustatud kõikidele vanusegruppidele järgmiste infektsioonide raviks (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1):

- tüsistunud naha ja pehmete kudede infektsioonid (cSSTI)
- luude ja liigeste infektsioonid
- keskkonnatekkeline pneumoonia (CAP)
- haiglatekkeline pneumoonia (HAP), sealhulgas kunstliku kopsuventilatsiooniga seotud pneumoonia (VAP)
- infektsioosne endokardiit
- baktereemia, mis tekib seoses või kahtlustatakse seost ühe ülaltoodud seisundiga.

Vankomütsiini võib kasutada kõikides vanusegruppides bakteriaalse endokardiidi operatsioonieelseks profülaktikaks kõrge riskiga patsientidel suurte kirurgiliste protseduuride korral.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Kui vaja, tuleb vankomütsiini manustada kombinatsioonis teiste antibakteriaalsete ainetega.

##### *Intravenoosne manustamine*

Algannus tuleb määrata vastavalt kehakaalule. Järgnevad annuse kohandamised peavad põhinema seerumi kontsentratsioonil, et saavutada eesmärgipärane terapeutiline kontsentratsioon.

Neerufunktsiooni peab arvesse võtma järgnevate annuste ja manustamise intervallide määramisel.

##### 12 aasta vanused ja vanemad patsiendid

Soovitav annus on 15 kuni 20 mg/kg kehakaalu kohta iga 8 kuni 12 tunni järel (mitte ületada 2 g annuse kohta).

Raskes seisus patsientide puhul võib kasutada laadimisannust 25-30 mg/kg kehakaalu kohta, et

saavutada kiire vankomütsiini seerumilävi.

Imikud ja lapsed vanuses 1 elukuu kuni alla 12 aasta:

Soovitav annus on 10 kuni 15 mg/kg kehakaalu kohta iga 6 tunni järel (vt lõik 4.4).

Ajalised vastsündinud (sünnist kuni 27. sünnijärgse päevani) ja enneaegsed vastsündinud (sünnist kuni oodatava sünnikuupäevani pluss 27 päeva)

Vastsündinute annustamiskeemi paika panemiseks tuleb konsulteerida arstiga, kes on kogenud vastsündinute ravis. Üks võimalik viis vastsündinute annustamiseks on illustreeritud järgnevas tabelis: (vt lõik 4.4)

PMA (nädalad)	Annus (mg/kg)	Manustamise intervall (h)
< 29	15	24
29-35	15	12
> 35	15	8

PMA: postmenstruaalne vanus (aeg menstruaalperioodi viimase päeva ja sünni (gestatsioonivanus) vahel pluss aeg pärast sündi (sünnijärgne vanus)).

*Bakteriaalse endokardiidi perioperatiivne profülaktika kõikides vanusegruppides*

Soovitav annus on algannusena 15 mg/kg enne anesteesia sissejuhatamist. Sõltuvalt operatsiooni kestusest võib vajalik olla teine vankomütsiini annus.

*Ravi kestus*

Soovitav ravi kestus on toodud allolevas tabelis. Ravi kestus tuleb igal juhul määrata vastavalt infektsiooni tüübile ja raskusastmele ja patsiendi individuaalsele kliinilisele vastusele.

Näidustus	Ravikestus
Tüsistunud naha ja pehmete kudede infektsioonid - mitte-nekrotiseeruv - nekrotiseeruv	7 kuni 14 päeva 4 kuni 6 nädalat*
Luude ja liigeste infektsioonid	4 kuni 6 nädalat**
Keskonnatekkeline pneumoonia	7 kuni 14 päeva
Haiglatekkeline pneumoonia, sealhulgas kunstliku kopsuventilatsiooniga seotud pneumoonia	7 kuni 14 päeva
Infektsiosne endokardiit	4 kuni 6 nädalat***

\* Jätkata kuni edasine debrideerimine ei ole vajalik, patsient on kliiniliselt paranenud ja on afebrilne 48 kuni 72 tundi

\*\* Liigeseproteesidega seotud infektsioonide korral tuleb kaaluda suukaudse supressioonravi pikemaid kuure sobivate antibiootikumidega.

\*\*\* Kombinatsioonravi kestus ja vajadus oleneb klapi tüübist ja organismist

Patsientide eripopulatsioonid

*Eakad*

Madalamad säilitusannused võivad olla vajalikud vanusega seotud neerufunktsiooni languse tõttu.

*Neerukahjustus*

Neerukahjustusega täiskasvanutel ja lastel tuleks arvesse võtta algannust ning vankomütsiini seerumiläve tasemeid, mitte paika pandud annustamisrežiimi, eriti raske neerupuudulikkusega patsientidel või neeruasendusravil olevatel patsientidel (RRT). See on vajalik mitmete faktorite tõttu, mis võivad mõjutada vankomütsiini tasemeid.

Kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi algannust vähendada. Raske neerupuudulikkusega patsientidel on eelistatav manustamiste intervallide pikendamine, mitte madalamate ööpäevaste annuste manustamine.

Hoolikalt tuleb kaaluda selliste ravimite koosmanustamist vankomütsiiniga, mis võivad vähendada vankomütsiini kliirensit ja/või potentseerida selle kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

Vankomütsiin eemaldub verest hemodialüüsi teel halvasti. High-flux membraanide kasutamine ja pidev neeruasendusravi (CRRT) suurendavad vankomütsiini kliirensit ja tavaliselt on vajalik asendusannustamine (vahelduva hemodialüüsi korral tavaliselt peale hemodialüüsi sessiooni).

#### *Täiskasvanud*

Täiskasvanud patsientide annuse kohandamine võib põhineda glomerulaarfiltratsiooni kiirusel (eGFR), mis on hinnatud järgneva valemi abil:

Mehed:  $(\text{Kehakaal (kg)} \times 140 - \text{vanus (aastad)}) / 72 \times \text{seerumi kreatiniin (mg/dl)}$

Naised:  $0,85 \times$  väärtus, mis arvatud ülaloleva valemiga.

Tavapärane algannus täiskasvanud patsientidel on 15 kuni 20 mg/kg, mida manustatakse iga 24 tunni järel patsientidele, kellel kreatiniini kliirens on 20 kuni 49 ml/min. Ägeda neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 20 ml/min) või neeruasendusravi saajatel sõltuvad järgnevate annuste aeg ja kogus suuresti RRT modaalsusest ja peaks põhinema vankomütsiini seerumiläve tasemetel ja neeru residuaalfunktsioonil (vt lõik 4.4). Sõltudes kliinilisest olukorrast, võib kaaluda järgmise annuse manustamise edasilükkamist kuni vankomütsiini tasemete tulemuste saabumiseni.

Neerupuudulikkusega kriitiliselt haige patsiendi algannust (25 kuni 30 mg/kg) ei tule vähendada.

#### *Lapsed*

1 aasta vanuste ja vanemate laste annuse kohandamine võib põhineda glomerulaarfiltratsiooni kiirusel (eGFR), mis on arvatud Schwartzi valemi abil:

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

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

Vastsündinute ja alla 1 aasta vanuste imikute puhul tuleb konsulteerida eksperdiga, sest Schwartzi valem ei kehti nende puhul.

Orienteeruvad annustamise soovitusel lastel on toodud allolevas tabelis, mis järgivad samu põhimõtteid, nagu täiskasvanud patsientide puhul.

<b>GFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>IV annus</b>	<b>Sagedus</b>
50-30	15 mg/kg	12-tunnine
29-10	15 mg/kg	24-tunnine
< 10	10-15 mg/kg	Uus annus vastavalt tasemetele *
Vahelduv hemodialüüs		
Peritoneaaldialüüs		
Pidev neeruasendusravi	15 mg/kg	Uus annus vastavalt tasemetele *

\* Sobiv aeg ja järgmiste annuste kogus sõltub suuresti RRT modaalsusest ja peab põhinema vankomütsiini seerumitasemetel enne manustamist ja neeru residuaalfunktsioonil. Sõltudes kliinilisest olukorrast, võib kaaluda järgmise annuse manustamise edasilükkamist kuni vankomütsiini tasemete tulemuste saabumiseni.

### *Maksakahjustus*

Annuse kohandamine ei ole vajalik maksakahjustusega patsientidel.

### *Rasedus*

Rasedatel patsientidel võib terapeutilise seerumikontsentratsiooni saavutamiseks vaja minna märkimisväärselt suuremaid annuseid (vt lõik 4.6).

### *Rasvunud patsiendid*

Algannust tuleb individuaalselt kohandada vastavalt kehakaalule nii, nagu mitterasvunud patsientide puhul.

### Vankomütsiini kontsentratsiooni jälgimine seerumis

Terapeutilise ravimi jälgimise sagedus peab olema individualiseeritud vastavalt kliinilisele olukorrale ja ravivastusele, varieerudes igapäevasest jälgimisest, mida on vaja mõnede hemodünaamiliselt ebastabiilsete patsientide puhul, kuni vähemalt kord nädalas jälgimiseni, mis näitab ravivastust. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel peab vankomütsiini kontsentratsiooni seerumis jälgima teisel ravi päeval koheselt enne järgmist annust.

Vahelduval hemodialüüsil olevatel patsientidel tuleb vankomütsiini tasemed saavutada enne hemodialüüsi sessiooni.

Vankomütsiini kontsentratsioone seerumis tuleks jälgida pärast suukaudset manustamist patsientidel, kellel on põletikuline soolehaigus (vt lõik 4.4).

Vankomütsiini plasmatasemete terapeutiline lävi (miinimum) peaks tavaliselt olema 10-20 mg/l, sõltudes infektsiooni kohast ja patogeeni tundlikkusest. Läviväärtused 15-20 mg/l on tavaliselt soovitatud kliiniliste laborite poolt, et paremini katta tundlikuks tunnistatud patogeene MIK  $\geq 1$  mg/l väärtusega (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Mudelil põhinevad meetodid võivad olla kasulikud individuaalsete vajalike annuste kindlaks tegemisel, et saavutada adekvaatne AUC. Mudelil põhinevat meetodit võib kasutada nii personaliseeritud algannuse arvutamisel kui ka annuse kohandamiseks, põhinedes TDM vastustel (vt lõik 5.1).

### Manustamisviis

#### Intravenoosne manustamine

Intravenoosset vankomütsiini manustatakse tavaliselt vahelduvinfusioonina ja annustamise soovitused, mis on selles lõigus välja toodud, vastavad sellisele manustamisele.

Vankomütsiini võib manustada ainult aeglase intravenoosse infusioonina vähemalt 60 minuti jooksul või maksimaalse kiirusega 10 mg/min (milline iganes on pikema kestusega), piisavalt lahjendatuna (vähemalt 100 ml-s 500 mg kohta või vähemalt 200 ml-s 1000 mg kohta) (vt lõik 4.4).

Vedelikupiirangutega patsientidele võib samuti manustada lahust 500 mg/50 ml või 1000 mg/100 ml. Kõrgemate kontsentratsioonide puhul võib tõusta infusiooniga seotud kõrvaltoimete risk.

Juhiseid lahuse valmistamise kohta vt lõik 6.6 .

Pidevat vankomütsiini infusiooni võib kaaluda nt patsientidel, kellel on ebastabiilne vankomütsiini kliirens.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või mis tahes lõigus 6.1 loetletud abiainete suhtes.

Vankomütsiini ei tohi manustada intramuskulaarselt manustamiskoha nekroosi tekkeriski tõttu.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### Ülitundlikkusreaktsioonid

Tõsised ja aeg-ajalt surmavad ülitundlikkusreaktsioonid on võimalikud (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Ülitundlikkusreaktsioonide puhul tuleb ravi vankomütsiiniga otsekohe katkestada ja alustada tavaliste sobivate esmaabimeetodite rakendamist.

Patsientidel, kes saavad vankomütsiini pikema perioodi jooksul või samaaegselt koos teiste ravimitega, mis võivad põhjustada neutropeeniat või agranulotsütoosi, tuleb regulaarsete intervallide järel jälgida leukotsüütide arvu. Kõigil vankomütsiini saavatel patsientidel tuleb teha perioodilisi hematoloogilisi uuringuid, uriinianalüüse, maksa- ja neerufunktsiooni analüüse.

Vankomütsiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel esineb allergiline reaktsioon teikoplaniinile, sest võib tekkida ristuv ülitundlikkusreaktsioon, sealhulgas surmav anafülaktiline reaktsioon.

##### Antibakteriaalse aktiivsuse spekter

Vankomütsiini antibakteriaalse aktiivsuse spekter on limiteeritud grampositiivsetele organismidele. See ei ole sobilik kasutamiseks ainsa ravimina mõnede infektsioonide raviks, välja arvatud juhul kui patogeen on dokumenteeritud ja teadaolevalt tundlik või on tugev kahtlus, et tõenäolisem(ad) patogeen(id) allub(vad) vankomütsiini ravile.

Vankomütsiini ratsionaalne kasutus peab arvestama bakteriaalse aktiivsuse spektrit, ohutusprofiili ja sobivust standardse antibakteriaalse raviga, et individuaalset patsienti ravida.

##### Ototoksilisus

Ototoksilisusest, mis võib olla mööduv või püsiv (vt lõik 4.8), on teatatud eelneva kuulmiskahjustusega patsientidel, kellele on manustatud liiga suuri intravenoosseid annuseid või kellele on manustatud samaaegselt teisi ototoksilisi ravimeid, nagu aminoglükosiidid. Vankomütsiini manustamist tuleb vältida patsientidel, kellel on olnud eelnev kuulmislangus. Kurtusele võib eelneva tinnituse. Teiste antibiootikumide kasutamise kogemus viitab sellele, et kurtus võib vaatamata ravi lõpetamisele progresseeruda. Ototoksilisuse riski vähendamiseks tuleb perioodiliselt määrata ravimi plasmakonsentratsiooni ning on soovitatav perioodiline kuulmisfunktsiooni testimine.

Eakad on kuulmisfunktsiooni kahjustuse suhtes vastuvõtlikumad. Vestibulaarse ja kuulmisfunktsiooni jälgimine eakatel on vajalik ravi ajal ja pärast ravi lõpetamist. Teiste ototoksiliste ravimite samaaegset või järgnevat kasutamist tuleb vältida.

##### Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kiire boolusmanustamine (nt mõne minuti jooksul) võib olla seotud raske hüpotensiooni (kaasa arvatud šokk ja, harva, südameseiskus), histamiinisarnaste reaktsioonide ja makulopapulaarse või erütematoosse lööbe (“punase mehe sündroom” või “punase kaela sündroom”) tekkimisega. Vankomütsiini tuleb infundeerida lahjendatult lahusena (2,5...5 g/l) aeglaselt, kiirusega mitte üle 10 mg/min ja mitte kiiremini kui 60 min, et vältida kiire infusiooniga seotud reaktsioone. Infusiooni katkestamine põhjustab tavaliselt nende reaktsioonide kohese lõppemise.

Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus (hüpotensioon, nahaõhetus, erütem, urtikaaria ja pruuritus) suureneb koos samaaegselt manustatavate anesteetikumidega (vt lõik 4.5). Seda saab vähendada, manustades vankomütsiini infusioonina 60 minutit jooksul, enne anesteesiat.

##### Ägedad bulloossed reaktsioonid

Vankomütsiini kasutamisel on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS) (vt lõik 4.8). Kui esinevad SJS sümptomid (nt progresseeruv nahalööve, tihti koos villide või limaskestahaavanditega), tuleb ravi vankomütsiiniga otsekohe katkestada ja otsida spetsiaalset dermatoloogilist konsultatsiooni.

### Manustamiskohaga seotud reaktsioonid

Paljudel intravenooset vankomütsiini saavatel patsientidel võib tekkida valu ja tromboflebiit ning need võivad olla mõnikord raskekujulised. Tromboflebiidi esinemissagedust ja raskust saab vähendada, manustades ravimpreparaati aeglaselt, lahjendatult lahuseks (vt lõik 4.2) ning vahetades regulaarselt infusioonikohti.

Vankomütsiini tõhusust ja ohutust ei ole hinnatud intratekaalse, intralumbaarse ja intraventrikulaarse manustamisteede korral.

### Nefrotoksilisus

Vankomütsiini tuleb kasutada ettevaatusega neerupuudulikkusega, sealhulgas anuuriaga, patsientidel, kuna pikaajalise kõrge plasmakontsentratsiooni puhul on toksiliste toimete tekkevõimalus palju suurem. Toksilisuse risk on märkimisväärselt suurenenud kõrge plasmakontsentratsiooni või pikaajalise ravi korral.

Perioodiline vankomütsiini plasmakontsentratsiooni kontrollimine on näidustatud kõrgete annuste ja ravimi pikemaajasel kasutamisel, eriti häirunud neerufunktsiooniga patsientidel või neil, kel on kuulmislangus ning ka nefro- või ototoksiliste ravimite samaaegsel kasutamisel (vt lõik 4.2).

### Lapsed

Praegused intravenoosse manustamise soovitusel lastel, eriti alla 12 aasta vanustel, võivad viia subterapeutiliste vankomütsiini tasemeteni märkimisväärsel arvul lastest. Samas ei ole korralikult hinnatud suuremate vankomütsiini annuste ohutust ja suuremaid annuseid kui 60 mg/kg/ööpäevas ei saa üldiselt soovitada.

Neerude ebaküpsuse ja vankomütsiini võimaliku plasmakontsentratsiooni suurenemise tõttu tuleb olla eriliselt ettevaatlik vankomütsiini kasutamisel enneaegsetel vastsündinutel ja imikutel. Vajalik on hoolikas vankomütsiini plasmakontsentratsiooni jälgimine. Vankomütsiini ja anesteetikumide samaaegset kasutamist lastel on seostatud erüteemi ja histamiinireaktsioonile sarnase nahaõhetuse tekkega. Samaaegset nefrotoksiliste ravimite, nagu aminoglükosiidide, MSPVA-de (nt ibuprofeen *ductus arteriosus*'e sulgemiseks) või amfoteritsiin B manustamist on seostatud suurenenud nefrotoksilisusega (vt lõik 4.5), mistõttu on vajalik vankomütsiini seerumitasemete ja neerufunktsiooni sage jälgimine.

### Kasutamine eakatel

Glomerulaarfiltratsiooni kiiruse loomulik vähenemine seoses kõrgema vanusega võib annuse mittekohandamisega tingida vankomütsiini kontsentratsiooni tõusu seerumis (vt lõik 4.2).

### Koostoimed anesteetikumidega

Vankomütsiin võib intensiivistada anesteesia tingitud müokardi nõrkust. Anesteesia ajal peavad annused olema küllaldaselt lahjendatud ja aeglaselt manustatud lisaks südametöö hoolikale jälgimisele. Kehaasendi muutmine tuleb edasi lükata kuni infusiooni lõppemiseni (vt lõik 4.5).

### Pseudomembranoosne enterokoliit

Raske püsiva kõhulahtisuse korral tuleb arvestada pseudomembranoosse enterokoliidi võimalusega, mis võib osutada eluohtlikuks (vt lõik 4.8). Kõhulahtisusevastaseid preparaate ei tohi kasutada.

### Superinfektsioon

Vankomütsiini pikaajaline kasutamine võib põhjustada mittetundlike organismide ülekasvu. Seetõttu on vajalik patsienti hoolikalt jälgida. Superinfektsiooni tekkimisel ravi ajal tuleb kasutusele võtta vastavad meetmed.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teised potentsiaalselt nefro- või ototoksilised ravimid

Vankomütsiini samaaegne või järjestikune manustamine teiste potentsiaalselt oto- või nefrotoksiliste ravimitega võib tugevdada oto- või nefrotoksilisust. Seetõttu on eriti samaaegsel aminoglükosiidide

manustamisel vajalik patsiendi tähelepanelik jälgimine. Sellistel juhtudel on vankomütsiini maksimaalne annus kuni 500 mg iga 8 tunni järel.

#### Anesteetikumid

Vankomütsiini ja anesteetikumide samaaegsel manustamisel on kirjeldatud potentsiaalsete kõrvaltoimete (nt hüpotensioon, naha punetus, erüteem, urtikaaria ja sügelus) suurenenud teket. Kõrvaltoimete vältimiseks tuleb vankomütsiini manustada vähemalt 60 minutit enne anesteesia sissejuhatamist. Vt ka lõik 4.4.

#### Lihaselaksandid

Vankomütsiiniinvesnikloriidi manustamisel operatsiooni ajal või vahetult pärast operatsiooni võib samaaegselt kasutatud lihasrelaksantide (nt suksinüülkoliin) toime (nt neuromuskulaarne blokaad) tugevneda või pikeneda.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Vankomütsiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Reproduktsoonitoksilisuse loomkatsed ei näita mingeid toimeid gestatsiooniperioodile või embrüo ja loote arengule (vt lõik 5.3). Siiski, vankomütsiin läbib platsentaarbarjääri ning ei saa välistada embrüonaalse ning neonataalse ototoksilisuse ja nefrotoksilisuse potentsiaalset riski. Seetõttu tohib vankomütsiini raseduse ajal kasutada ainult selgel näidustusel ja pärast hoolikat riski/kasu suhte hindamist.

#### Imetamine

Vankomütsiin eritub rinnapiima ja seda tohib seetõttu imetamise ajal kasutada ainult juhul, kui teised antibiootikumid on olnud toimeteta. Vankomütsiini tuleb rinnaga toitvatel emadel kasutada ettevaatusega potentsiaalsete imikul tekkivate kõrvaltoimete tõttu (soole mikrofloora häired koos kõhulahtisusega, pärmilaadsete seente kolonisatsioon ja võimalik sensibilisatsioon). Hinnates ravimi tähtsust imetavale emale, tuleb kaaluda rinnaga toitmise lõpetamist.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Vankomütsiin ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Seoses vankomütsiini liiga kiire intravenoosse manustamisega on kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks flebiit, pseudoallergilised reaktsioonid ja ülakeha punetus („punase kaela sündroom“).

#### Kõrvaltoimete nimekiri tabelis

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Järgnevad kõrvaltoimed on loetletud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassile ja järgmistele esinemissageduste definitsioonidele:

Väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Organsüsteemi klass</b>	
<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired:</b>	
Harv	pöörduv neutropeenia, agranulotsütoos, eosinofiilia, trombotsütopeenia, pantsütopeenia
<b>Immuunsüsteemi häired:</b>	
Harv	ülitundlikkusreaktsioonid, anafülaktilised reaktsioonid

<b>Kõrva ja labürindi kahjustused:</b>	
Aeg-ajalt	mööduv või püsiv kuulmiskaotus
Harv	vertiigo, pearinglus, tinnitus,
<b>Südame häired:</b>	
Väga harv	südameseiskus
<b>Vaskulaarsed häired:</b>	
Sage	vererõhu langus
Harv	vaskuliit
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</b>	
Sage	düspnoe, striidor
<b>Seedetrakti häired:</b>	
Harv	iiveldus
Väga harv	pseudomembranoosne enterokoliit
Teadmata	oksendamine, kõhulahtisus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</b>	
Sage	ülakeha punetus („punase mehe sündroom“), eksanteem ja limaskestapõletik, sügelus, urtikaaria
Väga harv	eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Lyelli sündroom, lineaarne IgA bulloosne dermatiit
Teadmata	eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsioon (DRESS sündroom), AGEP (äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos)
<b>Neerude ja kuseteede häired:</b>	
Sage	neerupuudulikkus, mis avaldub peamiselt kreatiniini ja uurea kontsentratsioonide suurenemisena seerumis
Harv	interstitsiaalne nefriit, äge neerupuudulikkus
Teadmata	äge tubulaarne kroos
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</b>	
Sage	flebiit, ülakeha ja näo punetus
Harv	ravimist tingitud palavik, külmavärinad, rindkere- ja seljalihaste valulikkus ja spasmid

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Pöörduv neutropeenia avaldub tavaliselt üks nädal pärast intravenooset ravi alustamist või pärast koguannuse manustamist, mis on suurem kui 25 g.

Vankomütsiini infusiooni kiire manustamise ajal või lühikese aja vältel pärast seda võivad ilmned a anafülaktilised reaktsioonid, sealhulgas hingeldus. Reaktsioonid taanduvad manustamise lõpetamisel, üldiselt vahemikus 20 minutit kuni 2 tundi pärast ravimi manustamise lõpetamist. Vankomütsiini infusioon peab olema aeglane (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Intramuskulaarse süste korral võib esineda süstekoha nekroosi.

Tinnitus, mis võib eelneeda kurtuse tekkele, on ravi lõpetamise näidustuseks.



Ototoksilise toime teket on kirjeldatud peamiselt patsientidel, kes on saanud suuri annuseid või samaaegselt teisi ototoksilisi ravimeid, nagu aminoglükosiidid, või kellel on neerufunktsiooni või kuulmishäireid.

Kui kahtlustatakse bullooset häiret, tuleb vankomütsiini ravi katkestada ja vajalik on spetsiaalne dermatoloogiline hindamine.

#### Lapsed

Ohutusprofiil on üldiselt ühesugune lastel ja täiskasvanutel. Lastel on kirjeldatud nefrotoksilisust, tavaliselt seoses teiste nefrotoksiliste ainetega nagu aminoglükosiidid.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise korral on teatatud toksilisuse nähtudest. 500 mg i.v. manustamine 2-aastasele lapsele viis letaalse intoksikatsiooni tekkimiseni. 56 g koguanuse manustamine 10 päeva jooksul täiskasvanule põhjustas neerupuudulikkuse. Teatud kõrge riski seisundite puhul (nt raske neerukahjustus) võib seerumi kontsentratsioon tõusta kõrgele tasemele ja võivad ilmnedo oto- ja nefrotoksilised toimed.

#### *Meetmed üleannustamise korral*

- Spetsiifilist antidooti ei ole teada.
- Vajalik on sümptomaatiline ravi koos neerufunktsiooni säilitamisega.
- Vankomütsiin eemaldub verest hemodialüüsil või peritoneaaldialüüsil vähesel määral. Vankomütsiini seerumikontsentratsiooni alandamiseks on kasutatud hemofiltratsiooni või hemoperfusiooni polüsulfoonkummidega.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed glükopeptiidid  
ATC-kood: J01XA01.

#### Toimemehhanism

Vankomütsiin on tritsükliline glükopeptiidantibiootikum, mis inhibeerib tundlike bakterite rakuseina sünteesi seondudes rakuseina prekursorite kõrge afiinsusega D-alanüül-D-alaniin terminaalidega. Vankomütsiinil on aeglaselt bakteritsiidne toime jagunevatesse mikroorganismidesse. Lisaks kahjustab see bakteriraku membraani terviklikkust ja RNA sünteesi.

#### FK/FD suhe

Vankomütsiinil on kontsentratsioonist sõltuv toime, mille kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) ja sihtmärkorganismi minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) suhe on tõhususe peamiseks prognostiliseks parameetriks. *In vitro* uuringute, loomkatsete ja inimestel saadud piiratud andmete põhjal on leitud, et FK/FD eesmärgiks peab vankomütsiini AUC/MIK suhe olema 400, et saavutada kliiniline tõhusus.

Kui  $MIK \geq 1,0$  mg/l on selle eesmärgi saavutamiseks vajalik annustamine ülemises vahemikus ning kõrge seerumi kontsentratsioon (15...20 mg/l)(vt lõik 4.2).

#### Resistentsuse mehhanism

Omandatud resistentsus glükopeptiidide suhtes esineb kõige sagedamini enterokokkidel ja põhineb erinevate *van* geeni komplekside omandamisel ning D-alanüül-D-alaniini sihtmärgi muutmisel D-

alanüül-D-laktaadiks või D-alanüül- D-seriiniks, mis seovad vankomütsiini halvasti. Mõnedes riikides on just enterokokkide puhul täheldatud resistentsuse suurenemist; eriti alarmeerivad on *Enterococcus faecium* i multiresistentsed tüved.

Harvadel juhtudel on van geen esinenud *Staphylococcus aureus* es, kus muutused rakuseina ehituses annavad „keskmise“ tundlikkuse, mis on kõige sagedamini heterogeenne. Samuti on teatud metitsilliin-resistentsetest *staphylococcuse* tüvedest (MRSA), millel on vähenenud tundlikkus vankomütsiini suhtes. Vankomütsiini vähenenud tundlikkus või resistentsus *Staphylococcus* e puhul ei ole hästi arusaadav. Selleks on vaja mitmeid geneetilisi elemente ja mitmekordseid mutatsioone.

Ristresistentsust vankomütsiini ja teiste antibiootikumide vahel ei esine, kuid see võib esineda teiste glükopeptiidantibiootikumide (nt teikoplaniin) vahel. Sekundaarse resistentsuse teke ravi ajal on harv.

### Sünergism

Vankomütsiini kombinatsioonil aminoglükosiidi antibiootikumiga on sünergistlik toime mitmete *Staphylococcus aureus* e tüvede, mitte-enterokokiliste D-grupo streptokokkide, enterokokkide ja *Viridans* grupi streptokokkide puhul. Vankomütsiini kombinatsioonil tsefalosporiiniga on sünergistlik toime mõnede oksatsilliin-resistentsete *Staphylococcus epidermidis* e tüvede vastu. Vankomütsiini kombinatsioonil rifampitsiiniga on sünergistlik toime *Staphylococcus epidermidis* e vastu ja osaliselt sünergistlik toime mõnede *Staphylococcus aureus* e tüvede vastu. Eelnev sünergismi testimine on kasulik, sest vankomütsiini kombineerimisel tsefalosporiiniga võib olla ka antagonistlik toime mõnede *Staphylococcus epidermidis* e tüvede vastu ning rifampitsiiniga kombineerimisel mõnede *Staphylococcus aureus* e tüvede vastu.

Proovid bakterikultuuri kasvatamiseks tuleks võtta, et isoleerida ja tuvastada haigust põhjustav organism ja määrata nende tundlikkus vankomütsiinile.

### Tundlikkuse määramise murdepunktid

Vankomütsiin eeskätt toimib grampositiivsetesse bakteritesse, nagu stafülokokid, streptokokid, enterokokid, pneumokokid ja klostriidiumid. Gramnegatiivsed bakterid on resistentsed.

Omandatud resistentsuse levimus võib geograafiliselt ning ajaga teatud liikide suhtes varieeruda ning eriti raskete infektsioonide ravimisel on soovitatav kohalik teave resistentsuse kohta. Kui kohalik teave resistentsuse kohta on selline, et ravimi kasulikkus on vähemalt mõnede infektsioonide puhul küsitav, tuleb vajadusel otsida eksperdi abi. See informatsioon pakub vaid umbkaudseid juhiseid, kas mikroorganismid on tundlikud vankomütsiinile.

Antimikroobse Tundlikkuse Euroopa Analüüsikomitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) määratud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) murdepunktide väärtused:

	Tundlik	Resistentne
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulaas negatiivsed stafülokokid	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
A-, B-, C- ja G-grupi streptokokid	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Grampositiivsed anaeroobid	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

<sup>1</sup> *S. aureus* koos vankomütsiini MIK väärtustega 2 mg/l on metsikut tüüpi jaotuvuse piiril ning võib esineda ebaadekvaatne kliiniline vastus

### **Tavaliselt tundlikud liigid**

#### **Grampositiivsed bakterid**

<p><i>Enterococcus faecalis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i>  Metitsilliin-resistentne <i>Staphylococcus aureus</i>  Koagulaas negatiivsed stafülokokid  <i>Streptococcus</i> spp.  <i>Streptococcus pneumoniae</i>  <i>Enterococcus</i> spp.  <i>Staphylococcus</i> spp.</p> <p><b>Anaeroobsed liigid</b></p> <p><i>Clostridium</i> spp. välja arvatud <i>Clostridium innocuum</i>  <i>Eubacterium</i> spp.  <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>
<p><b><u>Liigid, mille puhul võib omandatud resistentsus olla probleemiks</u></b></p> <p><i>Enterococcus faecium</i></p>
<p><b><u>Loomupäraselt resistentsed</u></b></p>
<p><b>Gramnegatiivsed bakterid</b></p>
<p><b>Grampositiivsed aeroobid</b></p> <p><i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>,  <i>Heterofermentative Lactobacillus</i>,  <i>Leuconostoc</i> spp.  <i>Pediococcus</i> spp.</p> <p><b>Anaeroobsed liigid</b></p> <p><i>Clostridium innocuum</i></p>
<p>Resistentsus vankomütsiini suhtes erineb haiglate vahel ja kohalik mikrobioloogia labor peab seega saama olulist kohalikku teavet.</p>

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Süsteemsete infektsioonide raviks manustatakse vankomütsiini intravenoosselt.

Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel mitmete 1 g vankomütsiini (15 mg/kg) annuste intravenoossel infusioonil 60 minuti jooksul on ligikaudsed keskmised plasmakontsentratsioonid 50-60 mg/l, 20-25 mg/l ja 5-10 mg/l koheselt, 2 tundi ja 11 tundi pärast infusiooni lõppu. Plasmakontsentratsioonid pärast mitmeid annuseid on samad, mis saavutatakse pärast üksikut annust.

### Jaotumine

Jaotusruumala on umbes 60 l/1,73 m<sup>2</sup> kehapiina kohta. Vankomütsiini kontsentratsioonide puhul seerumis, mis on vahemikus 10 mg/l kuni 100 mg/ml, on ravimi seonduvus plasmavalkudega (möödetuna ultrafiltratsioonil) ligikaudu 30...55%.

Vankomütsiin difundeerub läbi platsenta ja jaotub loote veres. Mittepõletikuliste ajukelmete korral imendub vankomütsiin tserebrospinaalvedelikku ainult vähesel määral.

### Biotransformatsioon

Vankomütsiin metaboliseerub väga vähe. Pärast parenteraalset manustamist eritatakse vankomütsiini peaaegu täielikult mikrobioloogiliselt aktiivse vormina (ligikaudu 70...80% 24 tunni jooksul) glomerulaarfiltratsiooni teel uriini kaudu.

### Eritumine

Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel on poolväärtusaeg seerumis ligikaudu 4...6 tundi, lastel 2,2...3 tundi. Plasma kliirens on umbes 0,058 l/kg/h ja neeru kliirens umbes 0,048 l/kg/h. Esimese 24 tunni jooksul eritatakse umbes 80% manustatud vankomütsiini annusest glomerulaarfiltratsiooni teel uriini kaudu. Kahjustatud neerufunktsiooni korral vankomütsiini eliminatsioon pikeneb. Anefrilistel patsientidel on keskmine poolväärtusaeg 7,5 päeva. Sellistel puhkudel on näidustatud plasmakontsentratsioonide jälgimine vankomütsiini ototoksilisuse tõttu.

Sapiga eritumine on ebaoluline (vähem kui 5% annusest).

Kuigi vankomütsiini eemaldub verest hemodialüüsil või peritoneaaldialüüsil vähesel määral, on teatatud vankomütsiini suurenenud kliirensist hemoperfusiooni ja hemofiltratsiooni korral.

### Lineaarsus/mitte-lineaarsus

Vankomütsiini kontsentratsioon tavaliselt suureneb proportsionaalselt suureneva annusega. Mitmete annuste manustamise plasmakontsentratsioonid on sarnased üksiku annuse manustamise järgsele.

### Omadused spetsiifilistes gruppides

#### *Neerukahjustus*

Vankomütsiini filtreerub peamiselt glomerulaarfiltratsiooni kaudu. Kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel on vankomütsiini lõpliku eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud ja kogu keha kliirens on vähenenud. Seega tuleb optimaalne annus arvutada vastavalt lõigus 4.2 toodud annustamissoovitustele.

#### *Maksakahjustus*

Vankomütsiini farmakokineetika ei ole muutunud maksakahjustusega patsientidel.

#### *Rasedad naised*

Rasedatel patsientidel võib terapeutilise seerumikontsentratsiooni saavutamiseks vaja minna märkimisväärselt suuremaid annuseid (vt lõik 4.6).

#### *Ülekaalulised patsiendid*

Vankomütsiini jaotus võib olla muutunud ülekaalulistel patsientidel jaotusruumala, renalse kliirensi suurenemise tõttu ja plasmavalkudega seondumise võimalike muutuste tõttu. Nendes alampopulatsioonides leiti kõrgemad vankomütsiini seerumikontsentratsioonid kui meessoost tervetel täiskasvanutel (vt lõik 4.2).

### Lapsed

Vankomütsiini FK on näidanud laia individuaalset varieeruvust enneaegsetel ja ajalistel vastsündinutel. Pärast intravenooset manustamist vankomütsiini jaotusruumala kõigub 0,38 ja 0,97 l/kg vahel, sarnaselt täiskasvanute väärtustele, kuigi kliirens kõigub 0,63 ja 1,4 ml/kg/min vahel. Poolväärtusaeg jääb vahemikku 3,5 ja 10 h ja on pikem kui täiskasvanutel, peegeldades tavalisi madalamaid kliirensi väärtuseid vastsündinutel.

Imikutel ja vanematel lastel kõigub jaotusruumala vahemikus 0,26-1,05 l/kg ning kliirens varieerub 0,33-1,87 ml/kg/min.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mutageensete toimete piiratud andmed on näidanud negatiivseid tulemusi. Pikaajaseid kartsinogeensuse uuringuid loomadel ei ole teostatud. Teratogeensuse uuringutes, kus rottidele ja küülikutele manustati inimese annustega proportsionaalseid annuseid (kehapindala mg/m<sup>2</sup> põhjal), ei leitud otseseid ega kaudseid teratogeenseid toimeid.

Loomkatseid ravimi kasutamisel perinataal/postnataalperioodis ja fertiilsuse osas ei ole teostatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Puuduvad.

### **6.2 Sobimatus**

Vankomütsiini lahuste pH tase on madal, mistõttu võib selle segamisel teiste ainetega esineda füüsikalist või keemilist sobimatust. Seetõttu tuleb iga parenteraalset lahust enne kasutamist uurida visuaalselt sademete või värvi muutuse osas. Sademe tekkimise vältimiseks tuleb Vancosan'i ja teiste ravimite manustamise vahel süstlaid ja intravenoosseid kateetreid füsioloogilise naatriumkloriidi lahusega loputada.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Vankomütsiini ja beetalaktaam-antibiootikumide lahuste segamine on osutunud füüsikaliselt sobimatuks. Pretsipitatsiooni tõenäosus suureneb vankomütsiini suuremate kontsentratsioonide puhul. Soovitatav on intravenoosseid voolikuid nende antibiootikumide manustamise vahel küllaldaselt loputada. Samuti on soovitatav lahjendada vankomütsiini lahuseid kontsentratsioonile 5 mg/ml või alla selle.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

2 aastat.

#### Valmis infusioonilahuse säilivusaeg

Valmis infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 96 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on üldine kõlblikusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Värvitu I tüüpi klaasist viaal, mis on suletud bromobutüülist kummikorgi ja äratõmmatava kaanega. Pakendis on 1, 5 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Pulber tuleb muuta manustamiskõlblikuks ja saadav kontsentraat tuleb seejärel enne kasutamist lahjendada.

#### Infusioonikontsentraadi valmistamine

Lahustage 500 mg vankomütsiini viaali sisu 10 ml steriilses süstevees.

Lahustage 1000 mg vankomütsiini viaali sisu 20 ml steriilses süstevees.  
Üks ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 50 mg vankomütsiini.

#### Infusioonilahuse valmistamine

Infusioonikontsentraati võib lahjendada steriilse süsteveega, 9 mg/ml naatriumkloriidiga või 50 mg/ml glükoosiga.

500 mg vankomütsiini sisaldav viaal: 5 mg/ml infusioonilahuse saamiseks lahjendage 10 ml infusioonikontsentraati 90 ml lahustiga.

1000 mg vankomütsiini sisaldav viaal: 5 mg/ml infusioonilahuse saamiseks lahjendage 20 ml infusioonikontsentraati 180 ml lahustiga.

Vankomütsiini kontsentratsioon infusioonilahuses ei tohi ületada 2,5...5 mg/ml.

#### Infusioonilahuse välimus

Enne manustamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida osakeste ja värvuse muutuse suhtes. Lahust võib kasutada ainult juhul, kui lahus on selge ja osakestevaba.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

#### Manustamine

Vankomütsiini võib manustada ainult aeglase intravenoosse infusioonina vähemalt 60 minuti jooksul või maksimaalse kiirusega 10 mg/min (milline iganes on pikema kestvusega). Vt ka lõik 4.2.

Vankomütsiin vesinikkloriidi lahuse madalast pH-st tingitud pretsipitatsiooni vältimiseks tuleb kõik intravenoossed kanüülid ja kateetrid füsioloogilise lahusega läbi loputada.

Vankomütsiinilahused manustatakse põhimõtteliselt eraldi, kui keemiline ja füüsikaline sobivus teiste infusioonilahustega ei ole tõestatud (vt lõik 6.2).

#### Hävitamine

Viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud toode tuleb ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

MIP Pharma GmbH  
Kirkeler Strasse 41  
66440 Blieskastel  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

500 mg: 740111  
1000 mg: 740011

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.05.2011  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.06.2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

September 2018