

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VANKOPOL® 500 mg I.V. infüzyonluk ve oral çözelti hazırlamak için liyofilize toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her flakon 500 mg vankomisin baza eşdeğer miktarda 525 mg liyofilize vankomisin hidroklorür (500.000 IU) içerir. 10 mL enjeksiyonluk su ile sulandırıldığında solüsyon 50 mg/mL vankomisin içerir.

Yardımcı madde(ler): Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon ve oral solüsyon için liyofilize toz içeren flakon
Flakon, beyaz veya beyaza yakın liyofilize madde içerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İntravenöz uygulama

VANKOPOL tüm yaş gruplarında aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1):

- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Kemik ve eklem enfeksiyonları
- Toplum kaynaklı pnömoni
- Ventilatörle ilişkili pnömoniler de dahil hastane kaynaklı pnömoniler
- İnfektif endokardit
- Akut bakteriyel menenjit
- Yukarıdakilerden herhangi biriyle ilişkili olarak ortaya çıkan veya bunlarla ilişkili olabileceği şüphelenilen bakteriyemi

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

Oral uygulama:

Tüm yaş gruplarında *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

İntraperitoneal uygulama:

VANKOPOL, tüm yaş gruplarında periton diyalizi ile ilişkili peritonitin tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımıyla ilgili resmi kılavuzlar göz önünde bulundurulmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

Uygun olduğunda diğer antibakteriyel ajanlarla kombinasyonları şeklinde kullanılabilir.

Intravenöz 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.

İnfanlar ve 1 ay ile 12 yaş arasındaki çocuklarda:

Önerilen doz vücut ağırlığına göre 6 saatte bir 10 – 15 mg/kg şeklindedir (bkz. Bölüm 4.4).

Term yenidoğanlarda (doğumdan 27 gün sonrasına kadar olan dönem) ve preterm yenidoğanlarda (doğum tarihinden beklenen doğum tarihi +27 güne kadar olan dönem):

Yenidoğanlar için dozaj rejiminin oluşturulması için, yenidoğanların yönetiminde deneyimli bir hekimin tavsiyesi alınmalıdır. Yenidoğanda vankomisin dozlamasının olası bir yolu, aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.4):

PMY	Doz	Uygulama sıklığı
<29 hafta	15 mg/kg	24 saat
29-35 hafta	15 mg/kg	12 saat
>35 hafta	15 mg/kg	8 saat

PMY: Post-menstrüel yaş [son adet tarihinin başlangıç günü ile doğum arasındaki dönem (gestasyonel yaş) artı doğumdan sonra geçen dönem (post-natal yaş)]

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 -Nekroz yoksa -Nekroz durumunda	7 ila 14 gün 4 ila 6 hafta*
Kemik ve eklem enfeksiyonları	4 ila 6 hafta**
Toplum kökenli pnömoni	7 ila 14 gün
Hastane kaynaklı pnömoni, ventilatörle ilişkili pnömoni de dahil	7 ila 14 gün
İnfektif endokardit	4 ila 6 hafta***
Akut bakteriyel menenjit	10 ile 21 gün

* 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 düşünülmelidir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Geriyatrik popülasyon

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

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan erişkin ve pediatrik hastalarda, başlangıç dozunun ardından planlı bir doz rejiminden ziyade serum vankomisin düzeyleri göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle ağır 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 (bkz. Bölüm 4.4).

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 hızına (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. Ağır böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi 20 mL/dk altında) veya renal replasman tedavisi altındaki 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 (bkz. Bölüm 4.4). 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 hızına(eGFR) bağlı olmalıdır.

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

$$eGFR(mL/dk/1,73m^2)=(yükseklik\ cm \times 36,2) / \text{serum kreatinin } \mu\text{mol/L}$$

1 yaş altı bebekler ve yenidoğanlar 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/1,73m²)	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 diyalizi		
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.

Gebelik:

Gebe kadınlarda terapötik serum konsantrasyonları elde etmek için önemli ölçüde artan dozlar gerekebilir. (bkz. Bölüm 4.6).

Obez hastalar:

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

İntraperitoneal uygulama

Periton diyalizi ile ilişkili peritonit

Yetişkinler

Aralıklı tedavi: Önerilen doz, uzun bekleme süresinde her 5-7 günde bir 15-30 mg/kg'dır.

Sürekli infüzyon: 30 mg/kg yükleme dozunu takiben, tüm değişim işlemlerinde solüsyon torbası başına 1,5 mg/kg dozunda idame.

Pediyatrik Popülasyon

Aralıklı tedavi: Uzun bekleme süresinde 30 mg/kg'lık başlangıç dozunu takiben, uzun bekleme süresi esnasında her 3-5 günde bir 15 mg/kg'dır. [İkinci doz başlangıç dozundan sonraki 2.-4. günde zamana dayalı olarak ulaşılan kan seviyesine göre belirlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4)].

Sürekli infüzyon: Litre diyalizat başına 1000 mg/L yükleme dozunu takiben tüm değişim işlemlerinde 25 mg/L (3-6 saatlik yükleme dozundan sonra).

Otomatize periton diyalizi (APD) yapılan hastalar için ilave dozlara ihtiyaç olabilir. Bunun nedeni, vankomisin intraperitoneal olarak aralıklı olarak verildiğinde, APD'deki hızlı değişimlerin terapötik seviyelere ulaşmasında yeterli zamanı sağlayamamasıdır.

Oral Uygulama

12 yaş ve üzeri hastalarda

Clostridium difficile enfeksiyonu tedavisi (CDI):

Önerilen vankomisin dozu, ciddi olmayan ilk CDI atağı için 10 gün boyunca her 6 saatte 125 mg'dır. Ciddi 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 rekürrensleri olan hastalarda, CDI atağı durumunda vankomisin ile tedavi 10 gün boyunca günde dört kez 125 mg, bunu takiben ya dozu azaltarak, örneğin, günde 125 mg olana kadar kademeli olarak azaltılması veya puls rejimine göre, örneğin, en az 3 hafta boyunca her 2-3 günde bir 125-500 mg/gün olarak düşünülebilir.

Yenidoğanlar, infantlar 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 monitorizasyonu

Terapötik ilaç düzeyi monitorizasyonu 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 monitorize edilmelidir..

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

Oral uygulamadan sonra inflamatuvar bağırsak bozuklukları olan hastalarda vankomisin serum konsantrasyonları monitorize edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Vankomisin terapötik kan çukur (minimum) seviyeleri enfeksiyon bölgesine ve patojenin duyarlılığına bağlı olarak normalde 10-20 mg/L olmalıdır.

15-20 mg/L çukur değerleri genellikle klinik laboratuvarlar tarafından MIC (minimum inhibitör konsantrasyonu) ≥ 1 mg/L olan duyarlı-olarak 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 terapötik ilaç düzeyi monitorizasyonu sonuçlarına göre doz ayarlamasında kullanılabilir (bkz. Bölüm 5.1).

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 sulandırılmış 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 (enjeksiyonluk su ile rekonstitüe edilen ürün, %0,9 sodyum klorür çözeltisi veya %5 dekstroz çözeltisi ile seyreltildiğinde) uygulanmalıdır.

Sıvı alımı sınırlı olan hastalar, infüzyon ile 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.

Çözeltinin hazırlanmasına ilişkin bilgi için Bölüm 6.6'ya bakınız.

İntraperitoneal uygulama

İntraperitoneal antibiyotikler diyalizata steril teknikler kullanılarak eklenmelidir.

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. Ürünün uygulanmadan önce sulandırılması ve seyreltilmesine ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

4.3. Kontrendikasyonlar

VANKOPOL, vankomisine duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

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 olasıdır (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 (bkz. Bölüm 4.8). Daha önce işitme kaybı olan hastalarda vankomisin kullanımından kaçınılmalıdır. İşitme kaybından önce tinnitus meydana gelebilir. Diğer antibiyotiklerle yapılan çalışmalar tedavi kesilmesine rağmen sağırlığın ilerleyici olabileceğini

düşündürmektedir. Ototoksosite 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 makulopapüler 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, seyreltilmiş çözelti (2,5 ile 5 mg/mL) olarak yavaşça infüze edilmelidir. İnfüzyonu durdurmak genellikle bu reaksiyonların çabuk kesilmesi ile sonuçlanır.

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

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SKAR'lar):

Vankomisin tedavisi ile ilişkili olarak, Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç reaksiyonu (DRESS) ve hayatı tehdit edici veya ölümcül olabilen akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil olmak üzere ciddi kutanöz advers reaksiyonlar (SKAR'lar), rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların çoğu, vankomisin tedavisine başladıktan sonraki birkaç gün ile sekiz haftaya kadar ortaya çıkmıştır.

Reçeteleme sırasında hastalara oluşabilecek semptomlar bildirilmeli ve hastalar cilt reaksiyonları açısından 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.

Sürekli ayaktan periton diyalizi esnasında intraperitoneal vankomisin uygulaması kimyasal peritonit sendromu ile ilişkili bulunmuştur.

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:

Vankomisin, endoftalmit profilaksisi dahil intrakameral veya intravitreal kullanım için onaylı değildir.

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

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon için geçerli intravenöz dozaj önerileri, özellikle 12 yaş altı çok sayıda çocukta subterapötik 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 yenidoğanlar 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 vankomisinin serum düzeyleri ve renal fonksiyonun sık takibi gerekmektedir.

Rezidüel böbrek fonksiyonu olan çocuklarda periton diyalizi ile ilişkili peritonitin (PDP) intraperitoneal tedavisinde aralıklı tedavi, yalnızca vankomisinin serum seviyeleri zamanında monitörize edilebiliyorsa, endikedir.

Yaşlılarda kullanımı:

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

Anestezi ajanları ile ilaç etkileşimleri:

Anestezi ajanlarıyla indüklenmiş miyokardiyal depresyon vankomisin tarafından artırılabilir. Anestezi sırasında, dozlar iyice seyreltilmeli ve yakın kardiyak monitorizasyonla 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 olabilme ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Anti-diyareik ilaçlar verilmemelidir.

Süperenfeksiyonlar:

Vankomisin uzun süreli kullanımı, duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalması ile sonuçlanabilir. Hastanın dikkatle gözlemlenmesi şarttır. Tedavi süresince süperenfeksiyon görülürse gerekli 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 veya *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. Vankomisin 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 bir aminoglikozid veya diğer 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 olasılığını artırır. Bu nedenle vankomisinin oral kullanımında dikkatli olunması tavsiye edilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Vankomisinin ve anestezi ajanlarla eş zamanlı uygulanması, eritem, histamin benzeri flushing ve anaflaktoid reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Anestezi ajanlarla eş zamanlı kullanımda infüzyon ilişkili olayların sıklığının arttığına dair bildirimler mevcuttur. İnfüzyon ile ilişkili olaylar, vankomisinin anestezi indüksiyondan 60 dakika önce infüzyonu ile minimize edilebilir. Anestezi ile eş zamanlı uygulandığında vankomisin dozları 5 mg/mL veya daha azına seyreltilmelidir ve vankomisin yakın kardiyak izlemle yavaşça uygulanmalıdır. Pozisyon değişiklikleri infüzyon tamamlanıp, postural düzenlemeye izin verinceye kadar ertelenmelidir.

Eş zamanlı ya da ardışık olarak amfoterisin B, aminoglikozidler, basitrasin, polimiksin B, kolistin, viomisin, sisplatin, kıvrım diüretikleri (furosemid, etakrinik asit vb), ve NSAİİ gibi sistemik ya da topikal diğer potansiyel ototoksik veya nefrotoksik ilaçların kullanımı vankomisin toksisitesini artırabilir ve eğer bu ilaçların verilmesi gerekli ise, dikkatli ve uygun bir izlem ile kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

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

Kas gevşeticiler

Vankomisin ameliyat sırasında veya ameliyattan hemen sonra uygulanırsa, eş zamanlı kullanılan kas gevşeticilerin (süksinilkolin gibi) etkisi (nöromusküler blokaj) artabilir ve uzayabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

VANKOPOL'ün çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

VANKOPOL'ün 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.

Vankomisin plasentaya nüfuz eder ve embriyonal ve yenidoğanda potansiyel ototoksisite ve nefrotoksisite riski göz ardı edilemez. Bu nedenle vankomisin gebelikte, ancak açıkça ihtiyaç duyulduğunda ve dikkatli bir risk/fayda değerlendirmesi sonrasında verilmelidir.

Teratolojik çalışmalarda vankomisin dozu sıçanlarda insan dozunun 5 katı ve tavşanlarda insan dozunun 3 katı olarak uygulanmıştır 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 tipi 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.

Laktasyon dönemi

Vankomisin insan sütüne geçtiğinden emzirme döneminde ancak açıkça gerekli olduğu takdirde kullanılmalıdır.

Bebekteki potansiyel advers reaksiyonlar (ishal ile birlikte bağırsak florasındaki bozukluklar, maya benzeri mantar kolonizasyonu ve muhtemelen duyarlılık) nedeniyle emziren annelere vankomisin dikkatli bir şekilde verilmelidir.

Bu ilacın önemi emziren anne için göz önünde bulundurularak gerektiğinde emzirmenin durdurulması kararı dikkate alınmalıdır.

Emzirilen bir infantın gastro-intestinal kanaldan çok fazla vankomisin alması olası değildir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine etkisi ile ilgili yeterli veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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 ihmal edilebilir düzeydedir. 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) rapor edilmiştir (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 ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem organ sınıfı	
Sıklık	Advers Reaksiyon
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Seyrek	Geri dönüşümlü nötropeni, agranülozitoz, eozinofili, trombositopeni, pansitopeni.
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Seyrek	Anaflaktik reaksiyonlar, hipersensitivite reaksiyonları
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Yaygın olmayan	Geçici ya da kalıcı işitme kaybı
Seyrek	Tinnitus, baş dönmesi, vertigo
Kardiyak hastalıklar	
Çok seyrek	Kardiyak arrest
Vasküler hastalıklar	
Yaygın	Kan basıncında düşme
Seyrek	Vaskülit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Yaygın	Dispne, stridor
Gastrointestinal bozukluklar	
Seyrek	Bulantı
Çok seyrek	Psödomembranöz enterokolit
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, lineer IgA büllöz dermatit, toksik epidermal nekroliz (TEN)
Bilinmiyor	Eozinofili ve sistemik semptomlar (DRESS sendromu), akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP)
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Yaygın	Böbrek yetmezliği, 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 ağrısı ve kas spazmı

Seçili advers reaksiyonların tanımı:

Geri-dönüşümlü nötropeni genellikle intravenöz tedavi başlangıcından bir hafta veya daha 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, 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 rapor edilmiştir.

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 filtrasyonun devamlılığını sağlayarak destekleyici bakım önerilir. Vankomisin hemodiyaliz ve periton diyaliz ile kandan zayıf bir şekilde uzaklaştırılır. Amberlite reçinesi XAD-4 ile hemoperfüzyonun sınırlı fayda sağladığı bildirilmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:

Sistemik kullanım için antibakteriyeller, glikopeptid antibakteriyeller, ATC kodu: J01 XA01 (İntravenöz kullanım için)

İshal önleyiciler, bağırsak anti-inflamatuvar/anti-enfektif ajanlar, antibiyotikler, ATC kodu: A07 AA09 oral kullanım için.

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, konsantrasyondan bağımsız aktivite gösterir, etkililik için, eğri altında kalan alanın (EAA) hedef organizmanın minimum inhibitör konsantrasyonuna (MIC) bölünmesi temel parametredir. *In vitro* kaynaklı, 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 mg/L olduğunda bu hedef değeri elde edebilmek için yüksek dozlama ve yüksek serum konsantrasyonları (15 – 20 mg/L) gerekir (bkz. Bölüm 4.2).

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.

Vankomisin ile farklı sınıflardaki antibiyotikler arasında çapraz bir direnç söz konusu değildir. Teikoplanin 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 ripampisin 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 aureus* suşlarına karşı antagonist etki görülebilir, sinerjizm testinin yapılması faydalıdır.

Sebeup olan organizmaların izole edilmesi, tanımlanması ve vankomisine duyarlılığının belirlenmesi için bakteri kültürü örnekleri alınmalıdır.

Duyarlılık testi veri kesim noktaları:

Vankomisin stafilokok, streptokok, enterokok, pnömokok ve clostridialar 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 yalnızca yaklaşık olarak yol göstericidir.

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi'ne (EUCAST) göre hesaplanmış, minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) kesim noktaları aşağıdaki gibidir:

	Duyarlı	Dirençli
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<u>Koagülaz-negatif stafilokoklar</u> ¹	≤4 mg/L	>4 mg/L
<i>Enterococcus spp.</i>	≤4 mg/L	>4 mg/L
<u>Streptococcus grup A, B, C ve G</u>	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤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> Metisilin-dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> Koagülaz-negatif <i>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.

Eğer vankomisin periton diyalizi sırasında intraperitoneal olarak uygulanırsa, ilk 6 saatte sistemik dolaşıma yaklaşık %30-65'i ulaşır. 30 mg/kg vankomisinin intraperitoneal uygulaması sonrasında yaklaşık 10 mg/l serum seviyelerine ulaşılır.

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 monitörize edilmesi 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 kısmı idrarda görülmüştür. Buna karşın, feçeste vankomisinin yüksek konsantrasyonları bulunmuştur (2 g/gün dozda >3100 mg/kg).

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler:

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).

Aşırı kilolu hastalar:

Aşırı kilolu hastalarda artmış dağılım hacmi nedeni ile vankomisin dağılımı, böbreklerde atılımı ve plazma proteinlerine bağlanması değişebilir. Bu alt popülasyonlarda vankomisin serum konsantrasyonları erkek sağlıklı erişkinlerde beklenenden daha yüksek bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon:

Vankomisin PK (farmakokinetiği) erken doğan ve zamanında doğan yenidoğanlarda bireyler arası geniş bir değişiklik göstermiştir. Yenidoğanlarda, intravenöz uygulamadan sonra vankomisin atılımının 0,63 – 1,4 mL/kg/dk arasında değiştiği görülürken dağılım hacminin yetişkin değerlerine benzer şekilde 0,38 ile 0,97 L/kg arasında değiştiği görülmüştür. Yarı ömrü 3,5 - 10 saat arasında değişmektedir ve klerensin yenidoğanlarda daha düşük olması ile bağlantılı olarak, yetişkinlerden daha uzundur.

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Vankomisin ile üreme çalışmaları yapılmadığından üreme üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Dişi sıçanlarda konvansiyonel bir teratoloji çalışması yapılmıştır. Herhangi bir teratojenik etki ortaya çıkmamıştır. Dişi tavşanlarda yapılan benzer bir çalışmada da teratojenik bir etkiye rastlanmamıştır. Bu türlerde toksisitenin hedef organı böbrek olmuştur.

Vankomisin, spesifik olmayan DNA hasarının, spontan mutasyonların, kromozomal hasarın ve kromozom kaybının taranmasını içeren mutajenik potansiyeli belirlemek için in vitro ve in vivo bir dizi standart çalışmada incelenmiştir. Genotoksik etki ortaya çıkmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Yoktur. Flakon sadece vankomisin hidroklorür içermektedir.

6.2. Geçimsizlikler

Vankomisin solüsyonunun pH'sı düşüktür bu yüzden diğer bileşiklerle karıştırıldığında kimyasal ve fiziksel instabiliteye yol açar. Alkali çözeltilerle karıştırmaktan kaçınılmalıdır. Bu nedenle solüsyon kullanılmadan önce çökeltme ve renk bozulması açısından görsel olarak kontrol edilmelidir.

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da bahsedilenler dışındaki diğer infüzyon çözeltileriyle karıştırılmamalıdır.

Aşağıdaki intravenöz çözeltilerle uygulandığında VANKOPOL'un geçimli olduğu gösterilmiştir:

- % 0,9 sodyum klorür çözeltisi
- % 5 dekstroze çözeltisi

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Her bir flakon tek kullanımlıktır. Kullanılmayan herhangi bir tıbbi ürün veya atık malzeme, yerel gerekliliklere uygun olarak imha edilmelidir.

Rekonstitüe edilmiş çözelti:

İntravenöz kullanım için, sulandırılmış çözelti hazırlandıktan hemen sonra seyreltilmelidir.

Oral uygulama için su ile seyreltildikten sonra veya intravenöz uygulama için hazırlandıktan sonra (enjeksiyonluk su ile rekonstitüe edilen ürün, %0,9 sodyum klorür çözeltisi veya %5 dekstroze çözeltisi ile seyreltildiğinde) kullanımdaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi 25 °C’de 24 saat ve 2-8°C’de 4 gündür.

Mikrobiyolojik açıdan tıbbi ürün hemen kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış flakon 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Dış ambalajında saklayınız. Seyreltildikten sonraki kullanımına dair bilgiler “6.3 Raf ömrü” bölümünde verilmiştir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

VANKOPOL renksiz cam flakonlara doldurulur. Flakonlar bromobutil kauçuk tıpa ve plastik başlıklı alüminyum kapakla kapatılır.

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

Solüsyonun hazırlanması

0,5 g içeren flakonlar için 10 mL Enjeksiyonluk Su EP ya da 1 g içeren flakonlar için ise 20 mL Enjeksiyonluk Su EP ekleyin. Bu şekilde sulandırılan şişeler 50 mg/mL’lik bir çözelti verecektir. SEYRELTEME İÇİN DAHA FAZLA BİLGİ GEREKLİDİR. Takip eden açıklamaları lütfen okuyunuz.

Aralıklı infüzyon

Tercih edilen uygulama yöntemi aralıklı infüzyondur. 500 mg vankomisin içeren yeni hazırlanmış solüsyon, en az 100 mL dilüe edici ile seyreltilmelidir. Sodyum Klorür İntravenöz İnfüzyon BP veya %5 dekstroze intravenöz infüzyon uygun dilüe edicilerdir. 1 g vankomisin içeren yeni hazırlanmış solüsyon, en az 200 mL dilüe edici ile seyreltilmelidir. Uygulanacak olan dozlar en az 60 dakikadan fazla olmayacak şekilde intravenöz olarak uygulanmalıdır. Daha kısa zaman periyodunda veya daha yüksek konsantrasyonlarda uygulanırsa, tromboflebite ek olarak belirgin tansiyon düşmesine neden olma olasılığı vardır. Hızlı infüzyon ayrıca kızarıklık, boyun ve omuzlar üstünde geçici döküntülere de neden olur.

Sürekli infüzyon

Sürekli infüzyon yalnız aralıklı infüzyon mümkün olmadığında kullanılmalıdır: 24 saatlik bir süre

boyunca intravenöz yoluyla yavaş bir şekilde uygulanma yapılarak istenilen dozu elde etmek için yeterli miktardaki Sodyum Klorür İntravenöz İnfüzyon BP veya % 5 dekstroz intravenöz infüzyon sudaki glikoza 1000 mg veya 2000 mg vankomisin eklenebilir.

Oral kullanım

Parantral uygulama için olan flakonların içeriği kullanılabilir.

Oral kullanımda tadı düzeltmek için çözeltiye yaygın kullanılan tatlandırıcı şuruplar eklenebilir.

Tek kullanımlıktır. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş

Vakıflar OSB Mahallesi, Sanayi Caddesi No:22/1

Ergene/TEKİRDAĞ

Tel: 0282 675 14 04

8. RUHSAT NUMARASI

2018/600

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.10.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ