

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vancomycin AptaPharma 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Vancomycin AptaPharma 1000 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Vancomycin AptaPharma 1000 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Jedna injekčná liekovka obsahuje 1000 mg vankomycínium-chloridu, čo zodpovedá 1 000 000 IU vankomycínu. Po rekonštitúcii s 20 ml vody na injekcie obsahuje koncentrát na infúzny roztok 50 mg/ml vankomycínu.

Úplný zoznam pomocných látok nájdete v časti 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.
Biela až sivobiela alebo ružovkastá sterilná lyofilizovaná porózna hmota.

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 ventilátorovej pneumónie (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 a ktorí podstupujú veľký chirurgický výkon.

Perorálne podanie

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

Do úvahy sa majú vziať štandardné postupy pre vhodné použitie antibakteriálnych liečiv.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ak je to vhodné, vankomycín sa má podávať v kombinácii s inými antibakteriálnymi liečivami.

Intravenózne podávanie

Začiatková dávka sa má zakladať na celkovej telesnej hmotnosti. Následné úpravy dávky sa majú zakladať na sérových koncentráciách na 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 dávku).

U vážne chorých pacientov sa môže použiť 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).

Na stanovenie dávkovacieho režimu pre novorodencov sa má vyžiadať rada od lekára ktorý je skúsený v liečbe novorodencov. Jeden možný spôsob dávkovania vankomycínu u novorodencov je uvedený v nasledovnej tabuľke: (pozri časť 4.4)

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

PMA: postmenštruačný vek [(post-menstrual age – (doba, ktorá uplynula od prvého dňa poslednej menštruácie do pôrodu (gestačný vek) plus doba, ktorá uplynula od pôrodu (popôrodný vek))].

Perioperačná profylaxia bakteriálnej endokarditídy vo všetkých vekových skupinách

Odporúčaná dávka je úvodná dávka 15 mg/kg pred začatím anestézie. V závislosti od dĺžky chirurgického výkonu môže byť potrebná druhá dávka vankomycínu.

Dĺžka liečby

Tabuľka nižšie uvádza navrhovanú dĺžku liečby. V každom prípade musí byť dĺžka liečby prispôbená typu a závažnosti infekcie a individuálnej klinickej odpovedi.

Indikácia	Dĺžka 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**
Pneumónia získaná v komunite	7 až 14 dní
Pneumónia získaná v nemocnici, vrátane ventilátorovej pneumónie	7 až 14 dní
Infekčná endokarditída	4 až 6 týždňov***

* Pokračujte až do času, kedy nie je nutný ďalší debridement (chirurgické vyčistenie rany), pacient sa klinicky zlepšil a je afebrilný počas 8 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 populácie

Starší ľudia

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 zvážiť začiatočnú štartovaciu dávku po ktorej nasledujú minimálne hladiny vankomycínu v sére skôr než plánovaný dávkovací režim, najmä u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo u tých, ktorí podstupujú liečbu nahrádzajúcu funkciu obličiek (renal replacement therapy - RRT) kvôli mnohým premenným faktorom, ktoré u nich môžu ovplyvniť hladiny vankomycínu.

U pacientov s miernym alebo stredne závažným zlyhávaním obličiek sa začiatočná dávka nesmie znižovať. U pacientov so závažným zlyhávaním obličiek je vhodnejšie predĺžiť interval medzi podávaním ako podávať nižšie denné dávky.

Musí 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 (continuous renal replacement therapy - CRRT) však zvyšuje klírens vankomycínu a všeobecne si vyžaduje náhradnú dávku (zvyčajne po hemodialyzačnom sedení v prípade intermitentnej dialýzy).

Dospelí

Úprava dávky u dospelých pacientov sa môže zakladať na odhadovanej miere glomerulárnej filtrácie (eGFR, glomerular filtration rate estimated) podľa nasledovného 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 začiatočná dávka pre 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 načasovanie a veľkosť následných dávok vo veľkej miere závisí od spôsobu RRT a musí sa zakladať 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 začiatočná nasycovacia dávka (25 až 30 mg/kg) nesmie znižovať.

Pediatrická populácia

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

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

$eGFR\ (ml/min/1,73\ m^2) = (výška\ cm \times 36,2) / sérový\ kreatinín\ (mikromol/l)$

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 odporúčania ohľadom dávkovania pre pediatrickú populáciu sú uvedené v tabuľke nižšie a riadia sa rovnakými princípmi 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	nasledujúca dávka na základe hladín*
Intermitentná hemodialýza		
Peritoneálna dialýza		
Kontinuálna terapia nahrádzajúca funkciu obličiek	15 mg/kg	nasledujúca dávka na základe hladín*

* Primerané časovanie a veľkosť následných dávok vo veľkej miere závisí od spôsobu RRT a musí sa zakladať na sérových hladinách vankomycínu získaných pred podaním dávky a na reziduálnej funkcii obličiek. V závislosti od klinickej situácie sa môže zväziť pozdržanie ďalšej dávky počas čakania na výsledky stanovenia hladín 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 koncentrácií v sére (pozri časť 4.6).

Obézni pacienti

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

Perorálne podávanie

Pacienti vo veku 12 rokov a starší

Liečba infekcií vyvolaných *Clostridium difficile* (CDI):

Odporúčaná dávka vankomycínu je 125 mg každých 6 hodín počas 10 dní pri prvej epizóde nezávažnej infekcie spôsobenej *Clostridium difficile* (CDI). Táto dávka sa môže zvýšiť až na 500 mg každých 6 hodín počas 10 dní v prípade závažného alebo komplikovaného ochorenia. Maximálna denná dávka nesmie presiahnuť 2 g.

U pacientov s mnohonásobným opakovaním infekcií sa môže zväziť 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 minimálne 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 nesmie presiahnuť 2 g.

U jednotlivých pacientov môže byť nutné prispôbiť dĺžku liečby vankomycínom klinickému priebehu. Kedykoľvek je to možné, musí byť ukončená liečba antibakteriálnym liečivom podozrivým

zo zapríčinenia CDI. Musí sa zabezpečiť primerané nahradenie (doplnenie) tekutín a elektrolytov.

Monitorovanie sérových koncentrácií vankomycínu:

Frekvencie monitorovania lieku (therapeutic drug monitoring – TDM) je potrebné individualizovať na základe klinickej situácie a odpovede na liečbu, v rozmedzí od denného odoberania vzoriek, ktoré môžu byť potrebné u niektorých hemodynamicky nestabilných pacientov, až po odoberanie vzoriek najmenej raz za týždeň u stabilných pacientov, ktorí vykazujú 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 na intermitentnej hemodialýze sa majú hladiny vankomycínu zvyčajne získať pred začatím hemodialyzačného sedenia.

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

Najnižšie 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 v predpovedaní individuálnych nárokov na dávku na dosiahnutie adekvátnej AUC. Prístup založený na modeli sa môže použiť ako na výpočet personalizovanej úvodnej dávky, tak aj na úpravu dávky založenej na výsledkoch TDM (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania:

Intravenózne podávanie

Intravenózny vankomycín sa zvyčajne podáva ako intermitentná infúzia a dávkovacie odporúčania uvedené v tejto časti na intravenózne podávanie zodpovedajú tomuto typu podávania.

Vankomycín sa musí podávať iba pomalou intravenóznou infúziou v trvaní najmenej jednej hodiny alebo najvyššou rýchlosťou 10 mg/min (podľa toho, čo je dlhšie), ktorá je dostatočne zriedená (najmenej 100 ml na 500 mg alebo najmenej 200 ml na 1000 mg) (pozri časť 4.4).

Pacienti, ktorých príjem tekutín musí byť obmedzený môžu tiež dostať roztok 500 mg/50 ml alebo 1000 mg/100 ml, hoci riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s infúziou sa môže pri týchto vyšších koncentráciách zvýšiť.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

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

Perorálne podávanie

Môže sa použiť obsah injekčných liekoviek na parenterálne podávanie.

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

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

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 opatnosťou 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 gram-pozitívne 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. Hluchotu 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 poškodenia 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.

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 („syndróm červeného muža“ alebo „syndróm červeného krku“). 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.

Parenterálne podávanie

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 opatnosťou 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 nefrotoxickými 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 koncentraciám 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, pokiaľ 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 nefrotoxickými liekmi je nutné sériové sledovanie obličkových funkcií.

Ototoxická

Sériové vyšetrenia funkcie sluchu môžu byť užitočné na minimalizáciu rizika ototoxicity u pacientov s existujúcou stratou sluchu alebo u pacientov užívajúcich súbežne liečbu ototoxickými 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

Súbežné podávanie vankomycínu a anestetík sa spájalo s erytémom, sčervenaním podobným ako

po histamíne a anafylaktoidnými reakciami (pozri časť 4.4).

Existujú hlásenia, že frekvencia udalostí súvisiacich s infúziou sa zvyšuje pri súbežnom podávaní anestetík. Udalosti súvisiace s infúziou možno minimalizovať podaním vankomycínu vo forme 60-minútovej infúzie pred podaním anestetika. Pri podávaní počas anestézie sa dávky musia zriediť na 5 mg/ml alebo menej a podávať pomaly so starostlivým monitorovaním srdca. Zmeny polohy sa majú odložiť, pokiaľ infúzia nie je dokončená na umožnenie posturálneho prispôsobenia.

Ak sa vankomycín podáva počas chirurgického výkonu alebo priamo po ňom, účinok (neuromuskulárna blokáda) súčasne používaných myorelaxancií (ako je sukcynylcholí) sa môže zvýšiť a predĺžiť.

Súbežné alebo následné systémové alebo lokálne použitie iných potenciálne ototoxických alebo nefrotoxických liekov, ako je amfotericín B, aminoglykozidy, bacitracín, polymixín B, kolistín, viomycín, cisplatina, kľučkové diuretiká, NSAID a piperacilín/tazobaktám, môže zvýšiť toxicitu vankomycínu a ak je potrebné ich podávanie majú sa používať s opatrnosťou a primeraným monitorovaním (pozri časť 4.4) (platí pre parenterálne liekové formy).

Perorálne podávanie: má sa zvážiť ukončenie liečby inhibítormi protónovej pumpy a liekov proti motilitě v súlade s miestnymi smernicami na liečbu infekcie *Clostridium difficile*.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita:

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o podávaní vankomycínu gravidným ženám. Reprodukčné toxikologické štúdie na zvieratách neodhalili žiadne známky poškodenia plodu (pozri časť 5.3). Vankomycín však prechádza placentou a potenciálne riziko embryonálnej alebo neonatálnej ototoxicity a nefrotoxicity nemožno vylúčiť (pozri časť 5.1). Vankomycín sa má preto používať počas gravidity len v nevyhnutných prípadoch a po starostlivom zvážení rizík.

Dojčenie:

Vankomycínium-chlorid sa vylučuje do materského mlieka. U dojčiacich matiek je potrebné vankomycín podávať veľmi opatrne s ohľadom na možné reakcie u detí (postihnutie črevnej flóry s hnačkou, kolonizácia kvasinkovými hubami a možná senzibilizácia). Vzhľadom na dôležitosť podávania vankomycínu matke, sa má zvážiť ukončenie dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami sú flebitída, pseudo-alergické reakcie a sčervenenie hornej časti tela (syndróm červeného krku - „red-neck syndrome”) v súvislosti s príliš rýchlym podávaním intravenózne infúzie vankomycínu.

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

V súvislosti s liečbou vankomycínom sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) a akútnej generalizovanej exantémovej

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 s použitím nasledovnej konvencie MedDRA a databázy tried orgánových systémov:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	
Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému:	
Zriedkavé	Reverzibilná neutropénia ¹ , agranulocytóza, eozinofília, trombocytopénia, pancytopenia.
Poruchy imunitného systému:	
Zriedkavé	Hypersenzitívne reakcie, anafylaktické reakcie ²
Poruchy ucha a labyrintu:	
Menej časté	Prechodná alebo trvalá strata sluchu ⁴
Zriedkavé	Vertigo, tinitus ³ , závraty
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 (syndróm červeného muža- “red man syndrome”), vyrážka a zápal slizníc, svrbenie, žihľavka
Veľmi zriedkavé	Exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Lineárne IgA bulózne dermatózy, Toxická epidermálna nekrolýza (TEN)
Neznáme	Eozinofília a systémové príznaky (DRESS syndróm – Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), AGEP (Akútna Generalizovaná Exantémová Pustulóza, Acute Generalized Exanthematous Pustulosis)
Poruchy obličiek a močových ciest:	

Časté	Renálna insuficiencia 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

¹Reverzibilná neutropénia zvyčajne začína jeden týždeň alebo neskôr po začatí intravenózne liečby alebo po celkovej dávke vyššej ako 25 g.

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

³Tinitus, pravdepodobne predchádzajúci nástupu straty sluchu, sa musí považovať za indikáciu na ukončenie liečby.

⁴Ototoxicita sa primárne hlásila u pacientov, ktorým sa podali vysoké dávky, alebo u pacientov, ktorí súbežne užívali liečbu iným ototoxickým liekom, ako sú aminoglykozidy, alebo u pacientov, ktorí mali existujúci pokles funkcie obličiek alebo sluchu.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil je všeobecne zhodný medzi deťmi a dospelými pacientmi. U detí bola opísaná nefrotoxicita, zvyčajne v spojení s inými nefrotoxicými liečivami, ako sú 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

Pri udržiavaní glomerulárnej filtrácie sa odporúča podporná liečba.

Vankomycín sa slabo odstraňuje z krvi hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou. Uvádza sa, že hemoperfúzia s Amberlitovou živicom 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

Mechanizmus účinku

Vankomycín je tricyklické glykopeptidové antibiotikum, ktoré inhibuje syntézu bunkovej steny u citlivých baktérií s vysoko afinitnou väzbou 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

Vankomycín vykazuje aktivitu nezávislú od koncentrácie s plochou pod krivkou koncentrácií (AUC) rozdelenou minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC, minimum inhibitory concentration) cieľového organizmu ako primárny ukazovateľ predpovede účinnosti. Na základe údajov *in vitro*, zvieracích 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. Na dosiahnutie tohto cieľa, keď MIC je $\geq 1,0$ mg/l, je potrebné dávkovanie v hornom rozpätí a vysoké najnižšie 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 rôznych van génových komplexov, ktoré modifikujú cieľový D-alanyl-D-alanín na D-alanyl-D-laktát alebo D-alanyl-D-serin, ktoré viažu vankomycín slabšie. V niektorých krajinách je pozorovaný narastajúci počet prípadov rezistencie, najmä u enterokokov; obzvlášť alarmujúce sú multi-rezistentné kmene *Enterococcus faecium*.

Vangény 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 u rodu *Staphylococcus* nie je dobre vysvetlená. Je potrebných niekoľko genetických prvkov a mnohonásobné mutácie.

Neexistuje skrížená rezistencia medzi vankomycínom a inými triedami antibiotík. Objavuje 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*. Nakoľko 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 gram-pozitívnym baktériám ako stafylokoky, streptokoky, enterokoky, pneumokoky a klostrídiá. Gram-negatívne baktérie sú rezistentné.

Prevalencia získanej rezistencie sa môže meniť geograficky a s časom pre vybrané druhy a je potrebná informácia o rezistencii v príslušnom mieste, najmä pri liečbe závažných infekcií. Podľa potreby sa musí vyhľadať rada špecialistu, keď je miestna prevalencia rezistencie taká, že užitočnosť liečiva minimálne u niektorých typov infekcií je otázná. Táto informácia poskytuje iba približné usmernenie ohľadom možnosti, či sú mikroorganizmy citlivé na vankomycín.

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing -EUCAST) sú nasledujúce:

	Citlivé	Rezistentné
--	---------	-------------

<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koaguláza-negatívne Staphylococci 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	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Gram pozitívne anaeróbne baktérie	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹ *S. aureus* s MIC vankomycínu 2 mg/l sú na hranici distribúcie divokého typu a môže sa vyskytnúť narušená klinická odpoveď.

Zvyčajne citlivé druhy
Gram pozitívne <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Meticilín-rezistentný <i>Staphylococcus aureus</i> Koaguláza-negatívne Staphylococci <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
Anaeróbne druhy <i>Clostridium</i> spp. okrem <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Druhy, pri ktorých môže byť získaná rezistencia problémom
<i>Enterococcus faecium</i>
Svojou podstatou odolné
Všetky Gram-negatívne baktérie Gram-pozitívne aeróbne druhy <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , heterofermentálny <i>Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp.
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 lokálnych informácií.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Vankomycín sa podáva intravenózne na liečbu systémových infekcií.

V prípade pacientov s normálnou funkciou obličiek, intravenózna infúzia opakovaných dávok 1 g vankomycínu (15 mg/kg) počas 60 minút navodí približné priemerné plazmatické koncentrácie 50 - 60 mg/l, 20-25 mg/l a 5-10 mg/l, okamžite po infúzii, 2 hodiny, a 11 hodín po skončení infúzie, v uvedenom poradí. Plazmatické hladiny dosiahnuté po opakovaných dávkach sú podobné hladinám dosiahnutým po jednej dávke.

Vankomycín sa po perorálnom podaní zvyčajne neabsorbuje do krvi. K absorpcii však môže dôjsť po perorálnom podaní u pacientov s (pseudomembranóznou) kolitídou. To môže viesť k akumulácii vankomycínu u pacientov so súčasnou poruchou funkcie obličiek.

Distribúcia

Distribučný objem je približne $60 \text{ l}/1,73 \text{ m}^2$ 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. 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 klírnsu vankomycínu pri hemoperfúzii a hemofiltrácii.

Linerarita/nelinearita

Koncentrácie vankomycínu všeobecne stúpajú proporcionálne so zvyšujúcou sa dávkou.

Plazmatické koncentrácie sú počas podávania opakovaných dávok podobné ako po podaní jednotlivkej 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 (pozri časť 4.6).

V kontrolovanej klinickej štúdii sa hodnotili potenciálne ototoxické a nefrotoxické účinky vankomycínium-chloridu na dojčatá, keď sa liek podával tehotným ženám na závažné stafylokokové infekcie, ktoré komplikujú intravenózne zneužívanie liekov. Vankomycínium-chloridu sa zistil v pupočníkovej krvi. Nebola zaznamenaná žiadna senzorineurálna strata sluchu alebo nefrotoxická, ktorú možno pripísať vankomycínu. Jedno dojča, ktorého matka dostávala vankomycín v treťom trimestri, zažilo prevodovú stratu sluchu, ktorú nemožno pripísať vankomycínu. Keďže vankomycín sa podával iba v druhom a treťom trimestri, nie je známe, či spôsobuje poškodenie plodu.

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 inter-individuálnu 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 na vyhodnotenie karcinogénneho potenciálu, v štandardných laboratórnych testoch sa nezistil žiadny mutagénny potenciál vankomycínu. Teratologické štúdie sa uskutočnili pri dávke 5-násobku ľudskej dávky na potkanoch a 3-násobku ľudskej dávky na králikoch a neodhalili žiadne dôkazy o poškodení plodu v dôsledku vankomycínu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne

6.2 Inkompatibility

Roztoky vankomycínu majú nízke pH, 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.

I napriek tomu, že intravitreálne podanie injekcie nie je schválený spôsob podávania vankomycínu, po intravitreálnom podaní injekcie vankomycínu a ceftazidímu pri endoftalmitíde sa hlásila precipitácia s použitím rôznych injekčných striekačiek a injekčných ihl. Precipitáty sa rozpúšťali postupne, s úplným vyčistením sklovcevej dutiny v priebehu dvoch mesiacov a so zlepšením zrakovej ostrosti. Tento liek sa nesmie miešať s inými infúznymi roztokmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Prášok:

3 roky

Rekonštituovaný roztok

Rekonštituovaný roztok s vodou na injekcie je stabilný počas 24 hodín pri uchovávaní 2 °C - 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite.

Zriedený roztok:

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa preukázala:

- počas obdobia 8 hodín pri 25 °C, po rekonštitúcii a ďalšom zriedení roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %);
- počas obdobia 4 dní pri uchovávaní pri 2-8 °C, po rekonštitúcii a ďalšom zriedení s Ringerovým laktátovým IV sérom a Ringerovým acetátovým IV sérom;
- počas obdobia 14 dní pri uchovávaní pri 2-8 °C, po rekonštitúcii a ďalšom zriedení roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %).

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Prášok v balení na predaj:

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Podmienky uchovávania po rekonštitúcii lieku a zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vnútorňý obal Vancomycin AptaPharma 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok: 10 ml injekčná liekovka z priehľadného bezfarebného skla typu I s chlórbutylovým uzáverom typu I a bielym hliníkovým a polypropylénovým viečkom, so samolepiacim identifikačným štítkom.
Vancomycin AptaPharma 1 000 mg prášok na infúzny koncentrát: 20 ml injekčná liekovka z priehľadného bezfarebného skla typu I s chlórbutylovým uzáverom typu I a modrým hliníkovým a polypropylénovým viečkom, so samolepiacim identifikačným štítkom..

Vonkajší obal: škatuľky s obsahom 1 alebo 10 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 roztoku

Vancomycin AptaPharma 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Rozpusťte prášok v 10 ml sterilnej vody na injekcie.

Vancomycin AptaPharma 1 000 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Rozpusťte prášok v 20 ml sterilnej vody na injekcie.

Jeden ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 50 mg vankomycínu.

Vzhľad rekonštituovaného roztoku

Po rekonštitúcii je roztok číry a bezfarebný bez viditeľných častíc.

Po rekonštitúcii sa získa roztok s pH medzi 2,5 – 4,5.

Podmienky uchovávaní rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3.

JE POTREBNÉ ĎALŠIE RIEDENIE. Prečítajte si pokyny nižšie:

Príprava konečného zriedeného infúzneho roztoku

Intermitentná infúzia je uprednostňovaný spôsob podávania.

Vancomycin AptaPharma 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Rekonštituovaný roztok obsahujúci 500 mg vankomycínu sa musí zriediť s ďalšími minimálne 100 ml rozpúšťadla.

Vancomycin AptaPharma 1 000 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Rekonštituovaný roztok obsahujúci 1 000 mg vankomycínu sa musí zriediť s ďalšími minimálne 200 ml rozpúšťadla.

Roztoky vhodné na riedenie sú:

- 9 mg/ml (0,9 %) roztok chloridu sodného
- 50 mg/ml (5 %) roztok glukózy
- Ringerov roztok s mliečnanom (vnútrožilový roztok)
- Ringerov acetátový roztok (vnútrožilový roztok)

Požadovaná dávka sa má podať intravenóznou infúziou počas minimálne 60 minút. Ak sa podáva počas kratšieho časového obdobia alebo vo vyšších koncentráciách, existuje možnosť okrem tromboflebitídy vyvolať aj výraznú hypotenziu. Rýchle podanie môže spôsobiť aj sčervenenie a prechodnú vyrážku na krku a ramenách.

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

Do dostatočne veľkého objemu roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %), Ringerovho roztoku s mliečnanom (vnútrožilový roztok) alebo Ringerovho acetátového roztoku (vnútrožilový roztok) pridajte:

- Dve až štyri injekčné liekovky s 500 mg vankomycínom (1-2 g) alebo
- jednu až dve injekčné liekovky s 1 000 mg vankomycínom (1-2 g)

aby sa umožnilo pomalé podávanie požadovanej dennej dávky pomocou intravenózne kvapkovej infúzie počas 24 hodín.

Odporúčané koncentrácie nie sú vyššie ako 5 mg/ml. U vybraných pacientov, u ktorých sa požaduje obmedzenie tekutín, sa môže použiť koncentrácia do 10 mg/ml (pozri časť 4.2).

Každá dávka sa má podávať s rýchlosťou nie vyššou ako 10 mg/min.

Podmienky uchovávaní zriedeného lieku, pozri časť 6.3, „Čas použiteľnosti“. Pred podaním sa majú rekonštituované a zriedené roztoky vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice a či nezmenili farbu. Má sa použiť len číry a bezfarebný roztok bez obsahu častíc.

Perorálne podávanie

Môže sa použiť obsah 500 mg injekčnej liekovky na parenterálne podávanie.

Môže sa použiť obsah 1 g injekčnej liekovky na parenterálne podávanie.

Na zlepšenie chuti možno do roztoku v čase podávania pridať bežné sirupy na ochutenie.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Vancomycin AptaPharma 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok:	15/0092/22-S
Vancomycin AptaPharma 1000 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok:	15/0093/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022