

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:

- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Kemik ve eklem enfeksiyonları
- Toplum kaynaklı pnömoni
- Ventilatör 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 (CDI) kullanılabilir (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

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.

İnfantlar ve 1 ay ile 12 yaş arasındaki çocuklarda:

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

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 dozlamının 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>	7 ila 14 gün
<u>-Nekroz durumunda</u>	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***

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

** Protetik 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

Geriatrik 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 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 yüklenme 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.

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

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

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/1,73m²)	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 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.

Gebelik:

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, örneğin 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

VANKOPOL, 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 anaflaktik 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, güvenilirlik 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 (Bkz.Bölüm 4.8) 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 dakikadan fazla, aşırı hipotansiyona (şok ve nadiren kardiyak arrest dahil), histamin benzeri cevap ve makulopapular veya eritamatöz döküntü ('red man (kırmızı adam) sendromu' ya da 'red neck sendromu') ile ilişkili olabilir. Hızlı infüzyon 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, 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 sonraki 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 intraventriklar 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:

Vankomisin, endoftalmi profilaksisi dahil intrakameral veya intravitreal kullanım için onaylanmamıştır.

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 nerileri, 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 vankomisin ve anestezi ajanların eş zamanlı kullanımı eritem ve histamin benzeri flushing ile ilişkilendirilmiştir. Benzer olarak, aminoglikozid antibiyotikler, NSAİİ'ler (rn. 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.

Yaşlılarda kullanımı:

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

Anestezi ajanlar ile ilaç etkileşimleri:

Anestezi ajanlarla indüklenmiş miyokardiyal depresyon vankomisin tarafından artırılabilir. Anestezi sırasında, dozlar iyice seyreltilmeli ve sıklı kardiyak izleme 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* enterokoliti kanıtlanmalıdır.

Potansiyel sistemik absorpsiyon:

İntestinal mukozanın inflamatuvar hastalıkları ve ya *Clostridium difficile* ile indüklenen psödomembranöz kolit olan hastalarda absorpsiyon 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:

Alta yatan 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 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, eritem, histamin benzeri flushing ve anaflaktoid 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 izleme 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), piperasilin/tazobaktam 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 kullanılmalı ve uygun bir şekilde izlenmelidir.

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)

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.

Sıçanlarda insan dozunun 5 katı ve tavşanlarda insan dozunun 3 katı ile teratoloji çalışmaları yapılmış ve fetüsün vankomisinden kaynaklanan zarar gördüğüne ilişkin kanıt bulunamamıştır. Kontrollü klinik bir çalışmada, vankomisin hidroklorürün bebekler üzerindeki potansiyel ototoksik ve nefrotoksik etkileri, intravenöz ilaç kullanımını zorlaştıran ciddi stafilokok enfeksiyonları için gebe kadınlara uygulandığında değerlendirilmiştir. Vankomisin hidroklorür kordon kanında bulunmuştur. Vankomisine atfedilebilen bir sensörinöral işitme kaybı veya

nefrotoksisite kaydedilmemiştir. Annesi üçüncü trimesterde vankomisin almış bir infantta iletim tipi işitme kaybı deneyimlenmiş 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.

VANKOPOL 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 olası değildir.

Üreme yeteneği / Fertilité

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 RNS (“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) 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 ($\geq 1/100$ ila $< 1/100$); 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, agranülositoz, eozinofili, trombositopeni, pansitopeni.
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Seyrek	Anaflaktik reaksiyonlar, hipersensitivite reaksiyonları
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Yaygın olmayan	Geçici ya da geçici olmayan işitme kaybı
Seyrek	Kulak çınlaması, 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	Başlıca 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 veya daha sonra veya toplam doz 25 g'dan fazla olduğunda başlar.

Hızlı infüzyon sırasında veya hemen ardından, hırıltı dahil olmak üzere anafilaktik / anafilaktoid reaksiyonlar oluşabilir. Reaksiyonlar, uygulama durdurulduğunda, genellikle 20 dakika ila 2 saat arasında azalır. 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 ve 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 (İntravenöz 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, 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. $MIC \geq 1$ mg/L olduğunda bu hedef değeri elde edebilmek için üst dozlama aralığı ve yüksek çukur 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 veya vankomisine direnç tam olarak anlaşılammıştır. 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 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 aureus* suşlarına karşı antagonist etki görülebilir, sinerjizm testinin yapılması faydalıdır.

Sebepler olan 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 mikroorganizmaların vankomisine duyarlı olup olmadığı konusunda yalnızca yaklaşık olarak yol göstericidir.

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

	Duyarlı	Dirençli
<u><i>Staphylococcus aureus</i></u> ¹	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<u>Koagülaz-negatif stafilokoklar</u> ¹	≤4 mg/L	>4 mg/L
<u><i>Enterococcus spp.</i></u>	≤4 mg/L	>4 mg/L
<u>Streptococcus grup A, B, C ve G</u>	≤2 mg/L	>2 mg/L
<u><i>Streptococcus pneumoniae</i></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> 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 aerobic türler***Erysipelothrix rhusiopathiae,**Heterofermentative Lactobacillus,**Leuconostoc spp.**Pediococcus spp.***Anaerobic türler***Clostridium innocuum*

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'dir. 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. Vankomisin ototoksitesisi nedeni ile plazma konsantrasyonlarının tedaviye destek olmak için izlenmesi gerektiği belirtilmiştir. Safraya atılımı çok azdır (dozun %5'inden az).

Vankomisin, hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz de efektif olarak elimine edilememesine rağmen vankomisin klerensinin hemoperfüzyon ve hemofiltrasyon ile arttığı rapor edilmiştir. Oral uygulamadan sonra, uygulanan dozun yalnızca bir fraksiyonu idrarda görülmüştür. Buna karşın, feçeste vankomisin yüksek konsantrasyonları bulunmuştur (2 g/gün dozda >3100 mg/kg).

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

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

Özel popülasyonlar:

Böbrek yetmezliği:

Vankomisin birincil olarak glomerüler filtrasyon ile atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda terminal 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 vankomisin farmakokinetiği değişmez.

Gebeler:

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

Obez hastalar:

Vankomisin dağılımı, obez hastalarda dağılım hacmindeki, renal klerensteki artışlar ve plazma protein bağlanmasındaki olası değişiklikler nedeniyle değişebilir. Bu alt popülasyonlarda vankomisin serum konsantrasyonları erkek sağlıklı erişkenlerde beklenenden daha 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 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 neonatlarda daha düşük olması ile bağlantılı olarak, yetişkinlerden daha uzundur.

İnfantla 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 güvenilirlik verileri

Karsinojenik potansiyeli değerlendirmek için hayvanlarda uzun süreli çalışmalar yapılmamasına rağmen, standart laboratuvar testlerinde vankomisin mutajenik potansiyeli bulunmamıştır. Tanımlayıcı bir fertilité çalışması yapılmamıştır.

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.

Vankomisin ve beta-laktam antibiyotik çözeltilerinin karışımlarının fiziksel olarak geçimsiz olduğu görülmüştür. Vankomisin konsantrasyonu arttıkça çökme ihtimali artar. Bu antibiyotiklerin uygulanma aralığında intravenöz setlerinin yeterince temizlenmesi önerilir. Ayrıca vankomisin çözeltilerinin 5 mg/mL ya da daha azına seyreltilmesi önerilmektedir.

İntravitreal enjeksiyon, vankomisin için onaylanmış bir uygulama yolu olmamasına rağmen, farklı şırıngalar ve iğneler kullanılarak endoftalmi için intravitreal vankomisin ve seftazidim enjeksiyonundan sonra çökme bildirilmiştir. Çökeltiler kademeli olarak, iki ay boyunca vitröz boşluğun tam olarak temizlenmesi ve görme keskinliğinin iyileştirilmesiyle çözülmüştür.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Uygulamadan önce, parenteral ilaç ürünleri, çözelti veya kap izin verdiği her durumda partiküler madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir.

Rekonstitüsyon süresince ürün tamamen çözününceye kadar çalkalayınız/döndürünüz.

Ayrıca enjeksiyonluk su ile sulandırılan ürün, % 0,9 sodyum klorür ve % 5 dekstroz çözeltileri ile seyreltildiğinde 25 °C'de 24 saat ve 2-8 °C'de 96 saat fiziksel ve kimyasal olarak stabildir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış flakon 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Dış ambalajında saklayınız.

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. SEYRELTMENİN İÇİN DAHA FAZLA BİLGİ GEREKLİDİR. Takip eden açıklamaları lütfen okuyunuz.

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 dekstroz 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 dakikalık bir süre boyunca intravenöz infüzyon yoluyla 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 olabilir.

Devamlı 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 kullanımlıdır. 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

Faks: 0282 675 14 05

e-mail: info@polifarma.com.tr

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