

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vancomycin hameln 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Vancomycin hameln 1 000 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Vancomycin hameln 500 mg:

Jedna injekčná liekovka obsahuje 500 mg vankomycínium-chloridu, čo zodpovedá 500 000 IU vankomycínu. Po rekonštitúcii s 10 ml vody na injekcie obsahuje roztok 50 mg/ml vankomycínu.

Vancomycin hameln 1 000 mg:

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Biely až svetlobéžový prášok.
Po rekonštitúcii vytvára číry roztok.

Rekonštituovaný roztok má hodnotu pH medzi 2,5 a 4,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Intravenózne podanie

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

- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (cSSTI, complicated skin and soft tissue infections)
- infekcie kostí a kĺbov
- pneumónia získaná v komunite (CAP, community acquired pneumonia)
- pneumónia získaná v nemocnici (HAP, hospital acquired pneumonia), vrátane pneumónie spojennej s umelou ventiláciou (VAP, ventilator-associated pneumonia)
- infekčná endokarditída.

Vankomycín je tiež indikovaný všetkým vekovým skupinám na perioperačnú antibakteriálnu profylaxiu u pacientov, ktorí majú vysoké riziko vzniku bakteriálnej endokarditídy keď podstupujú veľký chirurgický zákrok.

Perorálne podanie

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

Je nutné vziať do úvahy 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 založená na celkovej telesnej hmotnosti. Následné úpravy dávky majú byť založené na sérových koncentráciách pre dosiahnutie cieľových terapeutických koncentrácií. Pri nasledujúcich dávkach a intervale podávania sa musí zohľadniť funkcia obličiek.

Pacienti vo veku 12 rokov a starší

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

U vážne chorých pacientov môže byť použitá nasycovacia dávka 25 – 30 mg/kg telesnej hmotnosti na uľahčenie rýchleho dosiahnutia cieľovej minimálnej koncentrácie vankomycínu v sére.

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).

Novorodenci narodení v termíne (od narodenia do postnatálneho veku 27 dní) a novorodenci narodení predčasne (od narodenia do predpokladaného dátumu narodenia plus 27 dní)

Pre stanovenie dávkovacieho režimu pre novorodencov je nutné vyžiadať radu 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 [čas, ktorý uplynul medzi prvým dňom poslednej menštruácie a pôrodom (gestačný vek) plus čas, ktorý uplynul po pôrode (postnatálny vek)].

Perioperačná profylaxia bakteriálnej endokarditídy vo všetkých vekových skupinách

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

Trvanie liečby

Tabuľka nižšie uvádza navrhované trvanie liečby. V každom prípade musí byť trvanie liečby prispôbené typu a závažnosti infekcie a individuálnej klinickej odpovedi.

Indikácia	Trvanie liečby
Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív - Bez nekrotizácie - Nekrotizujúce	7 až 14 dní 4 až 6 týždňov*
Infekcie kostí a kĺbov	4 až 6 týždňov**
Pneumónia získaná v komunite	7 až 14 dní
Pneumónia získaná v nemocnici, vrátane pneumónie spojenej s umelou ventiláciou	7 až 14 dní
Infekčná endokarditída	4 až 6 týždňov***

*Pokračujte až do doby, kedy nie je nutný ďalší debridement (chirurgické vyčistenie rany), pacient sa klinicky zlepšil a je afebrilný po dobu 48 až 72 hodín.

**V prípade infekcií protetických kĺbov treba zvážiť dlhšie cykly perorálnej supresívnej liečby vhodnými antibiotikami.

***Trvanie a nutnosť kombinovanej liečby je založená na type chlopne a (mikro)organizmu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Môžu byť potrebné nižšie udržiavacie dávky vzhľadom na zníženú funkciu obličiek súvisiacu s vekom.

Porucha funkcie obličiek

U dospelých a pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebné venovať pozornosť skôr úvodnej štartovacej dávke nasledovanej minimálnymi hladinami vankomycínu v sére ako plánovanému dávkovaciemu režimu, najmä u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo u tých, ktorí podstupujú liečbu nahrádzajúcu funkciu obličiek (RRT, renal replacement therapy) kvôli 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 medzi podávaním ako podávať nižšie denné dávky.

Má sa náležite zvážiť súbežné podávanie liekov, ktoré môžu znížiť klírens vankomycínu a/alebo zosilniť jeho nežiaduce účinky (pozri časť 4.4).

Vankomycín je slabo dialyzovateľný intermitentnou hemodialýzou. Použitie membrán s vysokou priepustnosťou (high-flux) a kontinuálnej liečby nahrádzajúcej funkciu obličiek (CRRT, continuous renal replacement therapy) však zvyšuje klírens vankomycínu a vo všeobecnosti vyžaduje náhradnú dávku (zvyčajne po hemodialýze v prípade intermitentnej hemodialýzy).

Dospelí

Úpravy dávky u dospelých pacientov môžu byť založené na odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (eGFR) podľa nasledujúceho vzorca:

Muži $[Hmotnosť\ (kg) \times 140 - vek\ (roky)] / 72 \times sérový\ kreatinín\ (mg/dl)$

Ženy: $0,85 \times$ hodnota vyrátaná podľa vyššie uvedeného vzorca.

Zvyčajná úvodná dávka u dospelých pacientov je 15 až 20 mg/kg, ktorá sa môže podať 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, primerané časovanie a veľkosť nasledovných dávok vo veľkej miere závisí od

spôsobu RRT a má byť založené na minimálnych hladinách vankomycínu v sére a na reziduálnej funkcii obličiek (pozri časť 4.4). V závislosti od klinickej situácie sa môže zvážiť pozdržanie ďalšej dávky počas čakania na výsledky stanovenia hladín vankomycínu.

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

Pediatrická populácia

Úprava dávky u pediatrických pacientov vo veku 1 rok a starších môže byť založená na odhadovanej miere 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 získať radu odborníka, pretože revidovaný Schwartzov vzorec u nich nie je možné aplikovať.

Orientačné odporúčanie ohľadom dávkovania pre pediatrickú populáciu je uvedené v tabuľke nižšie a sleduje tie isté princípy ako u dospelých pacientov.

GFR (ml/min/1,73m ²)	IV 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 hladín*
Intermitentná hemodialýza		
Peritoneálna dialýza		
Kontinuálna liečba nahrádzajúca funkciu obličiek	15 mg/kg	opakovaná dávka na základe hladín*

*Primerané časovanie a veľkosť nasledovných dávok vo veľkej miere závisí od spôsobu RRT a má byť založené na sérových hladinách vankomycínu získaných pred podaním dávky a na reziduálnej funkcii obličiek. V závislosti od klinickej situácie sa môže zvážiť pozdržanie ďalšej dávky po dobu čakania na výsledky stanovenia hladín vankomycínu.

Porucha funkcie pečene

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

Tehotenstvo

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

Obézni pacienti

U obéznych pacientov má 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 CDI. Táto dávka sa môže zvýšiť až na 500 mg každých 6 hodín po dobu 10 dní v prípade závažného alebo komplikovaného ochorenia. Maximálna denná dávka nemá presiahnuť 2 g.

U pacientov s mnohonásobnou rekurenciou infekcií sa môže zväžiť liečba prebiehajúcej epizódy CDI vankomycínom 125 mg štyrikrát denne počas 10 dní nasledovaná 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 vo veku menej ako 12 rokov

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

Môže byť nutné prispôbiť dĺžku liečby vankomycínom klinickému priebehu u jednotlivých pacientov. Ak je to možné, má sa ukončiť liečba antibakteriálnym liečivom, o ktorom sa predpokladá, že vyvolal CDI. Má sa zabezpečiť primerané nahradenie (doplnenie) tekutín a elektrolytov.

Monitorovanie sérových koncentrácií vankomycínu

Frekvenciu monitorovania lieku počas liečby (TDM, therapeutic drug monitoring) je potrebné individualizovať na základe klinickej situácie a odpovede na liečbu, v rozmedzí od denného odberu vzoriek, ktoré môže byť potrebné u niektorých hemodynamicky nestabilných pacientov, až po odber vzoriek najmenej raz za týždeň u stabilných pacientov s odpoveďou na liečbu. U pacientov s normálnou funkciou obličiek sa má sérová koncentrácia vankomycínu monitorovať na druhý deň liečby, tesne pred podaním ďalšej dávky.

U pacientov na intermitentnej hemodialýze majú byť hladiny vankomycínu zvyčajne získané pred začatím hemodialýzy.

Po perorálnom podaní sa majú u pacientov so zápalovými ochoreniami čriev monitorovať sérové koncentrácie vankomycínu (pozri časť 4.4).

Minimálne terapeutické hladiny vankomycínu v krvi majú normálne byť 10 – 20 mg/l, v závislosti od miesta infekcie a citlivosti patogénu. Klinickými laboratóriami sú zvyčajne odporúčané najnižšie hladiny 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 pri predpoklade individuálnych nárokov na dávku pre dosiahnutie adekvátnej AUC. Prístup založený na modeli sa môže použiť ako pre výpočet personalizovanej úvodnej dávky, tak aj pre úpravu dávky založenú na výsledkoch TDM (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Intravenózne podanie

Intravenózne vankomycín je zvyčajne podávaný ako intermitentná infúzia a odporúčania na dávkovanie uvedené v tejto časti pre intravenózne podávanie zodpovedajú tomuto typu podávania.

Vankomycín sa musí podávať iba pomalou intravenóznou infúziou v trvaní najmenej jednej hodiny alebo maximálnou rýchlosťou 10 mg/min (podľa toho, čo je dlhšie), ktorá je dostatočne zriedená (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 taktiež 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 prípravu infúzneho roztoku, pozri časť 6.6.

Môže sa zväziť kontinuálna infúzia vankomycínu, napr. u pacientov s nestabilným klírensom vankomycínu.

Perorálne podanie

Môže sa použiť obsah injekčných liekoviek na parenterálne podávanie.

Obsah jednej injekčnej liekovky Vancomycinu hameln 500 mg sa môže rekonštituovať v 30 ml vody, zatiaľ čo obsah jednej injekčnej liekovky Vancomycinu hameln 1 000 mg sa môže rekonštituovať v 30 alebo 60 ml vody a podať pacientovi na vypitie (pozri tiež časť 6.6).

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 vzhľadom na riziko nekrózy v mieste podania injekcie.

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). Liečba vankomycínom sa musí v prípade hypersenzitívnych reakcií okamžite ukončiť a musia sa iniciovať náležité neodkladné opatrenia.

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

Vankomycín sa musí 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 už patogén nie je určený a nie je známe, že je citlivý, alebo pokiaľ neexistuje veľké podozrenie, že najpravdepodobnejší patogén(y) by bol(i) vhodný(vhodné) na liečbu vankomycínom.

Racionálne použitie vankomycínu musí zohľadňovať bakteriálne spektrum aktivity, bezpečnostný profil a vhodnosť štandardnej antibakteriálnej liečby pri liečbe jednotlivého pacienta.

Ototoxicita

Ototoxicita, ktorá môže byť prechodná alebo trvalá (pozri časť 4.8) sa hlásila u pacientov s predchádzajúcou hluchotou, ktorí užívali nadmerné intravenózne dávky, alebo ktorí užívali súbežnú liečbu iným ototoxickým liečivom, ako sú aminoglykozidy. Je potrebné sa vyhnúť podávaniu vankomycínu aj u pacientov s predchádzajúcou stratou sluchu. Hluchote môže predchádzať tinitus. Skúsenosti s inými antibiotikami naznačujú, že hluchota môže byť progresívna napriek ukončeniu liečby. Na to, aby sa znížilo riziko ototoxicity sa musia pravidelne hodnotiť krvné hladiny a odporúča sa pravidelné testovanie sluchových funkcií.

Na poškodenie sluchu sú zvlášť náchylní starší ľudia. Sledovanie vestibulárnych a sluchových funkcií u starších ľudí sa musí vykonať počas liečby a po liečbe. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému alebo následnému podávaniu iných ototoxických látok (pozri časť 4.5).

Reakcie súvisiace s infúziou

Rýchle podanie bolusu (t.j. počas niekoľkých minút) sa môže spájať s prehnanou hypotenziou (vrátane šoku a zriedkavo, zastavenia srdca), reakciou podobnou histamínovej odpovedi a makulopapulárnou alebo erytematóznou vyrážkou („reakcia súvisiaca s infúziou vankomycínu“). Vankomycín sa musí podávať pomocou pomalej infúzie v zriedenom roztoku (2,5 až 5,0 mg/ml) rýchlosťou nie vyššou ako 10 mg/min a počas minimálne 60 minút, aby sa zabránilo reakciám spojeným s rýchlou infúziou. Zastavenie infúzie zvyčajne vedie k rýchlemu vymiznutiu týchto reakcií.

Frekvencie reakcií súvisiacich s infúziou (hypotenzia, sčervenenie, erytém, žihľavka a svrbenie) sa zvyšujú pri súbežnom podávaní s anestetickými liekmi (pozri časť 4.5). Frekvencie možno znížiť podaním infúzie vankomycínu počas minimálne 60 minút, pred uvedením do anestézie.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs)

V súvislosti s liečbou vankomycínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs, severe cutaneous adverse reactions) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) a akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8). Väčšina z týchto reakcií sa vyskytla v priebehu niekoľkých dní a až do ôsmich týždňov od začatia liečby vankomycínom.

V čase predpisovania 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 vyvinula SCAR počas používania vankomycínu, liečba vankomycínom sa nesmie už nikdy opätovne začať.

Reakcie súvisiace s miestom podania

U mnohých pacientov používajúcich intravenózne vankomycín sa môže objaviť bolesť a tromboflebitída, ktoré sú príležitostne závažné. Frekvencia a závažnosť tromboflebitídy sa môže minimalizovať pomalým podávaním lieku ako zriedeného roztoku (pozri časť 4.2) a pravidelnou zmenou miest podania infúzie.

Účinnosť a bezpečnosť vankomycínu neboli stanovené pre intratekálne, intralumbálne a intraventrikulárne spôsoby podávania.

Nefrotoxicita

Vankomycín sa má podávať s opatnosťou pacientom s insuficienciou obličiek, vrátane anúrie, nakoľko možnosť rozvoja toxických účinkov je omnoho vyššia pri dlhodobom 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, v uvedenom poradí (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 (HORV, hemorrhagic occlusive retinal vasculitis) vrátane trvalej straty zraku.

Pediatrická populácia

Súčasná odporúčania pre intravenózne dávkovanie pre pediatrickú populáciu, najmä pre deti vo veku do 12 rokov, môžu viesť k nižším ako liečebným (subterapeutickým) hladinám vankomycínu u veľkého počtu detí. Bezpečnosť zvýšeného dávkovania vankomycínu však nebola patrične hodnotená a všeobecne nemožno odporúčať dávky vyššie ako 60 mg/kg/deň.

Vankomycín sa musí podávať s mimoriadnou opatrnosťou u predčasne narodených novorodencov a malých dojčiat, vzhľadom na nezrelosť ich obličiek a možné zvýšenie sérových koncentrácií vankomycínu. Preto sa musia u týchto detí pozorne monitorovať koncentrácie vankomycínu v krvi. Súbežné podávanie vankomycínu a anestetických liečiv sa u detí spájalo s erytémom a sčervenením podobným histamínovej reakcii. Podobne, súbežné použitie s nefrotoickými liečivami ako sú aminoglykozidové antibiotiká, nesteroidné protizápalové lieky (napr. ibuprofén na uzáver otvoreného ductus arteriosus) alebo amfotericín B, sa spájalo so zvýšeným rizikom nefrotoxicity (pozri časť 4.5), a preto je indikované častejšie monitorovanie sérových hladín vankomycínu a renálnej funkcie.

Použitie u starších ľudí

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

Interakcie s anestetickými liečivami

Anestetikami vyvolaný útlm myokardu sa môže vankomycínom zosilniť. Počas anestézie sa musí dávka dobre zriediť a podávať pomaly za dôkladného monitorovania srdca. Zmeny polohy sa musia odložiť pokým infúzia nie je dokončená 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

Predĺžené podávanie vankomycínu môže mať za následok premnoženie necitlivých organizmov. Nevyhnutné je pozorné sledovanie pacienta. Ak sa počas liečby objaví superinfekcia, musia sa prijať náležité opatrenia.

Perorálne podávanie

Intravenózne podávanie vankomycínu nie je účinné na liečbu infekcií spôsobených *Clostridium difficile*. Na túto indikáciu sa vankomycín musí podávať perorálne.

Testovanie na kolonizáciu *Clostridium difficile* alebo stanovenie toxínov sa neodporúča u detí mladších ako 1 rok, vzhľadom na vysoký pomer asymptomatickej kolonizácie, pokiaľ nie je prítomná závažná hnačka u detí s rizikovými faktormi stázy ako Hirschsprungova choroba, operovaná análna atrezia alebo ďalšie závažné poruchy (črevnej) motility. Vždy sa majú hľadať alternatívne etiológie a musí sa potvrdiť enterokolitída spôsobená *Clostridium difficile*.

Potenciál systémovej absorpcie

Absorpcia sa môže zvýšiť u pacientov so zápalovými poruchami črevnej sliznice alebo s *Clostridium difficile* vyvolanou pseudomembranóznou kolitídou. U týchto pacientov môže byť riziko rozvoja nežiaducich reakcií, najmä pokiaľ 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.

Nefrotoxicita

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

Ototoxita

Sériové vyšetrenia funkcie sluchu môžu byť užitočné na minimalizáciu rizika ototoxicity u pacientov s existujúcou stratou sluchu alebo u pacientov užívajúcich súbežne liečbu ototoickými liečivami, ako sú napríklad aminoglykozidy.

Interakcie s liekmi znižujúcimi (črevnú) motilitu a s inhibítormi protónovej pumpy

Je nutné vyhnúť sa podávaniu liekov znižujúcich (črevnú) motilitu a musí sa prehodnotiť podávanie inhibítorov protónovej pumpy.

Rozvoj bakteriálnej rezistencie

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné potenciálne nefrotoxicke alebo ototoxické lieky

Súbežné alebo sekvenčné alebo topické používanie iných potenciálne ototoxických alebo nefrotoxicých liečiv, ako sú amfotericín B, aminoglykozidy, bacitracín, polymyxín B, kolistín, viomycín, cisplatina diuretiká so silným účinkom (kľúčkové diuretiká), piperacilín/tazobaktám, a NSAID, môže zvýšiť toxicitu vankomycínu, a ak je potrebné ich podávanie, majú sa použiť s opatrnosťou a vhodným monitorovaním (pozri časť 4.4).

Anestetiká

Súbežné podávanie vankomycínu s anestetikami sa spájalo s erytémom, sčervenením podobným histamínovej reakcii a s anafylaktoidnými reakciami (pozri časť 4.4).

Zaznamenalo sa, že frekvencia udalostí súvisiacich s infúziou sa zvyšuje pri súbežnom podávaní s anestetikami. Udalosti súvisiace s infúziou možno minimalizovať podávaním vankomycínu vo forme 60-minútovej infúzie pred uvedením do anestézie. Pri podávaní počas anestézie sa musia dávky zriediť na 5 mg/ml alebo menej a podávať pomaly za dôsledného monitorovania funkcií srdca. Zmeny polohy sa majú odložiť pokiaľ infúzia nie je dokončená pre umožnenie posturálneho prispôsobenia (pozri časť 4.4).

Myorelaxancia

Ak sa počas chirurgického zákroku alebo bezprostredne po ňom aplikuje vankomycín, účinky (neuromuskulárny blok) súbežne podaných svalových relaxantov (napr. sukcynylcholín) sa môžu zintenzívniť alebo predĺžiť.

Lieky, ktoré inhibujú črevnú motilitu a inhibítory protónovej pumpy

Perorálne podanie: v súlade s lokálnymi odporúčaniami pre liečbu infekcie vyvolanej *Clostridioides difficile* sa má zvážiť ukončenie podávania inhibítorov protónovej pumpy a liekov znižujúcich motilitu čriev.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie teratogenity sa uskutočnili s 5-násobkom ľudskej dávky na potkanoch a 3-násobkom ľudskej dávky na králikoch a neodhalili žiadne znaky poškodenia plodu spôsobené vankomycínom. V kontrolovanej klinickej štúdii sa hodnotili potenciálne ototoxické a nefrotoxicke účinky vankomycínium-chloridu na dojčatá, keď sa liek podával tehotným ženám kvôli závažným stafylokokovým infekciám ako komplikácii pri intravenóznom užívaní drog. Vankomycínium-chlorid sa našiel v pupočníkovej krvi. Nezaznamenala sa žiadna perцепčná strata sluchu alebo nefrotoxicita, ktorú možno pripísať vankomycínu. Jedno dojča, ktorého matka dostávala vankomycín v treťom trimestri, malo prevodovú stratu sluchu, ktorú nebolo možné pripísať vankomycínu. Pretože sa vankomycín podával iba v druhom a treťom trimestri, nie je známe, či spôsobuje poškodenie plodu.

Vankomycín sa má podávať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch a jeho hladiny v krvi sa majú starostlivo monitorovať, aby sa minimalizovalo riziko fetálnej toxicity. Hlásilo sa však, že tehotné pacientky môžu na dosiahnutie terapeutických sérových koncentrácií vyžadovať významne zvýšené dávky vankomycínu.

Dojčenie

Vankomycín sa vylučuje do materského mlieka a perorálne sa zle absorbuje, preto sa neočakávajú systémové nežiaduce reakcie u dojčených detí. Vankomycín sa má dojčiacim matkám podávať opatrne kvôli možným zmenám gastrointestinálnej flóry a hnačke u dojčat'a. Dojčatá sa majú sledovať kvôli nožnej hnačke.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku vankomycínu na fertilitu zvierat.

4.7 Ovpkyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vankomycín nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

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 („reakcia súvisiaca s infúziou vankomycínu”).

Absorpcia vankomycínu z gastrointestinálneho traktu je zanedbateľná. Napriek tomu pri závažných zápaloch črevnej sliznice, najmä v kombinácii s insuficienciou obličiek, 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), toxikkej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) a akútnej generalizovanej exantemózne pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V každej skupine frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Nižšie uvedené nežiaduce reakcie sú definované použitím nasledujúcej konvencie MedDRA a databázy tried orgánových systémov:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (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, tinnitus, závrat
Poruchy srdca a srdcovej činnosti:	
Veľmi zriedkavé	zastavenie srdca

Poruchy ciev:	
Časté	pokles krvného tlaku
Zriedkavé	vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:	
Časté	dyspnoe, stridor
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	
Zriedkavé	nauzea
Veľmi zriedkavé	pseudomembranózna enterokolitída
Neznáme	vracanie, hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva:	
Časté	sčervenenie hornej časti tela („reakcia súvisiaca s infúziou vankomycínu“), vyrážka a zápal slizníc, svrbenie, žihľavka
Veľmi zriedkavé	exfoliatívna dermatitída, toxická epidermálna nekrolýza (TEN), Stevensov-Johnsonov syndróm, IgA lineárna bulózna dermatóza
Neznáme	Eozinofília a systémové príznaky (DRESS syndróm), AGEP (Akútna Generalizovaná Exantematózná Pustulóza, Acute Generalized Exanthematous Pustulosis)
Poruchy obličiek a močových ciest:	
Časté	insuficiencia obličiek manifestovaná primárne zvýšenou hladinou sérového kreatinínu a sérovej urey
Zriedkavé	intersticiálna nefritída, akútne zlyhanie obličiek
Neznáme	akútna tubulárna nekróza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	
Časté	flebitída, sčervenenie hornej časti tela a tváre
Zriedkavé	lieková horúčka, triaška, bolesť a svalové kŕče hrudných a chrbtových svalov

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reverzibilná neutropénia zvyčajne začína jeden týždeň alebo neskôr po začatí intravenózneho liečby alebo po celkovej dávke vyššej ako 25 g.

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

Tinitus, pravdepodobne predchádzajúci strate sluchu, má byť považovaný za indikáciu pre ukončenie liečby.

Ototoxicita bola primárne hlásená u pacientov, ktorým boli podávané vysoké dávky, alebo u pacientov, ktorí súbežne dostávali liečbu iným ototoxickým liekom, ako sú aminoglykozidy, alebo u pacientov, ktorí mali preexistujúci pokles funkcie obličiek alebo sluchu.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil je všeobecne konzistentný medzi deťmi a dospelými pacientmi. U detí bola opísaná nefrotoxicita, zvyčajne v spojení s inými nefrotoxickými liečivami 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 starostlivosť s udržovaním glomerulárnej filtrácie. Vankomycín sa slabo odstraňuje z krvi hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou. Zistilo sa, že hemoperfúzia so živicom Amberlite XAD-4 má obmedzený prínos.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:

Antibiotiká na systémové použitie, glykopeptidové antibiotiká; ATC kód: J01XA01 na intravenózne použitie.

Antidiaroidiká, črevné antiinfektíva a antiflogistiká, antibiotiká; ATC kód: A07AA09 na perorálne použitie.

Mechanizmus účinku

Vankomycín je tricyklické glykopeptidové antibiotikum, ktoré inhibuje syntézu bunkovej steny u citlivých baktérií väzbou s vysokou afinitou na D-alanyl-D-alanínové zakončenie jednotky prekursoru bunkovej steny. Liečivo je pomaly baktericídne pre deliace sa mikroorganizmy. Navyše narušuje permeabilitu bakteriálnej bunkovej membrány a syntézu RNA.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah (PK/PD)

Vankomycín vykazuje aktivitu nezávislú na koncentrácii, s plochou pod krivkou koncentrácií (AUC) rozdelenou minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC) cieľového organizmu ako primárny ukazovateľ predpovede účinnosti. Na základe údajov *in vitro*, zvieracích a obmedzených údajov u ľudí bol stanovený pomer AUC/MIC s hodnotou 400 ako cieľový PK/PD pre dosiahnutie klinickej účinnosti vankomycínu. Pre dosiahnutie tohto cieľa, kedy 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 u enterokokov a je založená na získaní rozličných „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; obzvlášť alarmujúce sú multirezistentné kmene *Enterococcus faecium*.

Van gény boli zriedkavo nájdené u *Staphylococcus aureus*, kde zmeny v štruktúre bunkovej steny majú za následok „strednú“ citlivosť, ktorá je najčastejšie heterogénna. Rovnako boli hlásené meticilín-rezistentné kmene *staphylococcus* (MRSA) so zníženou citlivosťou na vankomycín. Znížená citlivosť alebo rezistencia na vankomycín pri rode *Staphylococcus* nie je dobre vysvetlená. Je potrebných niekoľko genetických prvkov a mnohonásobné mutácie.

Neexistuje skrížená rezistencia medzi vankomycínom a inými triedami antibiotík. Vyskytuje sa skrížená rezistencia s inými glykopeptidovými antibiotikami, ako je teikoplanín. Sekundárny rozvoj rezistencie v priebehu 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*. Pretože 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 predchádzajúce testovanie synergizmu.

Musia sa získať vzorky pre bakteriálne kultúry, aby bolo možné izolovať a identifikovať vyvolávajúce organizmy a stanoviť ich citlivosť na vankomycín.

Hraničné hodnoty testov citlivosti

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

Prevalencia získanej rezistencie sa môže u vybraných druhov líšiť geograficky a v čase a je potrebná informácia o rezistencii v príslušnom mieste, najmä pri liečbe závažných infekcií. Podľa potreby sa má vyhľadať odporúčanie odborníka, ak je miestna prevalencia rezistencie taká, že prínos lieku je prinajmenšom pri niektorých typoch infekcií sporný. Táto informácia poskytuje iba približné usmernenie ohľadom možnosti, či sú mikroorganizmy citlivé na vankomycín.

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST)) sú nasledujúce:

www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

<u>Zvyčajne citlivé druhy</u>
Grampozitívne <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Meticilín-rezistentný <i>Staphylococcus aureus</i> Koaguláza-negatívne stafylokoky <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i>
Anaeróbne druhy <i>Clostridium spp.</i> okrem <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Druhy, pri ktorých môže byť získaná rezistencia problémom</u>
<i>Enterococcus faecium</i>
<u>Inherentne rezistentné</u>
Všetky gramnegatívne baktérie Grampozitívne aeróbne druhy <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , <i>Heterofermentative Lactobacillus</i> , <i>Leuconostoc spp</i> <i>Pediococcus spp.</i>
Anaeróbne druhy <i>Clostridium innocuum</i>

Výskyt rezistencie na vankomycín sa líši od jednej nemocnice k druhej a preto je potrebné kontaktovať lokálne mikrobiologické laboratórium kvôli získaniu relevantných lokálnych informácií.
--

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Vankomycín sa podáva intravenózne na liečbu systémových infekcií.

V prípade pacientov s normálnou funkciou obličiek vyvolá intravenózna infúzia viacnásobných dávok 1 000 mg vankomycínu (15 mg/kg) počas 60 minút približne priemerné plazmatické koncentrácie 50 – 60 mg/l (hneď po skončení infúzie), 20 – 25 mg/l (2 hodiny po skončení infúzie) a 5 – 10 mg/l (11 hodín po skončení infúzie). Plazmatické hladiny dosiahnuté po viacnásobných dávkach sú podobné hladinám, ktoré sa dosahujú po jednorazovej dávke.

Po perorálnom podaní sa vankomycín zvyčajne neabsorbuje do krvi. Absorpcia sa však môže vyskytnúť po perorálnom podaní pacientom s (pseudomembranóznou) kolitídou. To môže viesť k akumulácii vankomycínu u pacientov s koexistujúcou poruchou funkcie obličiek.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 60 l/1,73 m² telesného povrchu. Pri sérových koncentráciách vankomycínu od 10 mg/l až 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. Pri nezapálených mozgových blanách 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. V prvých 24 hodinách 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 vzhľadom na ototoxicitu liečby vankomycínom.

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

Hoci vankomycín nie je účinne eliminovaný hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou, bolo hlásené zvýšenie klírensu vankomycínu pri hemoperfúzii a hemofiltrácii.

Po perorálnom podaní sa v moči vyskytuje iba zlomok podanej dávky. Naopak, vysoké koncentrácie vankomycínu sa nachádzajú 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 jednotlivé dávky.

Charakteristiky u osobitných skupín

Porucha funkcie obličiek

Vankomycín je primárne 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 Dávkovanie a spôsob podávania.

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.

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. U tejto subpopulácie sa zistili sérové koncentrácie vankomycínu vyššie ako tie, ktoré boli očakávané u zdravých dospelých mužov (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika vankomycínu ukázala širokú interindividuálnu variabilitu u predčasne a v termíne narodených novorodencov. Po intravenóznom podávaní u novorodencov, distribučný objem vankomycínu kolíše medzi 0,38 a 0,97 l/kg, podobný 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 nevykonali žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách hodnotiace karcinogénny potenciál, pri štandardných laboratórnych testoch sa nezistil žiadny mutagénny potenciál vankomycínu. Neuskutočnili sa žiadne konečné štúdie fertility.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Roztoky vankomycínu majú nízke pH (2,5 – 4,5), ktoré môže spôsobiť chemickú alebo fyzikálnu nestabilitu, ak sa zmiešajú s inými zlúčeninami. Je potrebné vyhnúť sa miešaniu s alkalickými roztokmi.

Ukázalo sa, že zmesi vankomycínu a betalaktámových antibiotík sú fyzikálne inkompatibilné. Pravdepodobnosť precipitácie sa zvyšuje s vyššími koncentraciami vankomycínu. Odporúča sa medzi podávaniami týchto antibiotík dostatočne vypláchnuť intravenózne hadičky. Ďalej sa odporúča zriediť roztoky vankomycínu na 5 mg/ml alebo menej.

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Intravenózne podanie

Rekonštituovaný roztok:

Po rekonštitúcii bola chemická a fyzikálna stabilita koncentrátu preukázaná počas 24 hodín pri teplote 25 °C a počas 96 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C).

Zriedený roztok:

Po ďalšom zriedení bola chemická a fyzikálna stabilita roztoku preukázaná počas 24 hodín pri teplote 25 °C alebo 96 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C) v rozsahu koncentrácií 5 mg/ml až 10 mg/ml.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní roztoku pred použitím je zodpovedný používateľ a nemajú za normálnych okolností presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Perorálne podanie

Rekonštituované roztoky na perorálne podanie sa môžu uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C) počas 96 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Rekonštituované a zriedené roztoky

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vancomycin hameln 500 mg a 1 000 mg:

Injekčná liekovka z číreho skla typu I s brómbutylovou zátkou a hliníkovým uzáverom s fialovým plastovým vyklápacím viečkom pre silu 500 mg a zeleným plastovým vyklápacím viečkom pre silu 1 000 mg.

Veľkosti balenia: 1, 5, 10 injekčných liekoviek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava rekonštituovaného roztoku

V čase použitia pridajte 10 ml vody na injekcie do injekčnej liekovky s obsahom 500 mg alebo 20 ml vody na injekcie do injekčnej liekovky s obsahom 1 000 mg. Takto rekonštituované injekčné liekovky poskytnú roztok s koncentráciou 50 mg/ml. Po rekonštitúcii vo vode sa vytvorí číry roztok.

JE POTREBNÉ ĎALŠIE RIEDENIE. Prečítajte si pokyny uvedené nižšie.

Príprava zriedeného infúzneho roztoku

Rekonštituované roztoky obsahujúce vankomycín s koncentráciou 50 mg/ml sa majú ďalej riediť v závislosti od spôsobu podávania. Vhodnými rozpúšťadlami na prípravu infúzneho roztoku sú nasledovné roztoky:

- 0,9 % roztok chloridu sodného (9 mg/ml),
- 5 % roztok glukózy (50 mg/ml),
- Ringerov laktátový roztok,
- 0,9 % roztok chloridu sodného (9 mg/ml) a 5 % roztok glukózy (50 mg/ml),
- 0,3 % roztok chloridu sodného (3 mg/ml) a 3,3 % roztok glukózy (33 mg/ml)
- Ringerov laktátový roztok a 5 % roztok glukózy (50 mg/ml)

Intermitentná infúzia je uprednostňovaný spôsob podávania.

Rekonštituované roztoky obsahujúce 500 mg vankomycínu sa musia ďalej zriediť s aspoň 100 ml rozpúšťadla.

Rekonštituované roztoky obsahujúce 1 000 mg vankomycínu sa musia ďalej zriediť s aspoň 200 ml rozpúšťadla.

Požadovaná dávka sa má podať intravenóznou infúziou počas najmenej 60 minút. Ak sa podáva počas kratšieho času alebo vo vyšších koncentráciách, existuje okrem tromboflebitídy aj možnosť vyvolania výraznej hypotenzie. Rýchle podanie môže spôsobiť aj začervenanie a prechodnú vyrážku na krku a ramenách.

Pokračujúca infúzia (sa má použiť len vtedy, ak liečba intermitentnou infúziou nie je možná).

1 – 2 g sa môžu pridať do dostatočne veľkého objemu vhodného vyššie uvedeného rozpúšťadla, aby sa umožnilo pomalé podávanie požadovanej dennej dávky pomocou intravenózne kvapkovej infúzie počas 24 hodín.

Pred podaním sa majú parenterálne lieky vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice a či nezmenili farbu vždy, keď to roztok alebo obal umožňuje. Má sa použiť len číry a bezfarebný roztok bez častíc.

Príprava perorálneho roztoku

Môže sa použiť obsah injekčných liekoviek na parenterálne podanie.

Obsah jednej injekčnej liekovky Vancomycin hameln 500 mg sa môže rekonštituovať v 30 ml vody, zatiaľ čo obsah jednej injekčnej liekovky Vancomycin hameln 1 000 mg sa môže rekonštituovať v 30 alebo 60 ml vody a podať pacientovi na vypitie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

hameln pharma gmbh
Inselstrasse 1
317 87 Hameln
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Vancomycin hameln 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok: 15/0300/24-S
Vancomycin hameln 1 000 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok: 15/0301/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2024