

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vancomycin Noridem 1 000 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg vankomycínium-chloridu, čo zodpovedá 1 000 000 IU vankomycínu. Po rekonštitúcii s 20 ml vody na injekcie obsahuje výsledný koncentrát na infúzny roztok 50 mg/ml vankomycínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Biely až svetloružový prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Intravenózne podanie

Vankomycín je indikovaný všetkým vekovým skupinám na liečbu nasledujúcich infekcií (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1):

- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (*complicated Skin and Soft Tissue Infections*, cSSTI)
- infekcie kostí a kĺbov
- komunitne získaná pneumónia (*Community-Acquired Pneumonia*, CAP)
- nozokomiálna pneumónia (*Hospital-Acquired Pneumonia*, HAP), vrátane pneumónie súvisiacej s ventilátorom (*Ventilator-Associated Pneumonia*, VAP)
- infekčná endokarditída
- akútna bakteriálna meningitída

Vankomycín je tiež indikovaný všetkým vekovým skupinám na perioperačnú antibakteriálnu profylaxiu u pacientov s vysokým rizikom vzniku bakteriálnej endokarditídy pri podstupovaní rozsiahlych chirurgických zákrokov.

Perorálne podanie

Vankomycín je indikovaný všetkým vekovým skupinám na liečbu infekcie spôsobenej baktériou *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile infection*, CDI) (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Do úvahy sa majú vziať oficiálne odporúčania pre správne používanie antibakteriálnych liečiv.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

V prípade potreby sa má vankomycín podávať v kombinácii s inými antibakteriálnymi liečivami.

Intravenózne podanie

Úvodná dávka má byť stanovená na základe celkovej telesnej hmotnosti a následné úpravy dávky majú byť stanovené na základe sérových koncentrácií, aby sa zabezpečilo dosiahnutie cieľových terapeutických koncentrácií. Pre nasledujúce dávky a interval podávania je nutné vziať do úvahy funkciu obličiek.

Pacienti vo veku 12 rokov a starší

Odporúčaná dávka je 15 až 20 mg/kg telesnej hmotnosti každých 8 až 12 hodín (nesmie sa prekročiť 2 g na jednu dávku).

U vážne chorých pacientov môže byť použitá nasycovacia dávka 25 – 30 mg/kg telesnej hmotnosti k rýchlemu dosiahnutiu cieľovej minimálnej sérovej koncentrácie vankomycínu.

Dojčatá a deti vo veku od jedného mesiaca do menej ako 12 rokov

Odporúčaná dávka je 10 až 15 mg/kg telesnej hmotnosti každých 6 hodín (pozri časť 4.4).

Donosení novorodenci (od narodenia do postnatálneho veku 27 dní) a predčasne narodení novorodenci (od narodenia do predpokladaného dátumu pôrodu plus 27 dní)

Na stanovenie dávkovacieho režimu pre novorodencov je potrebné kontaktovať lekára skúseného v liečbe novorodencov. Jeden možný spôsob dávkovania vankomycínu u novorodencov je uvedený v nasledujúcej tabuľke (pozri časť 4.4).

PMA (týždne)	Dávka (mg/kg)	Interval podávania (h)
< 29	15	24
29 – 35	15	12
> 35	15	8

PMA: postmenštruačný vek – doba, ktorá uplynula od prvého dňa poslednej menštruácie do pôrodu (gestačný vek) plus doba, ktorá uplynula od pôrodu (popôrodný vek).

Perioperačná profylaxia bakteriálnej endokarditídy u všetkých vekových skupín

Odporúčaná dávka je úvodná dávka 15 mg/kg pred úvodom do anestézie. V závislosti od trvania operácie môže byť potrebná druhá dávka vankomycínu.

Trvanie liečby

Odporúčané trvanie liečby je uvedené v tabuľke nižšie. V každom prípade má byť trvanie liečby prispôbené typu a závažnosti infekcie a individuálnej klinickej odpovedi.

Indikácia	Trvanie liečby
Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív - bez nekrotizácie	7 až 14 dní
- nekrotizujúce	4 až 6 týždňov*
Infekcie kostí a kĺbov	4 až 6 týždňov**
Komunitne získaná pneumónia	7 až 14 dní
Nozokomiálna pneumónia, vrátane pneumónie súvisiacej s ventilátorom	7 až 14 dní
Infekčná endokarditída	4 až 6 týždňov***
Akútna bakteriálna meningitída	10 až 21 dní

* Liečba má pokračovať dovtedy, kým už nie je potrebný ďalší debridement, kým sa stav pacienta klinicky nezlepší a pacient je afebrilný po dobu 48 až 72 hodín.

**** V prípade infekcií protetických kĺbov sa má zvážiť dlhodobejšie podávanie perorálnej supresívnej liečby vhodnými antibiotikami.**

***** Trvanie a potreba kombinovanej liečby je založená na type chlopne a mikroorganizme.**

Osobitné populácie

Starší pacienti

V dôsledku zníženej funkcie obličiek zapríčinenej vekom sa môžu vyžadovať nižšie udržiavacie dávky.

Porucha funkcie obličiek

U dospelých a pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebné venovať pozornosť skôr úvodnej štartovacej dávke s následným monitorovaním minimálnych sérových koncentrácií vankomycínu než plánovanej dávkovacej schémy, najmä u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo u tých, ktorí podstupujú liečbu nahrádzajúcu funkciu obličiek (*Renal Replacement Therapy*, RRT) vzhľadom k mnohým premenným faktorom, ktoré u nich môžu ovplyvniť hladiny vankomycínu.

U pacientov s miernym alebo stredne závažným zlyhaním obličiek sa úvodná dávka nesmie znižovať. U pacientov so závažným zlyhaním obličiek je vhodnejšie predĺžiť interval podávania ako podávať nižšie denné dávky.

Odporúča sa náležite zvážiť súbežné podávanie liekov, ktoré môžu znížiť klírens vankomycínu a/alebo zosilniť jeho nežiaduce účinky (pozri časť 4.5).

Vankomycín je slabo dialyzovateľný intermitentnou hemodialýzou. Použitie membrán s vysokou priepustnosťou (*high-flux*) a kontinuálnej liečby nahrádzajúcej funkciu obličiek (*Continuous Renal Replacement Therapy*, CRRT) však zvyšuje klírens vankomycínu a všeobecne vyžaduje náhradnú dávku (obvykle po hemodialýze v prípade intermitentnej hemodialýzy).

Dospelí

Úprava dávky u dospelých pacientov môže byť založená na odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (*estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR) podľa nasledujúceho vzorca:

Muži:

$[\text{telesná hmotnosť (kg)} \times [140 - \text{vek (roky)}]] / [72 \times \text{sérový kreatinín (mg/dl)}]$.

Ženy: $0,85 \times \text{hodnota vypočítaná podľa vyššie uvedeného vzorca}$.

Zvyčajná úvodná dávka u dospelých pacientov je 15 až 20 mg/kg, ktorá môže byť podávaná každých 24 hodín u pacientov s klírensom kreatinínu od 20 do 49 ml/min. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší ako 20 ml/min) alebo u pacientov na liečbe nahrádzajúcej funkciu obličiek, zodpovedajúce načasovanie a veľkosť nasledujúcich dávok vo veľkej miere závisí od spôsobu RRT a má byť založené na minimálnych sérových koncentráciách vankomycínu a na reziduálnej funkcii obličiek (pozri časť 4.4). V závislosti od klinickej situácie sa má zvážiť pozdržanie nasledujúcej dávky po dobu čakania na výsledky stanovenia koncentrácií vankomycínu.

U kriticky chorých pacientov s insuficienciou obličiek sa úvodná dávka (25 až 30 mg/kg) nemá znižovať.

Pediatrická populácia

Úprava dávky u pediatrických pacientov vo veku 1 rok a starších môže byť založená na odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (eGFR) pomocou revidovaného Schwartzovho vzorca:

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

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

Pre novorodencov a dojčatá vo veku do 1 roku je potrebné vyhľadať radu odborníka, pretože revidovaný Schwartzov vzorec u nich nie je možné aplikovať.

Orientačné odporúčané dávkovania pre pediatrickú populáciu sú uvedené v tabuľke nižšie a sledujú tie isté princípy ako u dospelých pacientov.

GFR (ml/min/1,73 m ²)	i.v. dávka	Frekvencia
50 – 30	15 mg/kg	každých 12 hodín
29 – 10	15 mg/kg	každých 24 hodín
< 10	10 – 15 mg/kg	opakovaná dávka na základe koncentrácií*
Intermitentná hemodialýza		
Peritoneálna dialýza		
Kontinuálna liečba nahradzujúca funkciu obličiek	15 mg/kg	opakovaná dávka na základe koncentrácií*

* Primerané načasovanie a veľkosť nasledujúcich dávok vo veľkej miere závisí od spôsobu RRT a má byť založené na sérových koncentráciách vankomycínu získaných pred podaním dávky a na reziduálnej funkcii obličiek. V závislosti od klinickej situácie sa má zvážiť pozdržanie nasledujúcej dávky po dobu čakania na výsledky stanovenia koncentrácií vankomycínu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s hepatálnou insuficienciou nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Tehotenstvo

U tehotných žien môžu byť potrebné signifikantne vyššie dávky na dosiahnutie terapeutických sérových koncentrácií (pozri časť 4.6).

Obézni pacienti

U obéznych pacientov musí byť úvodná dávka individuálne upravená podľa celkovej telesnej hmotnosti ako u neobéznych pacientov.

Perorálne podanie

Pacienti vo veku 12 rokov a starší

Liečba infekcií vyvolaných *Clostridioides difficile* (CDI):

Odporúčaná dávka vankomycínu je 125 mg každých 6 hodín počas 10 dní pri prvej epizóde nezávažnej infekcie spôsobenej CDI. Táto dávka môže byť zvýšená až na 500 mg každých 6 hodín po dobu 10 dní v prípade závažného alebo komplikovaného ochorenia. Maximálna denná dávka nesmie presiahnuť 2 g.

U pacientov s mnohonásobným opakovaním infekcií sa môže zvážiť liečba prebiehajúcej epizódy CDI vankomycínom 125 mg štyrikrát denne počas 10 dní, s následným buď znižovaním dávky, t.j. postupne znižovanou dávkou až na 125 mg za deň alebo pulzným režimom, t.j. 125 – 500 mg/deň každé 2 – 3 dni počas najmenej 3 týždňov.

Novorodenci, dojčatá a deti mladšie ako 12 rokov

Odporúčaná dávka vankomycínu je 10 mg/kg perorálne každých 6 hodín počas 10 dní. Maximálna denná dávka nesmie presiahnuť 2 g.

Trvanie liečby vankomycínom môže byť potrebné prispôbiť klinickému priebehu u jednotlivých pacientov. Ak je to možné, liečba antibakteriálnym liečivom podozrivým zo zapríčinenia CDI musí byť ukončená. Musí sa zabezpečiť primerané nahradenie (doplnenie) tekutín a elektrolytov.

Monitorovanie sérových koncentrácií vankomycínu

Frekvenciu terapeutického monitorovania liečiva (*Therapeutic Drug Monitoring*, TDM) je potrebné individualizovať na základe klinickej situácie a odpovede na liečbu, v rozmedzí od denného odoberania vzoriek u niektorých hemodynamicky nestabilných pacientov až po odoberanie vzoriek najmenej jedenkrát týždenne u stabilných pacientov vykazujúcich terapeutickú odpoveď. U pacientov s normálnou funkciou obličiek sa má sérová koncentrácia vankomycínu monitorovať na druhý deň liečby tesne pred podaním ďalšej dávky.

U pacientov podstupujúcich intermitentnú hemodialýzu sa majú koncentrácie vankomycínu obvykle získať pred hemodialýzou.

Po perorálnom podaní sa má u pacientov so zápalovými črevnými poruchami vykonávať monitorovanie sérových koncentrácií vankomycínu (pozri časť 4.4).

Minimálne terapeutické koncentrácie vankomycínu v krvi majú normálne byť 10 – 20 mg/l, v závislosti od miesta infekcie a citlivosti patogénu. Klinickými laboratóriami sú obvykle odporúčané minimálne koncentrácie 15 – 20 mg/l, aby lepšie pokryli patogény klasifikované ako citlivé s $MIC \geq 1$ mg/l (pozri časti 4.4 a 5.1).

Metódy založené na modeloch môžu byť užitočné v predpovedaní individuálnych nárokov na dávku pre dosiahnutie adekvátnej AUC. Prístup založený na modeli môže byť použitý ako pre výpočet personalizovanej úvodnej dávky, tak aj pre úpravu dávky založenej na výsledkoch TDM (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Intravenózne podanie

Intravenózne podanie vankomycínu je obvykle podávané ako intermitentná infúzia a odporúčania na dávkovanie uvedené v tejto časti pre intravenózne podávanie zodpovedajú tomuto typu podávania.

Vankomycín sa má podávať iba pomalou intravenóznou infúziou v trvaní najmenej jednej hodiny alebo rýchlosťou najviac 10 mg/min (podľa toho, čo je dlhšie), ktorá je dostatočne nariadená (najmenej 100 ml na 500 mg alebo najmenej 200 ml na 1 000 mg) (pozri časť 4.4). Pacienti, ktorých príjem tekutín musí byť obmedzený, môžu tiež dostať roztok 500 mg/50 ml alebo 1 000 mg/100 ml, hoci riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s infúziou môže byť pri týchto vyšších koncentráciách zvýšené.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Použitie kontinuálnej infúzie vankomycínu sa môže zvažovať napr. u pacientov s nestabilným klírensom vankomycínu.

Perorálne podanie

Môže sa použiť obsah injekčných liekoviek určených na parenterálne podanie.

Každá dávka sa môže rozpustiť v 30 ml vody a buď sa podá pacientovi na pitie, alebo sa môže podať nazogastrickou sondou (pozri tiež časť 6.6).

Na zlepšenie chuti sa do roztoku môžu v čase podania pridať bežné ochucovacie sirupy.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.4).

Vankomycín sa nesmie podávať intramuskulárne kvôli riziku nekrózy v mieste podania.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitívne reakcie

Možné sú závažné a ojedinele fatálne hypersenzitívne reakcie (pozri časti 4.3 a 4.8). V prípade hypersenzitívnych reakcií sa musí liečba vankomycínom okamžite ukončiť a musia sa zahájiť náležité neodkladné opatrenia.

U pacientov dostávajúcich vankomycín počas dlhšieho časového obdobia alebo súbežne s inými liekmi, ktoré môžu spôsobiť neutropéniu alebo agranulocytózu, sa má v pravidelných intervaloch monitorovať počet leukocytov. Všetci pacienti dostávajúci vankomycín majú podstúpiť pravidelné hematologické vyšetrenia, analýzu moču a testy pečenej a obličkových funkcií.

Vankomycín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s alergickými reakciami na teikoplanín, pretože sa môže objaviť skrížená hypersenzitivita, vrátane fatálneho anafylaktického šoku.

Spektrum antibakteriálnej aktivity

Vankomycín má spektrum antibakteriálnej aktivity obmedzené na grampozitívne organizmy. Nie je vhodný na použitie ako samostatné liečivo na liečbu niektorých typov infekcií, pokiaľ nie je patogén už určený a známa jeho citlivosť alebo ak neexistuje vysoká pravdepodobnosť, že prítomné patogény budú reagovať na liečbu vankomycínom.

Racionálne používanie vankomycínu má brať do úvahy spektrum bakteriálnej aktivity, bezpečnostný profil a vhodnosť štandardnej antibakteriálnej liečby pri liečbe jednotlivého pacienta.

Ototoxická

Ototoxická, ktorá môže byť prechodná alebo trvalá (pozri časť 4.8), bola hlásená u pacientov s hluchotou v anamnéze, ktorí dostávali nadmerné intravenózne dávky, alebo ktorí boli súbežne liečení iným ototoxickým liečivom ako sú aminoglykozidy. Použitiu vankomycínu je potrebné sa vyhnúť aj u pacientov so stratou sluchu v anamnéze. Hluchota môže predchádzať tinitus. Skúsenosti s inými antibiotikami naznačujú, že hluchota môže byť progresívna napriek ukončeniu liečby. Na zníženie rizika ototoxicity sa majú pravidelne vyhodnocovať krvné hladiny a odporúča sa pravidelné vyšetrenie sluchových funkcií.

Na poškodenia sluchu sú obzvlášť náchylní starší ľudia. Monitorovanie vestibulárnych a sluchových funkcií u starších ľudí sa má vykonať počas liečby a po liečbe. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému alebo následnému podaniu iných ototoxických látok (pozri časť 4.5).

Reakcie súvisiace s infúziou

Rýchle podanie bolusu (t.j. počas niekoľkých minút) môže byť spojené so závažnou hypotenziou (vrátane šoku a zriedkavo so zastavením srdca), reakciou podobnou histamínovej odpovedi a makulopapulárnou alebo erytematóznou vyrážkou („syndróm červeného muža“ – *red man syndrome* alebo „syndróm červeného krku“ – *red neck syndrome*).

Vankomycín sa má podávať pomalou infúziou v zriedenom roztoku (2,5 až 5,0 mg/ml) rýchlosťou nie vyšou ako 10 mg/min a po dobu minimálne 60 minút, aby sa zabránilo reakciám spojeným s príliš rýchlou infúziou. Zastavenie infúzie zvyčajne vedie k rýchlemu odzneniu týchto reakcií.

Frekvencie reakcií súvisiacich s infúziou (hypotenzia, sčervenanie, erytém, urtikária a pruritus) sa zvyšujú pri súbežnom podávaní anestetík (pozri časť 4.5). Môže sa to obmedziť podaním vankomycínu infúziou po dobu najmenej 60 minút pred uvedením do anestézie.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR*)

V súvislosti s liečbou vankomycínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), reakcie zapríčinené liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) a akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (*Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*, AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8). Väčšina z týchto reakcií sa vyskytla v priebehu niekoľkých dní až ôsmich týždňov od začatia liečby vankomycínom.

V čase predpisovania lieku je potrebné pacientov upozorniť na prejavy a príznaky a starostlivo sledovať kožné reakcie. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, podávanie vankomycínu sa má okamžite ukončiť a je potrebné zvážiť alternatívnu liečbu. Ak sa u pacienta objavia SCAR počas používania vankomycínu, liečba vankomycínom sa nesmie už nikdy opätovne začať.

Reakcie súvisiace s miestom podania

U mnohých pacientov dostávajúcich intravenózne vankomycín sa môžu objaviť bolesť a tromboflebitída, ktoré sú príležitostne závažné. Frekvencia a závažnosť tromboflebitídy môže byť minimalizovaná pomalým podávaním lieku vo forme zriedeného roztoku (pozri časť 4.2) a pravidelnou zmenou miesta podania infúzie.

Účinnosť a bezpečnosť vankomycínu nebola stanovená pre intratekálne, intralumbálne a intraventrikulárne spôsoby podávania.

Nefrotoxicita

Vankomycín sa má podávať s opatnosťou pacientom s renálnou insuficienciou, vrátane anúrie, keďže možnosť rozvoja toxických účinkov je omnoho vyššia pri dlhodobo vysokých koncentráciách v krvi. Riziko toxicity sa zvyšuje vysokými koncentraciami v krvi alebo predĺženou liečbou. Pravidelné monitorovanie hladín vankomycínu v krvi je indikované pri liečbe vysokou dávkou a pri dlhodobom podávaní, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo poruchou sluchu rovnako ako pri súbežnom podávaní nefrotoxických alebo ototoxických liečiv (pozri časti 4.2 a 4.5).

Poruchy oka

Vankomycín nie je schválený na intrakamerálne alebo intravitreálne použitie, vrátane profylaxie endoftalmitídy.

Po intrakamerálnom alebo intravitreálnom použití vankomycínu počas alebo po operácii katarakty bola v jednotlivých prípadoch pozorovaná hemoragická okluzívna retinálna vaskulitída (*Hemorrhagic Occlusive Retinal Vasculitis*, HORV) vrátane trvalej straty zraku.

Pediatrická populácia

Súčasná odporúčania na intravenózne dávkovanie pre pediatrických pacientov, najmä pre deti vo veku 12 rokov, môžu viesť k subterapeutickým hladinám vankomycínu u veľkého počtu detí. Bezpečnosť vyšších dávok vankomycínu nebola podrobne skúmaná, a preto dávky vyššie ako 60 mg/kg/deň nemôžu byť všeobecne odporúčané.

Vankomycín sa má podávať s mimoriadnou opatnosťou u predčasne narodených novorodencov a malých detí vzhľadom na nezrelosť ich obličiek a možné zvýšenie sérových koncentrácií vankomycínu. Preto musia byť u týchto detí pozorne monitorované koncentrácie vankomycínu v krvi. Súbežné podávanie vankomycínu a anestetík bolo u detí spojené s erytémom a sčervenaním podobným histamínovej reakcii. Podobne, súbežné použitie s nefrotoxickými liečivami, ako aminoglykozidové antibiotiká, NSAID (napr. ibuprofén na uzavretie otvoreného *ductus arteriosus*) alebo amfotericín B, je spojené so zvýšeným rizikom nefrotoxicity (pozri časť 4.5) a preto je indikované častejšie monitorovanie sérových hladín vankomycínu a renálnej funkcie.

Použitie u starších osôb

Prirodzený pokles glomerulárnej filtrácie s pribúdajúcim vekom môže viesť k zvýšeným sérovým koncentráciám vankomycínu, ak dávka nie je upravená (pozri časť 4.2).

Interakcie s anestetikami

Anestetikami vyvolaný útlm myokardu môže byť vankomycínom zosilnený. Počas anestézie musí byť dávka dobre zriedená a podávaná pomaly za dôkladného monitorovania srdca. Zmena polohy sa má odložiť až do ukončenia infúzie na umožnenie posturálneho prispôsobenia (pozri časť 4.5).

Pseudomembranózna enterokolitída

V prípade závažnej pretrvávajúcej hnačky sa musí vziať do úvahy možnosť pseudomembranózne enterokolitídy, ktorá môže byť život ohrozujúca (pozri časť 4.8). Nesmú sa podávať lieky proti hnačke.

Superinfekcia

Dlhodobá liečba vankomycínom môže mať za následok premnoženie necitlivých organizmov. Nevyhnutné je pozorné sledovanie pacienta. Ak sa počas liečby objaví superinfekcia, musia byť prijaté náležité opatrenia.

Perorálne podanie

Intravenózne podanie vankomycínu nie je účinné na liečbu infekcií spôsobených *Clostridioides difficile*. Pre túto indikáciu sa má vankomycín podávať perorálne.

Vyšetrenie na kolonizáciu *Clostridioides difficile* alebo stanovenie toxínov sa neodporúča u detí mladších ako 1 rok z dôvodu vysokého výskytu asymptomatickej kolonizácie, pokiaľ nie je prítomná závažná hnačka u detí s rizikovými faktormi stázy ako sú Hirschsprungova choroba, operovaná análna atrezia alebo ďalšie závažné poruchy motility. Vždy sa majú hľadať alternatívne etiológie a musí sa potvrdiť enterokolitída spôsobená *Clostridioides difficile*.

Potenciál systémovej absorpcie

Absorpcia môže byť zvýšená u pacientov so zápalovými poruchami črevnej sliznice alebo s *Clostridioides difficile* vyvolanou pseudomembranóznou kolitídou. U týchto pacientov môže byť riziko rozvoja nežiaducich reakcií, najmä ak je súčasne prítomná porucha funkcie obličiek. Čím vyšší je stupeň poruchy funkcie obličiek, tým vyššie je riziko rozvoja nežiaducich reakcií spojených s parenterálnym podávaním vankomycínu. U pacientov so zápalovou poruchou črevnej sliznice je nevyhnutné vykonávať sledovanie sérových koncentrácií vankomycínu.

Nefrotoxická

Pri liečbe pacientov s existujúcou poruchou funkcie obličiek alebo pacientov užívajúcich súbežne liečbu aminoglykozidmi alebo inými nefrotoxickými liekmi je nutné opakované sledovanie obličkových funkcií.

Ototoxická

Pravidelné vyšetrenia funkcie sluchu môžu byť užitočné pre minimalizáciu rizika ototoxicity u pacientov s existujúcou poruchou sluchu alebo u pacientov užívajúcich súbežne liečbu ototoxickými liečivami ako sú napríklad aminoglykozidy.

Liekové interakcie s liekmi, ktoré inhibujú črevnú motilitu a inhibítormi protónovej pumpy

Vyhňte sa užívaniu liekov, ktoré inhibujú črevnú motilitu a prehodnoťte použitie inhibítorov protónovej pumpy.

Rozvoj bakteriálnej rezistencie

Perorálne podávanie vankomycínu zvyšuje možnosť vzniku vankomycín-rezistentných populácií *Enterococcus* v gastrointestinálnom trakte. Vzhľadom k tomu sa odporúča opatrné používanie perorálneho vankomycínu.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie vankomycínu a anestetík bolo spojené s erytémom, sčervenaním podobným histamínovej reakcii a anafylaktoidnými reakciami.

Výskyt udalostí súvisiacich s infúziou je vyšší pri súbežnom podávaní anestetík. Udalosti súvisiace s infúziou možno minimalizovať podaním vankomycínu vo forme infúzie počas 60 minút pred indukciou anestézie. Pri podávaní počas anestézie sa dávky musia zriediť na 5 mg/ml alebo menej a podávať pomaly za dôkladného monitorovania srdca. Zmena polohy sa má odložiť až do ukončenia infúzie, aby sa umožnilo posturálne prispôbenie.

Súbežné alebo následné systémové alebo lokálne použitie iných ototoxických alebo nefrotoxických liečiv, napr. amfotericín B, aminoglykozidy, bacitracín, polymyxín B, kolistín, viomycín, cisplatina, kľučkové diuretiká, piperacilín/tazobaktám a NSAID môžu zvyšovať toxicitu vankomycínu a ak ich je potrebné podať, majú sa používať s opatrnosťou a za primeraného monitorovania (pozri časť 4.4).

Perorálne podanie: V súlade s lokálnymi odporúčaniami na liečbu infekcie spôsobenej *Clostridioides difficile* sa má zvážiť vysadenie inhibítorov protónovej pumpy a látok inhibujúcich črevnú motilitu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Teratologické štúdie boli vykonané na potkanoch pri dávkach 5-násobne vyšších a na králikoch pri dávkach 3-násobne vyšších ako dávky u ľudí a nepreukázali žiadne dôkazy o poškodení plodu v dôsledku vankomycínu. V kontrolovanej klinickej štúdii boli hodnotené potenciálne ototoxické a nefrotoxické účinky vankomycínium-chloridu u dojčiat, keď bol liek podávaný tehotným ženám pri závažných stafylokokových infekciách komplikujúcich intravenózne zneužívanie drog.

Vankomycínium-chlorid bol prítomný v pupočníkovej krvi. Nebola zaznamenaná žiadna senzorineurálna strata sluchu ani nefrotoxicita, ktorú by bolo možné pripísať vankomycínu. Jedno dieťa, ktorého matka dostávala vankomycín v treťom trimestri, malo vodivú stratu sluchu, ktorá nebola pripísaná vankomycínu. Keďže vankomycín bol podávaný iba v druhom a treťom trimestri, nie je známe, či spôsobuje poškodenie plodu. Vankomycín sa má podávať počas tehotenstva iba v nevyhnutných prípadoch a hladiny v krvi sa majú starostlivo monitorovať, aby sa minimalizovalo riziko fetálnej toxicity. Uvádza sa však, že tehotné pacientky môžu potrebovať významne vyššie dávky vankomycínu na dosiahnutie terapeutických sérových koncentrácií.

Dojčenie

Vankomycínium-chlorid sa vylučuje do ľudského mlieka. Pri podávaní vankomycínu dojčiacim ženám je potrebná opatrnosť. Je nepravdepodobné, že dojčené dieťa môže absorbovať významné množstvo vankomycínu z gastrointestinálneho traktu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami v súvislosti s príliš rýchlou intravenóznou infúziou vankomycínu sú flebitída, pseudoalergické reakcie a sčervenenie hornej časti tela (syndróm červeného muža - „red-man syndrome”).

Parenterálne formy na perorálne použitie: Absorpcia vankomycínu z gastrointestinálneho traktu je zanedbateľná. Avšak pri závažných zápaloch črevnej sliznice, najmä v kombinácii s renálnou insuficienciou, sa môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie, ktoré sa objavujú, ak je vankomycín podávaný parenterálne.

V súvislosti s liečbou vankomycínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), reakcie zapríčinené liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) a akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce účinky uvedené nižšie sú definované s použitím konvencií a tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA:

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	
Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Zriedkavé	reverzibilná neutropénia, agranulocytóza, eozinofília, trombocytopénia, pancytopenia
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	hypersenzitívne reakcie, anafylaktické reakcie
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	prechodná alebo trvalá strata sluchu
Zriedkavé	vertigo, tinitus, závraty
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Veľmi zriedkavé	zastavenie srdca
Poruchy ciev	
Časté	zníženie krvného tlaku
Zriedkavé	vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	dyspnoe, stridor
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Zriedkavé	nevoľnosť
Veľmi zriedkavé	pseudomembranózna enterokolitída
Neznáme	vracanie, hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	sčervenenie hornej časti tela (syndróm červeného muža – „red man syndrome“), exantém a zápal slizníc, pruritus, urtikária

Veľmi zriedkavé	exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, lineárne IgA dermatózy
Neznáme	reakcia zapríčinená liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm), akútna generalizovaná exantémová pustulóza
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	renálna insuficiencia manifestovaná primárne zvýšením koncentrácií kreatinínu a močoviny v sére
Zriedkavé	intersticiálna nefritída, akútne zlyhávanie obličiek
Neznáme	akútna tubulárna nekróza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	flebitída, sčervenanie hornej časti tela a tváre
Zriedkavé	horúčka zapríčinená liekom, triaška, bolesť a svalové kŕče hrudných a chrbtových svalov

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Reverzibilná neutropénia sa obvykle objavuje jeden týždeň alebo neskôr po začatí intravenózneho liečby alebo po celkovej dávke vyššej ako 25 g.

Počas alebo krátko po podaní rýchlej infúzie vankomycínu sa môžu objaviť anafylaktické/anafylaktoidné reakcie vrátane sipotu. Reakcie zvyčajne ustúpia v intervale 20 minút až 2 hodín po ukončení infúzie. Infúzia vankomycínu sa má podávať pomaly (pozri časti 4.2 a 4.4). Po intramuskulárnej injekcii sa môže objaviť nekróza.

Tinitus, ktorý môže predchádzať hluchote, má byť považovaný za indikáciu k ukončeniu liečby.

Ototoxicita bola primárne hlásená u pacientov, ktorým sa podávali veľmi vysoké dávky alebo boli súbežne liečení iným ototoxickým liekom, ako sú aminoglykozidy, alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo už s existujúcou poruchou sluchu.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil je všeobecne zhodný u detí a dospelých pacientov. U detí bola popísaná nefrotoxicita zvyčajne v spojení s inými nefrotoxicými liekmi ako napr. aminoglykozidy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Odporúča sa podporná liečba s udržiavaním glomerulárnej filtrácie. Vankomycín sa len v malých množstvách odstraňuje z krvi hemodialýzou a peritoneálnou dialýzou. Hlásilo sa, že hemoperfúzia pomocou polysulfónových živíc XAD-4 má obmedzený prínos.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: glykopeptidové antibiotiká, ATC kód: J01XA01 pre intravenózne použitie a A07AA09 pre perorálne použitie

Mechanizmus účinku

Vankomycín je tricyklické glykopeptidové antibiotikum, ktoré inhibuje syntézu bunkovej steny u citlivých baktérií vysoko afinitnou väzbou na D-alanyl-D-alanínové zakončenie jednotky prekurzora

bunkovej steny. Liečivo je pomaly baktericídne pre deliace sa mikroorganizmy. Navyše porušuje permeabilitu bakteriálnej bunkovej membrány a syntézu RNA.

Farmakokinetický/ farmakodynamický vzťah

Vankomycín vykazuje aktivitu nezávislú od koncentrácie s plochou pod krivkou koncentrácií (*Area Under the Curve*, AUC) vydelenu minimálnou inhibičnou koncentráciou (*Minimum Inhibitory Concentration*, MIC) cieľového organizmu ako primárnym ukazovateľom predpovede účinnosti. Na základe údajov *in vitro*, u zvierat a v obmedzenej miere dostupných údajov u ľudí bol stanovený pomer AUC/MIC s hodnotou 400 ako cieľový PK/PD na dosiahnutie klinickej účinnosti vankomycínu. K dosiahnutiu tohto cieľa, keď MIC je $\geq 1,0$ mg/l, je potrebné dávkovanie v hornom rozpätí a vysoké minimálne sérové koncentrácie (15 – 20 mg/l) (pozri časť 4.2).

Mechanizmus rezistencie

Získaná rezistencia na glykopeptidy je najčastejšia pri enterokokoch a je založená na získaní rôznych „van“ génových komplexov, ktoré modifikujú cieľový D-alanyl-D-alanín na D-alanyl-D-laktát alebo D-alanyl-D-serín, ktoré viažu vankomycín slabo. V niektorých krajinách je pozorovaný narastajúci počet prípadov rezistencie, najmä pri enterokokoch; alarmujúce sú najmä multirezistentné kmene *Enterococcus faecium*.

„Van“ gény boli zriedkavo pozorované u *Staphylococcus aureus*, u ktorého zmeny v štruktúre bunkovej steny vedú k „strednej“ citlivosti, ktorá je najčastejšie heterogénna. Taktiež boli hlásené meticilín-rezistentné kmene *Staphylococcus aureus* (MRSA) so zníženou citlivosťou na vankomycín. Znížená citlivosť alebo rezistencia na vankomycín pri rode *Staphylococcus* nie je dobre objasnená. Vyžaduje sa niekoľko genetických prvkov a mnohonásobné mutácie.

Neexistuje skrížená rezistencia medzi vankomycínom a inými triedami antibiotík. Bola hlásená skrížená rezistencia s inými glykopeptidovými antibiotikami, ako je teikoplanín. Sekundárny rozvoj rezistencie počas liečby je zriedkavý.

Synergizmus

Kombinácia vankomycínu s aminoglykozidovým antibiotikom má synergický účinok proti mnohým kmeňom *Staphylococcus aureus*, non-enterokokovej skupine D-streptokokov, enterokokom a streptokokom rodu *Viridans*. Kombinácia vankomycínu s cefalosporínom má synergický účinok proti niektorým oxacilín-rezistentným kmeňom *Staphylococcus epidermidis* a kombinácia vankomycínu s rifampicínom má synergický účinok proti *Staphylococcus epidermidis* a čiastočne synergický účinok proti niektorým kmeňom *Staphylococcus aureus*. Keďže vankomycín v kombinácii s cefalosporínom môže mať tiež antagonistický účinok proti niektorým kmeňom *Staphylococcus epidermidis* a v kombinácii s rifampicínom proti niektorým kmeňom *Staphylococcus aureus*, je vhodné testovanie synergizmu pred podaním.

Kvôli izolácii a identifikácii mikroorganizmu spôsobujúceho infekciu a na stanovenie jeho citlivosti na vankomycín sa majú odobrať vzorky na bakteriálnu kultiváciu.

Hraničné hodnoty testov citlivosti

Vankomycín je účinný proti grampozitívnym baktériám, ako sú stafylokoky, streptokoky, enterokoky, pneumokoky a klostrídiá. Gramnegatívne baktérie sú rezistentné.

Prevalencia získanej rezistencie sa môže u individuálnych druhov líšiť v závislosti od geografickej polohy a času. Pri liečbe závažných infekcií sú obzvlášť potrebné lokálne informácie o rezistencii. Ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom u niektorých typov infekcií sporná, je potrebné sa poradiť s odborníkom. Táto informácia poskytuje len približný návod k zhodnoteniu, či sú mikroorganizmy citlivé na vankomycín.

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (*minimum inhibitory concentration*, MIC) stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST, verzia 13.1, platná od 29. júna 2023) sú nasledujúce:

	Citlivé	Rezistentné
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koaguláza-negatívne <i>Staphylococci</i> ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Grampozitívne anaeróby (okrem <i>Clostridioides difficile</i>)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Clostridioides difficile</i> ²	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Viridujúca skupina streptokoka ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Corynebacterium</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> a <i>urinae</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Bacillus</i> spp. (okrem <i>B. Anthracis</i>)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹Rezistentné izoláty sú zriedkavé alebo doteraz neboli hlásené. Výsledok testu identifikácie a antimikrobiálnej citlivosti u každého takéhoto izolátu sa musí potvrdiť a izolát sa má zaslať do referenčného laboratória.

²Hraničné hodnoty sú založené na epidemiologických medzných hodnotách (*epidemiological cut-off*, ECOFF) a vzťahujú sa na perorálnu liečbu infekcií spôsobených *C. difficile* vankomycínom. Neexistujú žiadne presvedčivé klinické údaje týkajúce sa vzťahu medzi MIC a výsledkami.

Zvyčajne citlivé druhy
Grampozitívne aeróby <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Meticilín-rezistentný <i>Staphylococcus aureus</i> koaguláza-negatívne <i>Staphylococci</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
Anaeróbne druhy <i>Clostridioides</i> spp. okrem <i>Clostridioides innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Druhy, pri ktorých môže byť získaná rezistencia problémom <i>Enterococcus faecium</i>
Inherentne rezistentné druhy Všetky gramnegatívne baktérie Grampozitívne aeróbne druhy <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> heterofermentačný <i>Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp. Anaeróbne druhy <i>Clostridium innocuum</i>
Výskyt rezistencie na vankomycín sa v jednotlivých nemocniciach líši, a preto je potrebné kontaktovať lokálne mikrobiologické laboratórium kvôli získaniu príslušných lokálnych informácií.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Vankomycín je podávaný intravenózne na liečbu systémových infekcií.

V prípade pacientov s normálnou funkciou obličiek vedie intravenózna infúzia opakovaných dávok 1 g vankomycínu (15 mg/kg) počas 60 minút k približne priemerným plazmatickým koncentráciám 50 – 60 mg/l, 20 – 25 mg/l a 5 – 10 mg/l, okamžite po infúzii, 2 hodiny a 11 hodín po dokončení infúzie, v uvedenom poradí. Plazmatické hladiny dosiahnuté po opakovaných dávkach sú podobné hladinám dosiahnutým po jednorazovej dávke.

Vankomycín zvyčajne nie je absorbovaný do krvi po perorálnom podaní. Avšak absorpcia sa môže vyskytnúť po perorálnom podaní u pacientov s (pseudomembranóznou) kolitídou. To môže viesť k akumulácii vankomycínu u pacientov so súčasne existujúcou poruchou funkcie obličiek.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 60 l/1,73 m² telesného povrchu. Pri sérových koncentráciách vankomycínu od 10 mg/l do 100 mg/l je väzba liečiva na plazmatické bielkoviny približne 30 – 55 %, merané ultrafiltráciou.

Vankomycín ľahko prechádza cez placentu a je distribuovaný do pupočníkovej krvi. V prípade mozgových blán bez prítomného zápalu prechádza vankomycín cez hematoencefalickú bariéru iba v malej miere.

Biotransformácia

Metabolizmus liečiva je veľmi malý. Po parenterálnom podaní je takmer kompletne vylúčené ako mikrobiologicky aktívna látka (približne 75 – 90 % počas 24 hodín) glomerulárnou filtráciou obličkami.

Eliminácia

Eliminačný polčas vankomycínu je 4 až 6 hodín u pacientov s normálnou funkciou obličiek a 2,2 – 3 hodiny u detí. Plazmatický klírens je približne 0,058 l/kg/h a renálny klírens približne 0,048 l/kg/h. Počas prvých 24 hodín je približne 80 % podanej dávky vankomycínu vylúčených močom cestou glomerulárnej filtrácie.

Porucha funkcie obličiek oneskoruje vylučovanie vankomycínu. U anefrických pacientov je priemerný polčas 7,5 dňa. V týchto prípadoch je indikované doplnkové monitorovanie plazmatických koncentrácií počas liečby vzhľadom na ototoxicitu liečby vankomycínom.

Vylučovanie žlčou je nevýznamné (menej ako 5 % dávky).

Napriek tomu, že vankomycín nie je účinne eliminovaný hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou, bol hlásený zvýšený klírens vankomycínu pri hemoperfúzii a hemofiltrácii.

Po perorálnom podaní sa nachádza v moči iba zlomok podanej dávky. Naopak, vysoké koncentrácie vankomycínu boli zistené v stolici (> 3 100 mg/kg pri dávkach 2 g/deň).

Linearita/nelinearita

Koncentrácie vankomycínu všeobecne stúpajú proporcionálne so zvyšujúcou sa dávkou. Plazmatické koncentrácie sú počas podávania opakovaných dávok podobné ako po podaní jednorazovej dávky.

Charakteristiky u osobitných skupín pacientov

Porucha funkcie obličiek

Vankomycín je prevažne odstraňovaný glomerulárnou filtráciou. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je terminálny eliminačný polčas vankomycínu predĺžený a celkový telesný klírens je znížený. Následne sa musí optimálna dávka vyrátať v súlade s odporúčaným dávkovaním uvedeným v časti 4.2.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika vankomycínu nie je u pacientov s poruchou funkcie pečene ovplyvnená.

Tehotné ženy

U tehotných žien môžu byť potrebné významne vyššie dávky na dosiahnutie terapeutických sérových koncentrácií (pozri časť 4.6).

Pacienti s nadváhou

U pacientov s nadváhou môže byť ovplyvnená distribúcia vankomycínu kvôli zvýšeniu distribučného objemu, renálneho klírensu a možným zmenám vo väzbe na plazmatické bielkoviny. V tejto subpopulácii pacientov sa zistili vyššie sérové koncentrácie vankomycínu, ako by sa očakávalo u zdravých dospelých mužov (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika vankomycínu ukázala širokú interindividuálnu variabilitu u predčasne narodených a donosených novorodencov. Po intravenóznom podávaní u novorodencov, distribučný objem vankomycínu kolíše medzi 0,38 a 0,97 l/kg, čo sú hodnoty podobné hodnotám u dospelých, zatiaľ čo klírens kolíše medzi 0,63 a 1,4 ml/kg/min. Polčas kolíše medzi 3,5 a 10 hodinami a je dlhší ako u dospelých, čo odráža zvyčajne nižšie hodnoty klírensu u novorodencov.

U dojčiat a starších detí distribučný objem kolíše medzi 0,26 – 1,05 l/kg, zatiaľ čo klírens kolíše medzi 0,33 – 1,87 ml/kg/min.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hoci sa neuskutočnili dlhodobé štúdie na zvieratách na hodnotenie karcinogénneho potenciálu, v štandardných laboratórnych testoch sa nezistil žiadny mutagénny potenciál vankomycínu. Neboli vykonané žiadne definitívne štúdie fertility.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).

6.2 Inkompatibility

Roztok vankomycínu má nízke pH, ktoré môže spôsobiť chemickú alebo fyzikálnu nestabilitu pri jeho miešaní s inými látkami. Miešaniu s alkalickými roztokmi sa treba vyhnúť. Každý parenterálny roztok sa má pred použitím vizuálne skontrolovať na prítomnosť zrazenín a zmenu farby.

Ukázalo sa, že zmesi vankomycínu a beta-laktámových antibiotík sú fyzikálne nekompatibilné. Pravdepodobnosť zrážania sa zvyšuje s koncentráciou vankomycínu. Medzi podávaním týchto antibiotík sa odporúča vhodne prepláchnuť infúzne linky. Odporúča sa tiež zriediť roztoky vankomycínu na 5 mg/ml alebo menej.

Hoci intravitreálna injekcia nie je schválenou cestou podania vankomycínu, po intravitreálnej injekcii vankomycínu a ceftazidimu na endoftalmitídu s použitím rôznych injekčných striekačiek a ihlích bolo hlásené zrážanie. Zrazeniny sa rozpúšťali postupne, pričom sa v priebehu dvoch mesiacov úplne vyčistila sklovina a zrková ostrosť sa zlepšila.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Prášok v pôvodnom balení

3 roky

Po rekonštitúcii/riedení

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Chemická a fyzikálna stabilita po použití bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Prášok:

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po rekonštitúcii/riedení: Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii/riedení lieku, pozri časť 6.3. Pred podaním sa majú parenterálne lieky vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby, kedykoľvek to roztok alebo obal dovoľuje. Roztoky parenterálneho prášku určeného na perorálne podanie sa môžu uchovávať v chladničke (2 – 8 °C) počas 96 hodín.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I s objemom 30,5 ml, uzavretá gumenným uzáverom (typu I) a utesnená hliníkovým viečkom so zeleným plastovým vyklápacím viečkom.

Veľkosti balenia: 1, 5, 10 a 20 injekčných liekoviek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie. Zlikvidujte všetok nepoužitý obsah.

Prášok sa musí pred použitím rekonštituovať a výsledný koncentrát sa musí zriediť.

Príprava rekonštituovaného koncentrátu

V čase použitia pridajte do injekčnej liekovky 20 ml vody na injekcie Ph. Eur. Z injekčných liekoviek rekonštituovaných týmto spôsobom vznikne roztok s koncentráciou 50 mg/ml. Po rekonštitúcii vo vode vznikne číry roztok.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3 „Čas použiteľnosti“. VYŽADUJE SA ĎALŠIE RIEDENIE. Prečítajte si nasledujúce pokyny:

Intermitentná infúzia je preferovanou metódou podávania. Rekonštituované roztoky obsahujúce 500 mg vankomycínium-chloridu sa musia zriediť s najmenej 200 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) alebo 5 % roztokom glukózy. Požadovaná dávka sa má podávať intravenóznou infúziou počas najmenej 60 minút.

Ak sa podáva kratšie alebo vo vyšších koncentráciách, existuje možnosť vyvolania výraznej hypotenzie okrem tromboflebitídy. Rýchle podanie môže tiež spôsobiť sčervenanie a prechodnú vyrážku na krku a ramenách.

Kontinuálna infúzia (má sa použiť iba vtedy, keď nie je možná intermitentná infúzia). Jedna až dve injekčné liekovky (1 – 2 g) sa môžu pridať do dostatočne veľkého objemu 0,9 % roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) alebo 5 % roztoku glukózy, aby sa požadovaná denná dávka mohla podať pomaly intravenóznou infúziou počas 24 hodín.

Odporúčajú sa koncentrácie nepresahujúce 5 mg/ml. U vybraných pacientov, u ktorých je potrebné obmedziť príjem tekutín, sa môže použiť koncentrácia až do 10 mg/ml (pozri časť 4.2).

Každá dávka sa má podávať rýchlosťou nepresahujúcou 10 mg/min.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3 „Čas použiteľnosti“. Pred podaním sa majú rekonštituované a zriedené roztoky vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby. Má sa použiť iba číry a bezfarebný až slabo žltkastohnedý roztok bez prítomnosti častíc.

Perorálne podanie

Môže sa použiť obsah injekčných liekoviek na parenterálne podanie.
Do roztoku sa môžu v čase podania pridať bežné sirupy na zlepšenie chuti.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Noridem Enterprises Limited
Makariou & Evagorou 1,
Mitsi Building 3, Office 115,
1065 Nicosia, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0188/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026