

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VANCOTEK 500 mg I.V enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz
Steril

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir liyofilize toz içeren flakon 500 mg vankomisine eşdeğer 540 mg vankomisin hidroklorür içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için konsantre toz.

Beyaz – beyaza yakın, sarımsı kahverengi veya pembemsi beyaz renkte toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonları

İntravenöz uygulama

VANCOTEK tüm yaş gruplarında aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Kemik ve eklem enfeksiyonları
- Toplum kaynaklı pnömoni
- Ventilator ilişkili pnömoniler de dahil hastane kaynaklı pnömoniler
- İnfektif endokardit

Ayrıca tüm yaş gruplarında, ciddi cerrahi operasyonlarda bakteriyel endokardit gelişme riskinin yüksek olduğu hastalarda, perioperatif antibakteriyel profilaksiste kullanılır.

Oral kullanım:

Tüm yaş gruplarında *Clostridium difficile* enfeksiyonlarında kullanılabilir.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımıyla ilgili resmi kılavuzlar göz önünde bulundurulmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Uygun olduğunda diğer antibakteriyel ajanlarla kombinasyonları şeklinde kullanılabilir.

İntravenöz uygulama

Başlangıç dozu toplam vücut ağırlığı baz alınarak seçilmelidir. Hedef terapötik konsantrasyonlara ulaşmak için bir sonraki doz ayarlaması serum konsantrasyon değeri baz alınarak yapılmalıdır. Sonraki dozlar ve uygulama aralığı için böbrek fonksiyonu dikkate alınmalıdır.

12 yaş ve üstü hastalar:

Önerilen doz vücut ağırlığına göre her 8 – 12 saatte bir 15 – 20 mg/kg şeklindedir. Günlük doz 2 g'ı aşmamalıdır. Durumu ciddi olan hastalarda hedeflenen serum vankomisin konsantrasyonuna hızlı

bir şekilde ulaşılmasını kolaylaştırmak için 25-30 mg/kg vücut ağırlığı olan bir yükleme dozu kullanılabilir.

İnfanrlar ve 1 ay ile 12 yaş arasındaki çocuklarda:

Önerilen doz vücut ağırlığına göre 6 saatte bir 10 – 15 mg/kg şeklinde dir.

Yenidoğanlarda(doğumdan 27 gün sonrasına kadar olan dönem) ve erken doğumda (doğum tarihinden beklenen doğum tarihi + 27 güne kadar olan dönem):

Yenidoğanlar için dozaj rejiminin oluşturulması için, yeni doğanların yönetiminde deneyimli bir hekimin tavsiyesi alınmalıdır. Yenidoğanda vankomisin dozlamasının olası bir yolu, aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

PMD (haftalar)	Doz (mg/kg)	Uygulama aralığı (saat)
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

PMD: Post-menstrüel dönem (son adet tarihinin başlangıç günü ile doğum (gestasyonel dönem) artı doğumdan sonraki dönem (post-natal dönem) arasında geçen süre)

Tüm yaş gruplarında perioperatif bakteriyel endokardit profilaksisi:

Önerilen doz, anestezi indüksiyonundan önce 15 mg / kg başlangıç dozudur. Ameliyat süresine bağlı olarak, ikinci bir vankomisin dozu gerekebilir.

Tedavi süresi

Önerilen tedavi süresi aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Her durumda, tedavi süresi, enfeksiyonun tipi ve şiddetine ve bireysel klinik cevaba göre ayarlanmalıdır.

Endikasyon	Tedavi Süresi
Komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları <u>-Nekroz yoksa</u> <u>-Nekroz durumunda</u>	7 ile 14 gün 4 ile 6 hafta*
Kemik ve eklem enfeksiyonları	4 ile 6 hafta**
Toplum kökenli pnömoni	7 ile 14 gün
Hastane kaynaklı pnömoni, ventilatörle ilişkili pnömoni de dahil	7 ile 14 gün
İnfektif endokardit	4 ile 6 hafta***

* Hastaya daha fazla debridman gerekmediği, hastanın klinik olarak iyileşme gösterdiği ve 48-72 saat aralığında ateş olmadığı durumlarda devam edilir.

** Prostetik eklem enfeksiyonları için daha uzun oral supresyon tedavisi düşünölmelidir.

*** Gerekli olan kombine tedavi ve süreç valf tipine ve organizmaya bağlıdır.

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler

Geriyatrik popölasyon

Böbrek fonksiyonlarında yaşa bağlı azalmaya bağlı olarak daha düşük idame dozları gerekebilir.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan erişkin ve pediyatrik hastalarda, başlangıç dozunun ardından planlı bir doz rejiminden ziyade serum vankomisin düzeyleri göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle şiddetli

böbrek yetmezliği olan hastalarda veya renal replasman tedavisi (RRT) uygulanan hastalarda vankomisin seviyesini etkileyebilecek çeşitli faktörler olabileceğinden dikkat edilmelidir.

Hafif veya orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu azaltılmamalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, daha düşük günlük dozları uygulamaktan ziyade uygulama aralığını uzatmak tercih edilir. Vankomisin klerensini azaltabilecek ve / veya istenmeyen etkilerini artırabilecek tıbbi ürünlerin eşzamanlı uygulanmasına uygun bir şekilde dikkat edilmelidir.

Vankomisin aralıklı hemodiyaliz ile zayıf şekilde diyaliz edilebilir. Bununla birlikte, yüksek akımlı membranların kullanımı ve sürekli renal replasman tedavisi (SRRT), vankomisin klerensini artırır ve genellikle replasman dozunu gerektirir (genellikle aralıklı hemodiyaliz durumunda hemodiyaliz seansından sonra).

Yetişkinler

Yetişkin hastalarda doz ayarlamaları, aşağıdaki formülle belirlenen glomerüler filtrasyon oranına (eGFR) dayanabilir.

Erkekler: $[Ağırlık (kg) \times 140 - yaş (yıl)] / 72 \times serum \text{ kreatinin (mg/dl)}$

Kadınlar: 0,85 x yukarıdaki formül ile hesaplanan değer

Yetişkin hastalar için olağan başlangıç dozu, 20 ila 49 ml/dk arasında kreatinin klerensi olan hastalarda 24 saatte bir uygulanabilen 15 ila 20 mg/kg'dır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi 20 ml/dk altında) veya renal replasman tedavisi gören hastalarda, uygun zamanlama ve birbirini takip eden dozların miktarı büyük ölçüde RRT'nin modalitesine bağlıdır ve serum vankomisin dip düzeylerine ve rezidüel renal fonksiyonuna dayandırılmalıdır. Klinik duruma bağlı olarak, vankomisin düzeylerinin sonuçlarını beklerken bir sonraki dozun verilmemesine dikkat edilmelidir.

Böbrek yetmezliği olan kritik hastalarda, başlangıç yükleme dozu (25 ila 30 mg/kg) azaltılmamalıdır.

Pediyatrik Popülasyon

1 yaş ve üzeri pediyatrik hastalarda doz ayarlaması, revize Schwartz formülü ile tahmin edilen glomerüler filtrasyon oranına (eGFR) bağlı olmalıdır.

$eGFR(ml/dk/1,73m^2) = (yükseklik \text{ cm} \times 0,413) / serum \text{ kreatinin (mg/dl)}$

$eGFR(ml/dk/1,73m^2) = (yükseklik \text{ cm} \times 36,2) / serum \text{ kreatinin (mg/dl)}$

1 yaş altı bebekler ve yeni doğanlar için, revize Schwartz formülü uygulanamayacağından, uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon için yetişkin hastalarla aynı prensipleri takip eden, oryantasyon dozaj önerileri aşağıdaki tabloda verilmiştir:

GFR (ml/dk/1,73m ²)	I.V. doz	Sıklık
50-30	15 mg/kg	12 saatte bir
29-10	15 mg/kg	24 saatte bir
<10	10-15 mg/kg	Seviyelere* bağlı olarak tekrar doz
Aralıklı hemodiyaliz		
Periton diyaliz		
Sürekli renal replasman tedavisi	15 mg/kg	Seviyelere* bağlı olarak tekrar doz

*Uygun zamanlama ve sonraki dozların miktarı büyük oranda RRT'nin modalitesine bağlıdır ve dozlamadan önce ve rezidüel böbrek fonksiyonunda elde edilen serum vankomisin seviyelerine dayanmalıdır. Klinik duruma bağlı olarak, vankomisin düzeylerinin sonuçlarını beklerken bir sonraki dozun verilmemesine dikkat edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Hamilelik:

Gebe kadınlarda terapötik serum konsantrasyonları elde etmek için önemli ölçüde artan dozlar gerekebilir.

Obez hastalar

Obez hastalarda başlangıç dozu, obez olmayan hastalardaki gibi toplam vücut ağırlığına göre ayrı ayrı belirlenmelidir.

Oral Uygulama

12 yaş ve üzeri hastalarda

Clostridium difficile enfeksiyonu tedavisi (CDI):

Tavsiye edilen vankomisin dozu, ciddi olmayan CDI'nin ilk evresi için 10 gün boyunca her 6 saatte 125 mg'dır. Şiddetli veya komplike hastalık durumunda, bu doz 10 gün için her 6 saatte bir 500 mg'a kadar arttırılabilir. Maksimum günlük doz, 2 g'ı geçmemelidir.

Çoklu nöksleri olan hastalarda, CDI atak durumunda vankomisin ile tedavi 10 gün boyunca günde dört kez 125 mg, bunu takiben ya dozu azaltarak, örneğin, günde 125 mg olana kadar veya nabız rejimine göre, örneğin, en az 3 hafta boyunca her 2-3 günde bir 125-500 mg/gün olarak düşünülebilir.

Yenidoğan, bebek ve 12 yaşından küçük çocuklar

Tavsiye edilen vankomisin dozu, 10 gün için her 6 saatte bir oral olarak 10 mg/kg'dır.

Maksimum günlük doz, 2 g'ı geçmemelidir.

Vankomisin ile tedavi süresi, bireysel hastaların klinik seyrine göre ayarlanması gerekebilir.

Antibiyotik kullanımının CDI'ya sebep olduğu şüphesi var ise antibiyotik kesilmelidir. Yeterli miktarda sıvı ve elektrolitin değiştirilmesi sağlanmalıdır.

Vankomisin serum konsantrasyonlarının izlenmesi

Terapötik ilaç düzeyi izlemi (TİDİ) sıklığı klinik duruma ve tedaviye yanıt temel alınarak kişiselleştirilmelidir. Bazı hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda günlük örnekleme gerekirken, tedaviye yanıt gösteren stabil hastalarda haftada en az bir kez yapılır. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalar, vankomisin serum konsantrasyonu bir sonraki dozdan hemen önce tedavinin ikinci gününde izlenmelidir.

Aralıklı hemodiyaliz alan hastalarda, vankomisin düzeyleri genellikle hemodiyaliz seansı başlamadan önce elde edilmelidir.

Oral uygulamadan sonra inflamatuvar bağırsak bozuklukları olan hastalarda vankomisin serum konsantrasyonlarının izlenmesi yapılmalıdır.

Terapötik değer (minimum) vankomisin kan seviyeleri enfeksiyon bölgesine ve patojenin duyarlılığına bağlı olarak normalde 10-20 mg/L olmalıdır. 15-20 mg/L dip değerleri genellikle klinik laboratuvarlar tarafından MIC (minimum inhibitör konsantrasyonu) ≥ 1 mg/L olan duyarlı sınıflandırılmış patojenleri daha iyi kapsamak için tavsiye edilir.

Model bazlı yöntemler, bireysel doz gereksinimlerinin tahmininde yeterli AUC'ye ulaşmak için yararlı olabilir. Model-bazlı yaklaşım hem kişiselleştirilmiş doz başlangıcını hesaplamada hem de TDM sonuçlarına göre doz ayarlamasında kullanılabilir.

Uygulama yöntemi

İntravenöz uygulama

İntravenöz vankomisin genellikle aralıklı infüzyon olarak uygulanır ve intravenöz yol için bu bölümde sunulan doz tavsiyeleri bu tip bir uygulamaya karşılık gelir.

Yeterince sulandırılan Vankomisin (her 500 mg için en az 100 ml ya da her 1000 mg için en az 200 ml), sadece en az bir saatlik bir süre boyunca veya maksimum 10 mg / dakikalık (hangisi daha uzunsa) bir hızda yavaş intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır.

Sıvı alımları sınırlı olan hastalar, infüzyon ilişkili istenmeyen etkilerin yüksek konsantrasyonlarda artma riskine rağmen 500 mg/50 ml ya da 1000 mg/100 ml çözeltileri alabilir.

Sürekli vankomisin infüzyonu, vankomisin klerensi stabil olmayan hastalarda düşünülebilir.

Oral Uygulama

Parenteral uygulama için flakon içerikleri kullanılabilir.

Her bir doz 30 ml suda rekonstitüe edilebilir ve hastaya içmesi için verilebileceği gibi nazogastrik tüp ile de uygulanabilir.

Yaygın tatlandırıcı şuruplar uygulama sırasında tadı iyileştirmek için çözeltiye eklenebilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

VANCOTEK, vankomisine duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Vankomisin, uygulama yerindeki nekroz riski nedeniyle intramüsküler olarak uygulanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Ciddi ve nadiren ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları mümkündür (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları durumunda vankomisin tedavisi derhal durdurulmalı ve gerekli acil durum önlemleri başlatılmalıdır.

Uzun süreli periyotlarda veya eş zamanlı olarak nötropeni veya agranülositoza neden olabilen diğer ilaçlarla birlikte vankomisin alan hastalarda lökosit sayısı düzenli aralıklarla izlenmelidir.

Vankomisin alan tüm hastalarda, periyodik olarak hematolojik tetkikler, idrar analizi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Vankomisin, çapraz aşırı duyarlılık nedeni ile teikoplanine alerjisi olan hastalarda, ölümcül anafilaktik şok da dahil olmak üzere reaksiyonlar oluşabileceğinden dikkatle kullanılmalıdır.

Antibakteriyel etki spektrumu

Vankomisin Gram-pozitif organizmalarla sınırlı bir antibakteriyel etki spektrumuna sahiptir.

Patojenin duyarlı olduğu bilinmiyorsa veya belgelenmemişse ve patojenin vankomisinle tedavisinin uygun olacağına dair ciddi bir kanıt yoksa bazı tip enfeksiyonların tedavisinde tek ajan olarak kullanılması uygun değildir.

Bakteriyel aktivite spektrumu, güvenlik profili ve standart antibakteriyel tedaviye uygunluğu vankomisinin akılcı kullanımında her bir hasta için göz önünde bulundurulmalıdır.

Ototoksisite:

Aşırı intravenöz doz alıp önceden işitme kaybı görülen hastalarda ya da aminoglikozidler gibi başka bir ototoksik etkin madde ile eşzamanlı olarak kullanımında geçici ya da kalıcı olabilen ototoksisite rapor edilmiştir. Daha önce işitme kaybı olan hastalarda vankomisin kullanımından kaçınılmalıdır. İşitme kaybından önce kulak çınlaması meydana gelebilir. Diğer antibiyotiklerle yapılan çalışmalar tedavi kesilmesine rağmen sağırılığın ilerleyici olabileceğini düşündürmektedir. Ototoksisite riskini azaltmak için periyodik olarak kan düzeylerinin belirlenmesi ve işitme fonksiyonlarının test edilmesi tavsiye edilmektedir.

Özellikle yaşlılar işitme ile ilgili hasara duyarlıdır. Yaşlılarda, tedavi süresince ve sonrasında vestibuler ve işitsel fonksiyonlar izlenmelidir. Eş zamanlı olarak veya art arda diğer ototoksik maddelerin kullanımından kaçınılmalıdır.

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar:

Hızlı bolus uygulama (örn. birkaç dakika içinde), aşırı hipotansiyona (şok ve nadiren kardiyak arrest dahil), histamin benzeri cevap ve makulopapular veya eritematöz döküntü ('red man sendromu' ya da 'red neck sendromu') ile ilişkili olabilir. Hızlı enjeksiyon ile ilişkili reaksiyonlardan kaçınmak için, vankomisin 10 mg/dk'dan daha hızlı ve 60 dakikadan daha az olmayacak şekilde, yavaşça seyreltilmiş çözelti (2,5 ile 5,0 mg/ml) olarak infüze edilmelidir.

İnfüzyonu durdurmak genellikle bu reaksiyonların çabuk kesilmesi ile sonuçlanır.

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonların sıklığı (hipotansiyon, flushing, eritema, ürtiker ve pruritus) eş zamanlı anestezi ajanlarının uygulanması ile artar(Bkz. Bölüm 4.5). Bu, anestezi indüksiyondan en az 60 dakika önce vankomisin infüzyonu yapılarak azaltılabilir.

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SKAR'lar)

Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç döküntüsü sendromu (DRESS) ve yaşamı tehdit edici veya ölümcül olabilen akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP) dahil şiddetli kutanöz advers

reaksiyonlar (SKAR'lar) , vankomisin tedavisi ile bağlantılı olarak bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların çoğu, vankomisin tedavisine başladıktan sonrasındaki birkaç gün ila sekiz hafta içerisinde meydana gelmiştir.

Hastalara, reçete anında bulgu ve semptomlar hakkında bilgi verilmeli ve cilt reaksiyonları açısından hastalar yakından takip edilmelidir. Bu reaksiyonları düşündüren bulgu ve semptomlar ortaya çıkarsa, vankomisin derhal kesilmeli ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir. Hasta vankomisin kullanımıyla bir SKAR geliştirdiyse, vankomisin ile tedaviye hiçbir zaman yeniden başlanmamalıdır.

Uygulama yeri ile ilişkili reaksiyonlar:

İntravenöz vankomisin alan birçok hastada ağrı ve tromboflebit görülebilir ve nadiren ciddidir.

Tromboflebitin sıklığı ve şiddeti medikal ürünü yavaşça seyreltilmiş çözelti şeklinde uygulayarak (bkz. Bölüm 4.2) ve infüzyon yerini düzenli olarak değiştirerek minimize edilebilir.

Vankomisinin etkililiği ve güvenliliği intratekal, intralumbar ve intraventriküler uygulama yolları için saptanmamıştır.

Nefrotoksisite:

Vankomisin, uzun süreli yüksek kan konsantrasyonlarına maruziyet nedeni ile toksik etki oluşma ihtimali daha yüksek olan anüri durumu da dahil, böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Toksisite riski, yüksek kan konsantrasyonları ve uzun süreli tedavi ile artar.

Yüksek doz tedavide ve uzun süreli kullanımda, özellikle böbrek disfonksiyonu olan hastalarda veya işitme yetisi bozulmuş olan hastalarda ve ayrıca nefrotoksik ya da ototoksik maddelerin eş zamanlı kullanımında, vankomisinin kan seviyelerinin düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir. (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5)

Göz hastalıkları:

Vankomisinin, endoftalmi profilaksisi dahil intrakameral veya intravitreal kullanım için izin verilmez.

Katarakt cerrahisi sırasında veya sonrasında vankomisinin intrakameral veya intravitreal kullanımını takiben bireysel vakalarda kalıcı görme kaybı dahil olmak üzere hemorajik oklüzif retinal vaskülit (HORV) gözlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon için geçerli intravenöz dozaj önerileri, özellikle 12 yaş altı çok sayıda çocukta sub-terapötik vankomisin seviyelerine neden olabilir. Bununla birlikte, artırılmış vankomisin dozunun güvenliliği uygun şekilde değerlendirilmemiştir ve 60 mg/kg/gün'den daha yüksek dozlar çoğunlukla önerilmez.

Vankomisin, prematüre neonatlar ve genç infantlarda, böbreklerin yeterince gelişmemiş olması ve vankomisinin serum konsantrasyonlarının yükselmesi ihtimali nedeni ile titizlikle kullanılmalıdır. Bu nedenle vankomisinin kan konsantrasyonları bu çocuklarda dikkatle izlenmelidir. Çocuklarda vankomisinin ve anestezi ajanlarının eş zamanlı kullanımı eritem ve histamin benzeri flushing ile ilişkilendirilmiştir. Benzer olarak, aminoglikozid antibiyotikler, NSAİİ'ler (örn. patent duktus

arteriozus'un kapanması için ibuprofen gibi) veya amfoterisin B gibi nefrotoksik ajanlar ile eş zamanlı kullanımı, yüksek nefrotoksisite riski ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.5) ve bu nedenle vankomisin serum düzeyleri ve renal fonksiyonun sık takibi gerekmektedir.

Yaşlılarda kullanımı

Doz ayarlanmadığı takdirde, artan yaş ile glomerüler filtrasyonun doğal olarak azalması, vankomisin serum konsantrasyonlarında artışa sebep olabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Anestezik ajanlar ile ilaç etkileşimleri

Anestezik ajanlarla indüklenmiş miyokardiyal depresyon vankomisin tarafından artırılabilir.

Anestezisi sırasında, dozlar iyice seyreltilmeli ve sıkı kardiyak izlemle birlikte yavaşça uygulanmalıdır. Pozisyon değişimleri infüzyon tamamlanıp postural ayarlamaya izin verinceye kadar ertelenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Psödomembranöz enterokolit

Şiddetli persistan diyare durumunda, hayatı tehdit edebilen psödomembranöz enterokolitin olabileme ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.8) Anti-diyareik ilaçlar verilmemelidir.

Süperenfeksiyon

Uzun süreli vankomisinin kullanımı, duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalmasına neden olabilir. Hastanın dikkatle gözlemlenmesi şarttır. Tedavi sırasında süperenfeksiyon meydana gelirse, uygun önlemler alınmalıdır.

Oral uygulama

Vankomisin intravenöz olarak uygulandığında *Clostridium difficile* enfeksiyonlarında etkili değildir. Vankomisin bu endikasyon için oral olarak uygulanmalıdır.

Clostridium difficile kolonizasyonu veya toksini için test, 1 yaşından küçük çocuklarda, Hirschsprung hastalığı, opere edilmiş anal atrezi ve ciddi motilite hastalıkları gibi stasis risk faktörlerinin eşlik ettiği şiddetli diyare görülmedikçe, yüksek asemptomatik kolonizasyon riski nedeni ile önerilmemektedir. Alternatif etiyolojiler mutlaka aranmalı ve *Clostridium difficile* enterekoliti kanıtlanmalıdır.

Potansiyel sistemik absorbsiyon

İntestinal mukozanın inflamatuvar hastalıkları ve ya *Clostridium difficile* ile indüklenen psödomembranöz kolit olan hastalarda absorbsiyon artabilir. Bu hastalar özellikle beraberinde renal bozukluk var ise advers reaksiyon gelişimi açısından risk altında olabilirler. Vankomisinin parenteral uygulaması ile ilişkili advers reaksiyonların gelişme riski, renal bozukluğun artmasıyla artar. İntestinal mukozanın inflamatuvar hastalıklarına sahip hastalarda serum vankomisin konsantrasyonları izlenmelidir.

Nefrotoksisite:

Temelde renal disfonksiyonu olan veya eş zamanlı olarak aminoglikozid gibi başka bir nefrotoksik ilaç alan hastalar tedavi edilirken böbrek fonksiyonları belirli aralıklarla izlenmelidir.

Ototoksisite

Daha önce işitme kaybı olan veya eş zamanlı olarak aminoglikozidler gibi başka bir ototoksik ajan ile tedavi gören hastalarda belirli aralıklarla işitme fonksiyon testi, ototoksisite riskini minimize etmek için faydalı olabilir.

Proton pompa inhibitörleri ve antimotilite ajanları ile ilaç etkileşimleri

Antimotilite ajanlarından kaçınılmalı ve proton pompa inhibitörlerinin kullanımı tekrar değerlendirilmelidir.

İlaç-Dirençli Bakteri gelişimi

Oral vankomisin kullanımı gastrointestinal sistemde vankomisine dirençli Enterococci popülasyonu oluşma şansını artırır. Bu nedenle vankomisinin oral kullanımında ihtiyatlı olunması tavsiye edilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Vankomisinin anestezi ajanlarla eş zamanlı kullanımı, eritema, histamin benzeri flushing ve anafilaktoid reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. (Bkz. Bölüm 4.4)

Anestezi ajanlarla eş zamanlı kullanımda infüzyon ilişkili olayların sıklığının arttığı rapor edilmiştir. İnfüzyon ile ilişkili olaylar, vankomisinin anestezi indüksiyondan 60 dakika önce infüzyonu ile minimize edilebilir. Anestezi sırasında uygulandığında doz 5 mg/ml'ye veya daha azına seyreltilmelidir ve sıkı kardiyak izlemle yavaşça uygulanmalıdır. Pozisyon değişiklikleri infüzyon tamamlanıp postural düzenlemeye izin verinceye kadar ertelenmelidir.

Vankomisin ameliyat sırasında veya ameliyattan hemen sonra uygulanırsa, eşzamanlı kullanılan kas gevşeticilerin (süksinilkolin gibi) etkisi (nöromusküler blokaj) artırılabilir ve uzatılabilir.

Eş zamanlı ya da ardışık olarak amfoterisin B, aminoglikozidler, basitrasin, polimiksin B, kolistin, viomisin, sisplatin, kıvrım diüretikleri (furosemid, etakrinik asid, vb), piperasilin/tazobaktam ve NSAİİ gibi sistemik ya da topikal diğer potansiyel ototoksik veya nefrotoksik ilaçların kullanımı, vankomisinin toksisitesini artırabilir ve eğer bu ilaçların verilmesi gerekli ise, dikkatli ve uygun bir şekilde kullanılmalıdır.

Oral uygulama: Clostridium difficile enfeksiyonları için lokal kılavuzlara uygun olarak proton pompa inhibitörlerinin ve anti-motilite ajanlarının kullanımının durdurulması göz önünde bulundurulmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi :C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

VANCOTEK'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bu nedenle, VANCOTEK açıkça gerekli olmadıkça çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılmamalıdır. Antibiyotiklerin çoğunun hormonal doğum kontrol ilaçlarını etkilemesi mümkün olmasa bile bazı antibiyotikler bu ilaçların etkinliğini azaltabilir. Bu nedenle başka bir doğum kontrol yöntemine de başvurulması önerilebilir.

Gebelik dönemi:

VANCOTEK'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Teratoloji çalışmaları insan dozunda ratlarda 3 kez tavşanlarda 5 kez yapılmış ve fetüsün vankomisinden kaynaklanan zarar gördüğüne ilişkin kanıt bulunamamıştır. Kontrollü klinik bir çalışmada, ciddi stafilocok enfeksiyonları için hamile kadınlara intravenöz yolla uygulanan vankomisin hidroklorürün bebekler üzerindeki potansiyel ototoksik ve nefrotoksik etkileri incelenmiştir. Vankomisin hidroklorür kordon kanında bulunmuştur. Vankomisine atfedilebilen bir sensörinöral işitme kaybı veya nefrotoksisite kaydedilmemiştir. Annesi üçüncü trimesterde vankomisin almış bir infant iletim işitme kaybı deneyimlemiş ancak bu vankomisinle ilişkilendirilmemiştir. Vankomisinin yalnızca ikinci ve üçüncü trimesterde uygulanması nedeni ile fetal zarara sebep olup olmadığı bilinmemektedir. Vankomisin gebelikte yalnızca gerekli durumlarda verilmeli ve fetal toksisiteyi minimize etmek amacıyla kan düzeyleri dikkatle izlenmelidir. Bununla birlikte gebe hastalarda terapötik serum konsantrasyonlarına ulaşmak için daha yüksek vankomisin dozlarının gerektiği rapor edilmiştir.

VANCOTEK gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Vankomisin hidroklorür süte geçer. Emziren kadınlara vankomisin uygulandığında ihtiyatlı olunmalıdır. Emzirilen bir infantın gastro-intestinal kanaldan çok fazla vankomisin alması pek olası değildir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Üreme yeteneği üzerine etkisi ile ilgili yeterli veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

Araç ve makine kullanımı üzerine bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

En yaygın görülen advers reaksiyonlar flebit, pseudo-alerjik reaksiyonlar ve hızlı vankomisin infüzyonuna bağlı olarak vücudun üst kısmında kızarıklar olarak ortaya çıkan Red Man Sendromu(RMS “red-neck sendromu”)’dur.

Vankomisinin gastrointestinal sistemden emilimi çok azdır. Ancak, vankomisin parenteral olarak uygulandığında, özellikle böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği bağırsak mukozasının şiddetli iltihaplanması durumunda advers reaksiyonlar ortaya çıkabilir.

Vankomisin tedavisi ile ilişkili olarak Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç döküntüsü sendromu (DRESS) ve akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP) dahil olmak üzere şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SKAR’lar) bildirilmiştir. (bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların Tablo haline getirilmiş listesi

Her bir sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan sıklık sırasına göre sunulmuştur. İstenmeyen etkiler MedDRA sistem organ sınıfına göre sıralanmıştır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$; $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem organ sınıfı	
Sıklık	Advers Reaksiyon
Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları	
Seyrek	Geri dönüşümlü nötropeni, agranülositoz, eozinofili, trombositopeni, pansitopeni.
Bağırsıklık sistemi hastalıkları	
Seyrek	Anaflaktik reaksiyonlar, hipersensitivite reaksiyonları
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Yaygın olmayan	Geçici ya da kalıcı işitme kaybı
Seyrek	Kulak çınlaması, baş dönmesi, vertigo
Kardiyak hastalıkları	
Çok seyrek	Kardiyak arrest
Vasküler hastalıkları	
Yaygın	Kan basıncında düşme
Seyrek	Vaskülit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	
Yaygın	Dispne, stridor
Gastrointestinal hastalıkları	
Seyrek	Bulantı
Çok seyrek	Psödomembranöz enterekolit

Bilinmiyor	Kusma, ishal
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın	Vücudun üst kısmında görülen kızarıklar ("Red Man Sendromu") Ekzantem ve mukozal inflamasyon, kaşıntı, ürtiker
Çok seyrek	Eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, Lyell sendromu, lineer IgA büllöz dermatoz, Toksik epidermal nekroliz (TEN)
Bilinmiyor	Eozinofili ve sistemik semptomlar (DRESS sendromu), Akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP)
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Yaygın	Serum kreatinin ve serum üre konsantrasyonlarının artışına bağlı olarak böbrek yetmezliği
Seyrek	İnterstisyel nefrit, akut böbrek yetmezliği
Bilinmiyor	Akut tübüler nekroz
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Yaygın	Flebit, üst vücut ve yüz kızarıklığı.
Seyrek	İlaç ateşi, titreme, göğüs ve sırt kaslarının ağrı ve kas spazmı

Seçili advers reaksiyonların tanımı:

Geri-dönüşümlü nötropeni genellikle intravenöz tedavi başlangıcından bir hafta sonra veya toplam doz 25 g'dan fazla olduğunda başlar.

Hızlı infüzyon sonrasında veya kısa bir sürede, hırıltı dahil olmak üzere anafilaktik / anafilaktoid reaksiyonlar oluşabilir. Reaksiyonlar, uygulama durdurulduğunda, genellikle 20 dakika ila 2 saat arasında kesilir. Vankomisin yavaşça infüze edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). Kas içi enjeksiyondan sonra nekroz oluşabilir.

Olası işitme kaybı başlangıcından önce meydana gelen tinnitus (kulak çınlaması), tedaviyi bırakma gerekliliğinin bir göstergesi olarak görülmelidir.

Ototoksisite özellikle yüksek doz verilen veya aminoglikozidler gibi diğer ototoksik tıbbi ürünlerle birlikte kombine tedavi kullanan hastalarda veya öncesinde böbrek fonksiyonunda azalma veya işitme kaybı var olan hastalarda bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Güvenlik profili çoğunlukla çocuk ve yetişkin hastalarda benzerlik göstermektedir.

Nefrotoksisite, çocuklarda, genellikle aminoglikozidler gibi diğer nefrotoksik ajanlarla birlikte kullanımı ile ilişkili olarak tarif edilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Glomerüler filtrasyon devamını sağlayan destekleyici bakım önerilmektedir. Vankomisin hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz ile çok az miktarda kandan uzaklaştırılır. Amberlite resin XAD-4 ile hemoperfüzyonun kısıtlı yararı olduğu bildirilmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Glikopeptid antibakteriyeller

ATC kodu: J01XA01

Etki mekanizması:

Vankomisin, duyarlı bakterilerde, hücre duvarının prekürsör birimi D-Alanil-D-alanin terminaline yüksek afinite ile bağlanarak hücre duvarı sentezini inhibe eden trisiklik glikopeptid antibiyotiktir.

Bu ilaç bölünen mikroorganizmalar için yavaş bakterisidal etkilidir. Ayrıca, RNA sentezini ve bakteriyel hücre duvarının geçirgenliğini bozar.

Farmakokinetik / Farmakodinamik İlişki:

Vankomisin, konsantrasyona bağlı aktivite gösterir, efikasite için, eğri altında kalan alanın (EAA) hedef organizmanın minimum inhibitör konsantrasyonuna bölünmesi temel parametredir. *In vitro*, hayvan ve sınırlı insan çalışmalarından elde edilen verilere göre vankomisin ile klinik etkinliğe ulaşmada FK/FD hedefi, EAA/MİK (AUC/MIC) oranı 400 olarak belirlenmiştir. MIC $\geq$ 1,0 mg/l olduğunda bu hedef değeri elde edebilmek için yüksek doz ve yüksek serum konsantrasyonları (15 – 20 mg/L) gerekir.

Direnç Mekanizması:

Enterokoklarda glikopeptidlere kazanılmış direnç oluşması çok yaygındır ve D-alanil-D-alanin hedefini vankomisine zayıf bağlanan D-alanil-D-laktat ya da D-alanil-D-serin'e modifiye eden çeşitli van genlerinin kazanılmasına dayanır. Bazı ülkelerde özellikle enterokoklarda direnç

vakalarında artış gözlenmiştir, bilhassa çoklu direnç gösteren *Enterococcus faecium* suşları endişe vericidir.

Van genleri, hücre duvarı yapısında genellikle çoklu değişimle sonuçlanan orta duyarlı *Staphylococcus aureus*'ta nadiren bulunmaktadır. Ayrıca, vankomisine duyarlılığı azalmış metisiline dirençli *Staphylococcus* suşları (MRSA) rapor edilmiştir. *Staphylococcus*'ta azalmış duyarlılık ve direnç tam olarak anlaşılamamıştır. Bir dizi genetik unsur ve çoklu mutasyonlar gereklidir.

Farklı sınıflardaki antibiyotiklerle arasında bir çapraz kontaminasyon söz konusu değildir. Teikoplanine gibi diğer glikopeptid antibiyotiklerle çapraz direnç görülebilmektedir. Tedavi süresince ikincil direnç gelişimi nadirdir.

Sinerjizm:

Vankomisinin aminoglikozid antibiyotiklerle kombinasyonu, *Staphylococcus aureus*'un birçok suşuna, enterokokal olmayan grup D-streptokoklara, enterokok ve viridans grup streptokoklara karşı sinerjistik etkiye sahiptir.

Vankomisinin sefalosporin ile kombinasyonu bazı oksalisin dirençli *Staphylococcus epidermidis* suşlarına ve vankomisinin rifampisin ile kombinasyonu *Staphylococcus epidermidis* suşları ve kısmen bazı *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı sinerjistik etki gösterir. Sefalosporin ile vankomisinin kombinasyonunda ayrıca bazı *Staphylococcus epidermidis* suşlarına ve rifampisin ile kombinasyonunda bazı *Staphylococcus* suşlarına karşı antagonist etki görülebilir, sinejizm testinin yapılması faydalıdır.

Sebeplenen organizmaların izole edilmesi, tanımlanması ve vankomisine duyarlılığının belirlenmesi için bakteriyel kültür örnekleri alınmalıdır.

Duyarlılık testi veri kesim noktaları:

Vankomisin stafilokok, streptokok, enterokok, pnömokok ve clostridyalar gibi gram pozitif bakterilere karşı etkili bir ajandır. Gram negatif bakteriler dirençlidir.

Kazanılan direncin prevelansı coğrafik olarak değişkenlik gösterebilir ve özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde, seçilmiş türler için zaman ve dirençle ilgili lokal bilgi talep edilebilir. Gerektiğinde, direncin lokal prevelansının, en azından bazı enfeksiyon türleri için sorgulanabilir olduğu durumda uzman tavsiyesi alınmalıdır. Bu bilgiler yalnızca duyarlı mikroorganizmaların vankomisine duyarlı olup olmadığı konusunda yaklaşık olarak yol göstericidir.

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komisyonuna (EUCAST) göre hesaplanmış, minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) kesim noktaları aşağıdaki gibidir:

	Duyarlı	Dirençli
--	---------	----------

<u>Staphylococcus aureus</u> ¹	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<u>Koagülaz-negatif stafilokoklar</u> ¹	≤4 mg/L	>4 mg/L
<u>Enterococcus spp.</u>	≤4 mg/L	>4 mg/L
<u>Streptococcus grup A, B, C ve G</u>	≤2 mg/L	>2 mg/L
<u>Streptococcus pneumoniae</u>	≤2 mg/L	>2 mg/L
<u>Gram pozitif anaeroblar</u>	≤2 mg/L	>2 mg/L

¹ S.aureus için 2 mg/ml olan MIC değeri vahşi tür dağılımı için sınırdadır ve bozulmuş klinik yanıt görülebilir.

Yaygın duyarlı türler
Gram pozitif <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Metisilin-dirençli Staphylococcus aureus</i> <i>Koagülaz-negatif Staphylococci</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i> Anaerobic türler: <i>Clostridium innocuum</i> hariç <i>Clostridium spp.</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp</i>
Kazanılmış direncin problem olabileceği türler
<i>Enterococcus faecium</i>
Doğal dirençliler
Tüm gram negatif bakteriler
Gram pozitif aerobik türler <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , <i>Heterofermentative Lactobacillus</i> , <i>Leuconostoc spp</i> <i>Pediococcus spp.</i> Anaerobic türler <i>Clostridium innocuum</i>

Vankomisine karşı direncin ciddiyeti hastaneden hastaneye değişmektedir ve lokal mikrobiyoloji laboratuvarı ilgili lokal bilgiler için iletişim halinde olmalıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim

Vankomisin sistemik enfeksiyonların tedavisi için intravenöz olarak uygulanır.

Normal renal fonksiyonu olan hastalarda, 1 g vankomisinin (15 mg/kg) çoklu dozlarının 60 dakika boyunca intravenöz infüzyonu, infüzyon tamamlandıktan hemen, 2 saat ve 11 saat sonra sırasıyla yaklaşık 50-60 mg/L, 20-25 mg/L ve 5-10 mg/L oranında ortalama plazma konsantrasyonları oluşturur. Çoklu dozlardan sonra elde edilen plazma seviyeleri, tek bir dozdan sonra ulaşılanlara benzerdir.

Vankomisin genellikle oral uygulamadan sonra kanda emilmez. Ancak (psödomembranöz) kolitli hastalarda oral uygulamadan sonra emilim görülebilir. Bu durum, eşlik eden böbrek yetmezliği olan hastalarda vankomisin birikmesine yol açabilir.

Dağılım

Dağılım hacmi, yaklaşık 60 l/1,73 m² vücut yüzeyidir. Vankomisinin 10 mg/l ila 100 mg/l serum konsantrasyonlarında, ilacın plazma proteinlerine bağlanması, ultra-filtrasyon ile ölçüldüğünde yaklaşık %30-55'tir.

Vankomisin, plasenta boyunca hızla yayılır ve kordon kanına geçer. İltihaplı olmayan meninkslerde, vankomisin yalnızca düşük bir ölçüde kan-beyin bariyerini geçer.

Biyotransformasyon:

İlacın metabolizması çok azdır. Parenteral uygulamadan sonra böbrekler aracılığıyla glomerüler filtrasyon yoluyla mikrobiyolojik olarak etkin madde olarak neredeyse tamamen atılır (24 saat içinde yaklaşık %75-90).

Eliminasyon

Vankomisinin eliminasyon yarı ömrü normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda 4 – 6 saat ve çocuklarda 2,2 – 3 saattir. Plazma klerensi yaklaşık olarak 0,058 L/kg/sa ve renal klerensi yaklaşık 0,048 L/kg/sa'dır. İlk 24 saatte, uygulanan dozun yaklaşık olarak %80'i glomerüler filtrasyonla idrara geçer. Renal disfonksiyon vankomisinin atılımını geciktirir. Anefrik hastalarda, ortalama yarı ömür 7,5 gündür. Vankomisinin ototoksitesi nedeni ile plazma konsantrasyonlarının tedaviye destek olmak için izlenmesi gerektiği belirtilmiştir.

Safra ile atılımı çok azdır (dozun %5'inden az).

Vankomisin, hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz de efektif olarak elimine edilememesine rağmen vankomisinin klerensinin hemoperfüzyon ve hemofiltrasyon ile arttığı rapor edilmiştir.

Oral uygulamadan sonra, uygulanan dozun yalnızca bir fraksiyonu idrarda görülmüştür. Buna karşın, feçeste vankomisinin yüksek konsantrasyonları bulunmuştur. (2 g/gün dozda >300 mg/kg).

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum

Vankomisin konsantrasyonları genellikle artan doz ile birlikte artar. Çoklu doz uygulamaları sırasında plazma konsantrasyonları, tek doz uygulamasından sonrakilerle hemen hemen aynıdır.

Özel popülasyonlar:

Böbrek yetmezliği

Vankomisin birincil olarak glomerüler filtrasyon ile atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda terminasyon eliminasyon yarı ömrü uzar ve total vücut atılımı azalır. Bu nedenle, optimal doz bölüm 4.2 Pozoloji’de verilen tavsiyelere uygun olarak hesaplanmalıdır.

Karaciğer Yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Gebeler

Gebelerde terapötik serum konsantrasyonlarını elde etmek için yüksek dozlar gerekebilir. (Bkz. Bölüm 4.6)

Obez hastalar:

Obez hastalarda artmış dağılım hacmi nedeni ile vankomisin dağılımı, böbreklerde atılımı ve plazma proteinlerine bağlanması değişebilir. Bu alt popülasyonlarda yetişkin erkeklerde vankomisin serum konsantrasyonları beklenenden yüksek bulunmuştur (Bkz Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon:

Vankomisin PK (farmakokinetiği) erken doğan ve zamanında doğan neonatlarda bireyler arası geniş bir değişiklik göstermiştir. Neonatlarda, intravenöz uygulamadan sonra vankomisin dağılım hacmi yetişkin değerlerine benzer şekilde 0,38 ile 0,97 L/kg arasında değişirken, klirens 0,63 – 1,4 mL/kg/dk arasında değişir. Yarı ömrü 3,5 - 10 saat arasında değişmektedir ve klirensin neonatlarda daha düşük olması ile bağlantılı olarak, yetişkinlerden daha uzundur.

İnfanlar ve daha büyük çocuklarda dağılım hacmi 0,26 – 1,05 L/kg arasında değişirken, klirens 0,33 – 1,87 mL/kg/dk arasında değişir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinojenik potansiyeli değerlendirmek için hayvanlarda uzun süreli çalışmalar yapılmamıştır. Laboratuvar testlerinde vankomisin mutajenik bulunmamıştır. Tanımlayıcı bir fertilité çalışması yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Yardımcı madde bulunmamaktadır. Flakon sadece vankomisin hidroklorür içermektedir.

6.2. Geçimsizlik

Vankomisin solüsyonunun pH’sı düşüktür bu yüzden diğer bileşiklerle karıştırıldığında kimyasal ve fiziksel instabiliteye yol açar.

Kimyasal olarak deksametazon, sodyum fosfat, heparin, metisilin sodyum, fenobarbital sodyum, sodyum bikarbonat ile geçimsizdir.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

Hazırlandıktan sonra kullanımdaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi 2-8 °C'de 4 gündür.

Mikrobiyolojik yönden, ilaç hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanımdaki saklama süresi ve kullanmadan önceki durumlar kullanıcının sorumluluğundadır ve normal olarak hazırlanan solüsyon kontrol altında olmadıkça ve aseptik şartlarda valide edilmedikçe saklama süresi 2-8°C'de 24 saatten fazla değildir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Dış ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

500 mg: 1 flakonluk lastik tıpalı berrak Tip III (EP) cam flakon

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tek kullanımlıktır. Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve " Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23

Bağcılar / İSTANBUL

Tel: (212) 410 39 50

Faks: (212) 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI

210/62

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.02.2007

Ruhsat yenileme tarihi:-

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ