

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VANKOCENT 1000 mg IV İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Liyofilize Toz

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir flakon;

1000 mg vankomisine eşdeğer 1025,16 mg vankomisin hidroklorür içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için liyofilize toz içeren flakon

Beyaz ya da beyaza yakın liyofilize kek

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

##### İntravenöz uygulama

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

- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Kemik ve eklem enfeksiyonları
- Toplum kaynaklı pnömoni
- Ventilatör ilişkili pnömoniler de dahil hastane kaynaklı pnömoniler
- İnfektif endokardit
- 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 profilaksiste kullanılır.

##### Oral kullanım:

Tüm yaş gruplarında *Clostridium difficile* enfeksiyonlarında kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.4 ve Bölüm 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).

#### *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 (bkz. Bölüm 4.4):

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 -Nekroz yoksa -Nekroz durumunda	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 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 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 (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 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 (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 oranına (eGFR) bağlı olmalıdır.

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

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

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 <sup>2</sup> )	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 tedavi	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 (bkz. Bölüm 4.6).

### **Obez hastalar**

Obez hastalarda başlangıç dozu, obez olmayan hastalardaki gibi toplam vücut ağırlığına göre bireysel olarak 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 kademeli olarak azaltılması 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 (bkz. Bölüm 4.4).

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)  $\geq 1$  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 (bkz. Bölüm 5.1).

## **Uygulama şekli**

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

Çözeltinin hazırlanmasına ilişkin bilgi için Bölüm 6.6'ya bakınız.

### 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**

VANKOCENT, vankomisine veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı 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 mümkündür. (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 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 rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Daha önce işitme kaybı olan hastalarda vankomisin kullanımından kaçınılmalıdır. İşitme kaybından önce kulak çınlaması meydana gelebilir. Diğer antibiyotiklerle yapılan çalışmalar tedavi kesilmesine rağmen sağırlığın 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 eritamatöz 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, eritem, ürtiker ve kaşıntı) 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 izlenmelidir. Bu reaksiyonları düşündüren semptomlar ortaya çıkarsa vankomisin derhal kesilmeli ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir. Hastada vankomisin kullanımı nedeniyle bir SKAR gelişmişse, vankomisin tedavisine 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.

#### Parenteral uygulama ile ilişkili reaksiyonlar:

##### 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, vankomisin kan seviyelerinin düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.5).

##### Göz hastalıkları:

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

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

##### 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 absorpsiyon

İntestinal mukozanın inflamatuvar hastalıkları veya *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. 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 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 vankomisin oral kullanımında dikkatli olunması tavsiye edilir.

#### 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 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).

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Potansiyel ototoksik veya nefrotoksik olabilecek diğer ilaçlar

Vankomisinin diğer potansiyel olarak nörotoksik ve/veya nefrotoksik aktif maddelerle, özellikle gentamisin, amfoterisin B, streptomisin, neomisin, kanamisin, amikasin, tobramisin, viomisin, basitrasin, polimiksin B, kolistin, sisplatin ve piperasilin/tazobaktam ile eş zamanlı veya ardışık uygulanması vankomisinin nefrotoksisitesini ve/veya ototoksisitesini artırabilir dolayısıyla hastanın dikkatli bir şekilde izlenmesini gerektirir.

#### *Anestezikler*

Vankomisinin anestezi ajanlarıyla eş zamanlı kullanımı, eritema, histamin benzeri flushing ve anaflaktoid reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir.

İnfüzyon ile ilişkili olaylar, vankomisinin anestezi indüksiyondan 60 dakika önce infüzyonu ile minimize edilebilir.

#### *Kas gevşeticiler*

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



## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

VANKOCENT 'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Bu nedenle, VANKOCENT 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**

VANKOCENT'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.

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.

### **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 bulundurulup gerektiğinde emzirmenin durdurulması kararı dikkate alınmalıdır.

### **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 veya ihmal edilebilir düzeydedir.



#### 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 ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ;  $< 1/1000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

<b>Sistem organ sınıfı</b>	
<b>Sıklık</b>	<b>Advers Reaksiyon</b>
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	
Seyrek	Geri dönüşümlü nötropeni, agranülozitoz, eozinofili, trombositopeni, pansitopeni.
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>	
Seyrek	Anaflaktik reaksiyonlar, hipersensitivite reaksiyonları
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan	Geçici ya da geçici olmayan işitme kaybı
Seyrek	Vertigo, kulak çınlaması, baş dönmesi
<b>Kardiyak hastalıklar</b>	
Çok seyrek	Kardiyak arrest
<b>Vasküler Hastalıklar</b>	
Yaygın	Kan basıncında düşme
Seyrek	Vaskülit
<b>Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar</b>	
Yaygın	Dispne, stridor
<b>Gastrointestinal bozukluklar</b>	
Seyrek	Bulantı



Çok seyrek	Psödomembranöz enterekolit
Bilinmiyor	Kusma, ishal
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	
Yaygın	Vücutun 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)
<b>Böbrek ve idrar yolları hastalıklar</b>	
Yaygın	Serum kreatinin ve serum üre konsantrasyonlarının artışına bağlı olarak böbrek yetmezliği
Seyrek	İnterstisyel nefrit, akut böbrek yetmezliği
Bilinmiyor	Akut tübüler nekroz
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	
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 sonra veya toplam doz 25 g’dan fazla olduğunda başlar.

Hızlı infüzyon sırasında veya kısa bir süre sonra, 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 Bölüm 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 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 tanımlanmıştır.

#### 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımından kaynaklanan toksisite rapor edilmiştir. 2 yaşındaki bir çocuğa 500 mg IV uygulanması, ölümcül zehirlenmeyle sonuçlanmıştır. Bir yetişkine 10 gün boyunca toplam 56 g verilmesi böbrek yetmezliği ile sonuçlanmıştır. Bazı yüksek riskli durumlarda (örn. şiddetli böbrek yetmezliği durumunda), vankomisin yüksek serum seviyeleri oto- ve nefrotoksik etkiler ortaya çıkabilir.

*Doz aşımı durumunda alınacak önlemler:*

- Spesifik bir panzehir bilinmemektedir.
- Böbrek fonksiyonu korunurken semptomatik tedavi gereklidir.
- Vankomisin hemodiyaliz veya periton diyalizi ile kandan yeterince uzaklaştırılmaz.

Vankomisinin serum konsantrasyonlarını azaltmak için polisülfon reçineleri ile hemofiltrasyon veya hemoperfüzyon kullanılmıştır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Glikopeptid antibakteriyeller

ATC kodu: intravenöz kullanım için 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, konsantrasyondan bağımsız aktivite gösterir, efikasite için, eğri altında kalan alanın (AUC) hedef organizmanın minimum inhibitör konsantrasyonuna bölünmesi temel parametredir. İn 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. MİK  $\geq$  1,0 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 anlaşılammıştır. 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 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, sinejizm 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 prevalansı coğrafik olarak değişkenlik gösterebilir ve özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde, seçilmiş türler için zaman ve dirençle ilgili lokal bilgi talep edilebilir. Gerekteğinde, direncin lokal prevalansının, 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 konsantrasyon (MIC) kesim noktaları aşağıdaki gibidir:

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

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



<b>Yaygın duyarlı türler</b>
<b>Gram pozitif</b> <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>
<b>Anaerobik türler:</b> <i>Clostridium innocuum</i> hariç <i>Clostridium spp.</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp</i>
<b>Kazanılmış direncin problem olabileceği türler</b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<b>Doğal dirençliler</b>
<b>Tüm gram negatif bakteriler</b> <b>Gram pozitif aerobik türler</b> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae,</i> <i>Heterofermentative Lactobacillus,</i> <i>Leuconostoc spp</i> <i>Pediococcus spp.</i>
<b>Anaerobik türler</b> <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 son



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 m<sup>2</sup> 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. Vankomisinin ototoksitesisi 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 >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 ve uygulama şekli'nde 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:*

Obez hastalarda artmış dağılım hacmi nedeni ile vankomisinin dağılımı, böbreklerde atılımı ve plazma proteinlerine bağlanması değişebilir. Bu alt popülasyonlarda sağlıklı 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 atılımının 0,63 – 1,4 mL/kg/dk arasında değiştiği görülürken dağılım hacminin 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 atılımı 0,33 – 1,87 mL/kg/dk arasında değişirken dağılım hacmi 0,26 – 1,05 L/kg arasında değişmektedir.



### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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

Enjeksiyonluk su

### 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 çökelme 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 VANKOCENT'in 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 seyreltikten sonra veya intravenöz uygulama için hazırlandıktan sonra (enjeksiyonluk su ile sulandırılan ürün, %0,9 sodyum klorür çözeltisi veya %5 dekst



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 uyarılar**

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

#### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

VANKOCENT, renksiz Tip I cam flakonlara doldurulur. Bromobutil gri tıpa ve gri flip-off kapak ile kapatılır.

Her karton kutu, 1 adet flakon ve 1 adet kullanım talimatı içerir.

#### **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. SEYRELTME 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 dekstroz intravenöz infüzyon uygun dilüe edicilerdir. 1 g vankomisin içeren yeni hazırlanmış solüsyon, en az 200 mL dilüe edici ile seyreltilmelidir. İstenilen doz, en az 60 dakika veya daha uzun bir süre boyunca, 10 mg/dakikayı geçmeyecek bir hızda intravenöz kullanım yoluyla yavaş yavaş 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.

Devamlı infüzyon

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 çözeltiliye yaygın kullanılan tatlandırıcı şuruplar eklenebilir.

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

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Centurion İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Sarıyer/İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**

2023/534

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 22.12.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

