

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Vancomycin Viatris 500 mg  
Vancomycin Viatris 1 000 mg  
prášok na infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Vancomycin Viatris 500 mg

Jedna injekčná liekovka obsahuje 500 mg vankomycínu (vo forme chloridu), čo zodpovedá 500 000 IU.

Po rekonštitúcii s 10 ml vody na injekciu obsahuje roztok 50 mg/ml vankomycínu.

#### Vancomycin Viatris 1 000 mg

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg vankomycínu (vo forme chloridu), čo zodpovedá 1 000 000 IU.

Po rekonštitúcii s 20 ml vody na injekciu obsahuje roztok 50 mg/ml vankomycínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely až skoro biely alebo svetloružový až žltý prášok.

Po rekonštitúcii je pH roztoku medzi 2,8 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 spojenej s umelou ventiláciou (ventilator-associated pneumonia – VAP);
- infekčná endokarditída;
- bakteriémia, ktorá sa objaví v súvislosti alebo je podozrenie na súvislosť s niektorou vyššie uvedenou indikáciou.

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

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

### Intravenózne podanie

Počiatočná dávka má byť založená na celkovej telesnej hmotnosti. Následné úpravy dávky majú byť založené na sérových koncentráciách pre dosiahnutie cieľových terapeutických koncentrácií. Pre nasledujúce dávky a intervaly 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 (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 spodnej hladiny 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 termínu narodenia plus 27 dní)

Pre stanovenie dávkovacieho režimu 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 (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 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 najmenej 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 mikroorganizmu

## **Osobitné populácie**

### *Starší*

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

### *Porucha funkcie obličiek*

U dospelých a pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebné zvážiť počiatočnú 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 zlyhaním obličiek sa počiatočná dávka nesmie znižovať. U pacientov so závažným zlyhaním 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. Avšak použitie membrán s vysokou priepustnosťou (high-flux) a kontinuálnej liečby nahrádzajúcej funkciu obličiek (continuous renal replacement therapy -CRRT) zvyšuje klírens vankomycínu a všeobecne vyžaduje náhradnú dávku (zvyčajne po hemodialyzačnom sedení v prípade intermitentnej dialýzy).

### *Dospelí*

Úprava dávky u dospelých pacientov môže byť založená na odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (eGFR, glomerular filtration rate estimated) podľa nasledujúceho vzorca:

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

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

Zvyčajná počiatočná dávka pre dospelých pacientov je 15 až 20 mg/kg, ktorá môže byť podaná 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 musí byť založené na najnižších 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 počiatočná nasycovacia dávka (25 až 30 mg/kg) nesmie znižovať.

### *Pediatrická populácia*

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

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

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

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/1,73 m <sup>2</sup> )	i.v.dávka	Frekvencia
50-30	15 mg/kg	každých 12 hodín
29-10	15 mg/kg	každých 24 hodín
< 10	10-15 mg/kg	Opakovaná dávka na základe hladín*
Intermitentná hemodialýza		
Peritoneálna dialýza		
Kontinuálna terapia 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 musí byť založené na sérových hladinách vankomycínu získaných pred podaním dávky a na reziduálnej funkcii obličiek. V závislosti od klinickej situácie by sa mohlo zväziť pozdržanie ďalšej dávky po dobu 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 môže byť zvýšená až na 500 mg každých 6 hodín po dobu 10 dní v prípade závažného alebo komplikovaného ochorenia. Maximálna denná dávka nesmie presiahnuť 2 g.

U pacientov s mnohonásobným opakovaním infekcií sa môže zväziť liečba prebiehajúcej epizódy CDI vankomycínom 125 mg štyrikrát denne počas 10 dní nasledovaná buď znížením 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 nesmie presiahnuť 2 g.

Môže byť nutné prispôbiť dĺžku liečby vankomycínom klinickému priebehu u jednotlivých pacientov. 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 majú byť hladiny vankomycínu zvyčajne získané 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 pre dosiahnutie adekvátnej AUC. Prístup založený na modeli môže byť použitý ako pre výpočet personalizovanej úvodnej dávky, tak aj pre úpravu dávky založenú na výsledkoch TDM (pozri časť 5.1).

## **Spôsob podávania**

### **Intravenózne podávanie**

Intravenózne podávanie vankomycínu je zvyčajne podávané ako intermitentná infúzia a dávkovacie odporúčania 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 rýchlosťou najvyššie 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 taktiež dostať roztok 500 mg/50 ml alebo 1000 mg/100 ml, hoci riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s infúziou môže byť pri týchto vyšších koncentráciách zvýšené.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

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

### **Perorálne podávanie**

Po počiatočnej rekonštitúcii roztoku v injekčnej liekovke sa množstvo roztoku, ktoré sa má podať, odoberie z injekčnej liekovky pomocou odmernej striekačky vybavenej ihlou, preniesie sa do skleneného pohára alebo detskej fľaše a zriedi sa bezprostredne pred podaním.

Pokyny na prípravu roztoku pred podaním, pozri časť 6.6 “Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom“.

## **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.

#### **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 byť zahájené náležité neodkladné opatrenia.

U pacientov užívajúcich vankomycín počas dlhšieho časového obdobia alebo súbežne s inými liekmi, ktoré môžu spôsobiť neutropéniu alebo agranulocytózu, musí byť v pravidelných intervaloch monitorovaný 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 skřížená 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 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) bola hlásená u pacientov s predchádzajúcou hluchotou, ktorí užívali nadmerné intravenózne dávky, alebo ktorí užívali súbežnú liečbu iným ototoxickým liečivom ako sú aminoglykozidy. Vankomycínu je potrebné sa vyhnúť taktiež u pacientov s predchádzajúcou stratou sluchu. Hluchotu môže predchádzať tinnitus. Skúsenosti s inými antibiotikami naznačujú, že hluchota môže byť progresívna napriek ukončeniu liečby. Na to, aby sa znížilo riziko ototoxicity musia byť pravidelne hodnotené 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 musí byť vykonané 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) môže byť spojené s prehnanou hypotenziou (vrátane šoku a, vzácne, zástavy srdca), reakciou podobnou histamínovej odpovedi a makulopapulárnou alebo erytematóznou vyrážkou („syndróm červeného muža“ alebo „syndróm červeného krku“). Vankomycín musí byť podávaný v pomalej infúzii v zriedenom roztoku (2,5 až 5,0 mg/ml) rýchlosťou nie vyššou ako 10 mg/min a počas najmenej 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 zvyšuje pri súbežnom podávaní anestetických liekov (pozri časť 4.5). Môže to byť obmedzené podaním vankomycínu infúziou počas najmenej 60 minút, pred uvedením do anestézie.

##### Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR)

V súvislosti s liečbou vankomycínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, severe cutaneous adverse reaction) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxikkej 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, vankomycín sa má okamžite vysadiť 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 užívajúcich intravenózne vankomycín sa môže objaviť bolesť a tromboflebitída, ktoré sú príležitostne závažné. Frekvencia a závažnosť tromboflebitídy môže byť minimalizovaná 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 musí podávať s opatnosťou pacientom s renálnou insuficienciou, vrátane anúrie, nakoľko možnosť rozvoja toxických účinkov je omnoho vyššia pri predĺžených 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 menej ako 12 rokov, môžu viesť k nižším ako liečebným (subterapeutickým) hladinám vankomycínu u veľkého počtu detí. Avšak bezpečnosť zvýšeného dávkovania vankomycínu nebola patrične hodnotená a všeobecne nemôžu byť odporúčané dávky vyššie ako 60 mg/kg/deň.

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

#### Použitie u starších

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

### Interakcie s anestetickými liečivami

Anestetikami vyvolaný útlm myokardu môže byť vankomycínom zosilnený. Počas anestézie musí byť dávka dobre zriedená a podávaná pomaly za dôkladného monitorovania srdca. Zmeny polohy musia byť odložené pokiaľ infúzia nie je dokončená pre umožnenie posturálneho prispôsobenia (pozri časť 4.5).

### Pseudomembranózna enterokolitída

V prípade závažnej pretrvávajúcej hnačky sa musí vziať do úvahy možnosť pseudomembranózne enterokolitídy, ktorá by mohla 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 byť prijaté náležité opatrenia.

### Perorálne podávanie

Intravenózne podávanie vankomycínu nie je účinné pre liečbu infekcií spôsobených *Clostridium difficile*. Pre 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 môže byť zvýšená 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.

### **Ototoxicita**

Sériové vyšetrenia funkcie sluchu môžu byť užitočné pre 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 byť prehodnotené podávanie inhibítorov protónovej pumpy.

### **Rozvoj bakteriálnej rezistencie**

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



#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

##### Iné potenciálne nefrotoxické alebo ototoxické liečivá

Súbežné alebo následné podávanie vankomycínu s inými potenciálne neurotoxickými a/alebo nefrotoxickými liečivami najmä gentamycínom, amfotericínom B, streptomycínom, neomycínom, kanamycínom, amikacínom, tobramycínom, viomycínom, bacitracínom, polymyxínom B, kolistínom, piperacilínom/tazobaktámom alebo cisplatinou môže znásobiť nefrotoxicitu a/alebo ototoxicitu vankomycínu a následne si vyžaduje pozorné sledovanie pacienta (pozri časť 4.4).

V dôsledku synergického účinku (napr. s gentamycínom) sa musí maximálna dávka vankomycínu v týchto prípadoch obmedziť na 500 mg každých 8 hodín.

##### Anestetiká

Súbežné podávanie vankomycínu a anestetík bolo spojené s erytémom, návalmi tepla podobnými ako spôsobuje histamín a anafylaktoidnými reakciami. Toto sa môže zmierniť, ak sa vankomycín podá počas 60 minút pred indukciou anestézie (pozri Časť 4.4).

##### Myorelaxanciá

Ak sa vankomycín podáva počas chirurgického zákroku alebo krátko po ňom, účinok (nervovosvalová blokáda) súbežne podávaných myorelaxancií (napr. sukcinylcholínu) môže byť zvýšený alebo predĺžený.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita:

Nie sú dostupné žiadne skúsenosti týkajúce sa bezpečnosti použitia vankomycínu počas gravidity u ľudí. Reprodukčné toxikologické štúdie na zvieratách nepreukázali účinky na vývoj embrya, plodu alebo obdobie gravidity (pozri časť 5.3).

Avšak vankomycín prestupuje cez placentu, preto sa potenciálne riziko embryonálnej a neonatálnej ototoxicity a nefrotoxicity nemôže vylúčiť. Preto sa má vankomycín podávať počas gravidity len v prípade, keď je to nevyhnutné a po dôslednom zvážení prínosu a rizika liečby.

##### Dojčenie:

Vankomycín sa vylučuje do materského mlieka a perorálne sa zle absorbuje, preto sa systémové nežiaduce účinky u dojčených detí neočakávajú. Vankomycín sa má podávať opatrne dojčiacim matkám kvôli možnej zmene gastrointestinálnej flóry a hnačke a dojčatá treba pozorovať kvôli novej hnačke.

##### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne štúdie fertility (u mužov ani u žien) pre vankomycín.

#### **4.7 Ovplyvnenie 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 sú flebitída, pseudo-alergické reakcie a sčervenenie hornej časti tela (syndróm červeného krku - "red-neck syndrome") v súvislosti s príliš rýchlou intravenóznou infúziou vankomycínu.

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

V súvislosti s liečbou vankomycínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), 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 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 ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	
<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Zriedkavé	Reverzibilná neutropénia <sup>1</sup> , agranulocytóza, eozinofília, trombocytopénia, pancytopénia.
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Zriedkavé	Hypersenzitívne reakcie, anafylaktické reakcie <sup>2</sup>
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Menej časté	Prechodná alebo trvalá strata sluchu <sup>4</sup>
Zriedkavé	Vertigo, tinnitus <sup>3</sup> , závraty
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Veľmi zriedkavé	Zástava srdca
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté	Pokles krvného tlaku
Zriedkavé	Vaskulitída
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Časté	Dyspnoe, stridor
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Zriedkavé	Nauzea
Veľmi zriedkavé	Pseudomembranózna enterokolitída
Neznáme	Vracanie, hnačka
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Časté	Sčervenenie hornej časti tela (syndróm červeného muža- "red man syndrome"), vyrážka a zápal slizníc, svrbenie, žihľavka
Veľmi zriedkavé	Exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Toxická epidermálna nekrolýza (TEN), Lineárne IgA bulózne dermatózy
Neznáme	Eozinofília a systémové príznaky (DRESS syndróm), AGEP (Akútna Generalizovaná Exantematózna Pustulóza, Acute Generalized Exanthematous Pustulosis)
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	

Časté	Renálna insuficiencia manifestovaná primárne zvýšenou hladinou sérového kreatinínu a sérovej urey
Zriedkavé	Intersticiálna nefritída, akútne zlyhanie obličiek
Neznáme	Akútna tubulárna nekróza
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Časté	Flebitída, sčervenenie hornej časti tela a tváre
Zriedkavé	Lieková horúčka, triaška, bolesť a svalové kŕče hrudných a chrbtových svalov

Opis vybraných nežiaducich reakcií

<sup>1</sup>Reverzibilná neutropénia zvyčajne začína jeden týždeň alebo neskôr po začatí intravenózneho liečby alebo po celkovej dávke vyššej ako 25 g.

<sup>2</sup>Počas alebo krátko po podaní rýchlej infúzie sa môžu objaviť anafylaktické/anafylaktoidné reakcie vrátane sipotu. Reakcie sa zmiernia (poľavia), keď je podávanie ukončené, 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.

<sup>3</sup>Tinnitus, pravdepodobne predchádzajúci nástupu straty sluchu, musí byť považovaný za indikáciu na ukončenie liečby.

<sup>4</sup>Ototoxicita bola primárne hlásená u pacientov, ktorým boli podávané vysoké dávky, alebo u pacientov, ktorí súbežne užívali liečbu iným ototoxickým liekom, ako sú aminoglykozidy, alebo u pacientov, ktorí mali pre-existujúci 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 nefrotoxicými 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**

Bola hlásená toxicita v dôsledku predávkovania. 500 mg i. v. u dieťaťa vo veku 2 rokov viedlo k letálnej intoxikácii.

Podanie celkovo 56 g dospelému počas 10 dní viedlo k insuficiencii obličiek. Pri niektorých vysoko rizikových stavoch (napr. v prípade závažného poškodenia obličiek) sa môžu objaviť vysoké hladiny v sére, oto- a nefrotoxicke účinky.

*Opatrenia v prípade predávkovania:*

- Špecifické antidotum nie je známe.
  - Vyžaduje sa symptomatická liečba za súčasného udržiavania funkcie obličiek.
- Vankomycín sa slabo odstraňuje hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou. Pre zníženie koncentrácií vankomycínu v sére bola použitá hemofiltrácia alebo hemoperfúzia pomocou polysulfónových živíc.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antibakteriálne liečivá, glykopeptidové antibiotiká, ATC kód: J01XA01

#### Mechanizmus účinku

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

#### Farmakokinetický/ farmakodynamický vzťah

Vankomycín vykazuje aktivitu nezávislú na koncentrácii 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 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 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 slabo. V niektorých krajinách je pozorovaný narastajúci počet prípadov rezistencie, najmä u enterokokov; obzvlášť alarmujúce sú multi-rezistentné 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 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 testovanie predchádzajúceho 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 otázna. 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> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koaguláza-negatívne stafylokoky <sup>1</sup>	≤ 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

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

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

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

### Distribúcia

Distribučný objem je približne 60 l/1,73 m<sup>2</sup> 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.

Po perorálnom podaní je v moči nájdený iba zlomok podanej dávky. Naproti tomu sa vysoké koncentrácie vankomycínu nachádzajú v stolici (> 3100 mg/kg pri dávkach 2 g/deň).

### Linerarita/nelinearita

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

## 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).

### *Pacienti s nadváhou*

U pacientov s nadváhou môže byť ovplyvnená distribúcia vankomycínu kvôli zvýšeniu distribučného objemu, renálneho klírnsu 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 klírnsu 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**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Obmedzené údaje o mutagénnych účinkoch ukazujú negatívne výsledky, dlhodobé štúdie na zvieratách týkajúce sa karcinogénneho potenciálu nie sú k dispozícii. V štúdiách teratogenity, v ktorých boli potkanom a králikom podávané dávky približne zodpovedajúce dávkam u ľudí vypočítané na základe telesného povrchu ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), neboli pozorované žiadne priame alebo nepriame teratogénne účinky.

Štúdie na zvieratách týkajúce sa používania počas perinatálneho/postnatálneho obdobia a týkajúce sa účinkov na fertilitu nie sú dostupné.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Kyselina chlorovodíková (úprava pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Roztok vankomycínu má nízke pH, čo môže zapríčiniť fyzikálnu alebo chemickú nestabilitu, keď sa mieša s inými zlúčeninami. Z toho dôvodu sa má každý parenterálny roztok pred použitím vizuálne skontrolovať, či neobsahuje zrazeninu alebo či nezmenil farbu. Má sa predísť miešaniu s alkalickými roztokmi.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, okrem tých uvedených v časti 6.6.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

#### Čas použiteľnosti rekonštituovaného roztoku:

Pri rekonštitúcii vo vode na injekciu bola chemická a fyzikálna stabilita roztoku preukázaná po dobu 48 hodín pri 25°C a medzi 2 -8 °C do 96 hodín.

#### Čas použiteľnosti nariadeného roztoku:

Chemická a fyzikálna stabilita roztoku pripraveného na použitie (s 0,9 % roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy) bola preukázaná po dobu 48 hodín pri 25 °C a do 96 hodín pri teplote medzi 2 -8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepodá okamžite, čas a podmienky uchovávania pred podaním sú zodpovednosťou užívateľa. Doba uchovávania 24 hodín pri teplote 2 -8 °C sa obvyčajne môže prekročiť len, ak bol infúzny roztok pripravený za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Čas použiteľnosti rekonštituovaného roztoku na perorálne použitie: rekonštituovaný roztok sa má použiť okamžite.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Prášok

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Rekonštituovaný a nariadený liek

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného a nariadeného lieku, pozri časť 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

**Vancomycin Viatris 500 mg:** 10 ml bezfarebná sklenená injekčná liekovka s brómbutylovou gumenou zátkou a žltým hliníkov/plastovým uzáverom typu flip-off.

**Vancomycin Viatris 1 000 mg:** 20 ml bezfarebná sklenená injekčná liekovka s brómbutylovou gumenou zátkou a ružovým hliníkov/plastovým uzáverom typu flip-off.

Veľkosti balenia: 1 injekčná liekovka, 5 injekčných liekoviek, 10 injekčných liekoviek, 20 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

#### **Príprava infúzneho roztoku**

Liek sa musí rekonštituovať a výsledný koncentrát sa pred použitím musí nariediť.

**Vancomycin Viatris 500 mg:** obsah jednej injekčnej liekovky rozpustíte v 10 ml vody na injekciu.

**Vancomycin Viatris 1 000 mg:** obsah jednej injekčnej liekovky rozpustíte v 20 ml vody na injekciu.

Rekonštituovaný roztok má byť číry, bezfarebný až mierne nažltlý roztok bez viditeľných častíc.

Jeden ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 50 mg vankomycínu.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3.

Vhodné riediace roztoky pre ďalšie nariadenie sú voda na injekciu, 5 % roztok glukózy alebo 0,9 % roztok chloridu sodného.

V závislosti od spôsobu podania sú potrebné rozličné riedenia.

- Intermitentná infúzia:



**Vancomycin Viatris 500 mg:**

Rekonštituovaný roztok obsahujúci 500 mg vankomycínu sa musí nariediť s aspoň 100 ml riediaceho roztoku. Požadovaná dávka má byť podaná intravenóznou infúziou rýchlosťou najviac 10 mg/min počas najmenej 60 minút.

**Vancomycin Viatris 1 000 mg:**

Rekonštituovaný roztok obsahujúci 1 000 mg vankomycínu sa musí nariediť s aspoň 200 ml riediaceho roztoku. Požadovaná dávka má byť podaná intravenóznou infúziou rýchlosťou najviac 10 mg/min počas najmenej 60 minút.

**- Kontinuálna infúzia:**

Má sa použiť iba, ak liečba intermitentnou infúziou nie je možná.

1 g alebo 2 g vankomycínu, zodpovedajúce 2 až 4 injekčným liekovkám rekonštituovaného roztoku, sa môže pridať do dostatočne veľkého objemu vyššie spomenutých vhodných riedidiel, aby sa umožnilo infúzne podanie požadovanej dennej dávky počas 24 hodín.

Podmienky na uchovávanie nariedeného lieku, pozri časť 6.3.

Pred podaním sa má rekonštituovaný a nariedený roztok vizuálne skontrolovať na obsah častíc a zmenu zafarbenia. Má sa použiť iba číry a bezfarebný až bleďozlý roztok bez obsahu častíc.

**Príprava perorálneho roztoku**

Po začiatkovej rekonštitúcii injekčnej liekovky sa môže vybraná dávka nariediť v 30 ml vody a podať pacientovi na vypitie alebo sa nariedený materiál môže podať nazogastrickou sondou.

**Likvidácia**

Injekčné liekovky sú len na jednorazové použitie. Nepoužitý liek sa musí zlikvidovať.

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

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Vancomycin Viatris 500 mg: 15/0364/11-S  
Vancomycin Viatris 1 000 mg: 15/0365/11-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 30. mája 2011  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. septembra 2016

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2024