

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ

1. NÁZOV LIEKU

EDICIN 0,5 g prášok na infúzny roztok

EDICIN 1 g prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Každá injekčná liekovka obsahuje 1000 mg vankomycínu (vo forme vankomycíniumchloridu), čo zodpovedá 1 000 000 IU vankomycínu.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely alebo takmer biely prášok.

Po príprave sa získa roztok s hodnotou pH 3.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Roztok vankomycínu používaný intravenózne je indikovaný pri liečbe závažných, potenciálne život ohrozujúcich infekcií vyvolaných grampozitívnymi mikroorganizmami, ktoré nemožno liečiť alebo ktoré neodpovedajú na liečbu inými účinnými, menej toxickými antimikrobiálnymi liekmi ako sú penicilíny a cefalosporíny.

Vankomycín je indikovaný dospelým a deťom už od narodenia.

Aby sa minimalizovala možnosť vzniku rezistencie, má sa vankomycín rezervovať pre prípady špecifických indikácií.

Vankomycín je indikovaný u všetkých vekových skupín na liečbu nasledujúcich infekcií (pozri časť 4.2, 4.4 a 5.1):

- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (cSSTI – complicated skin and soft-tissue infections),
- infekcie kostí a kĺbov,
- komunitne získané pneumónie (CAP- community acquired pneumonia), nozokomiálne pneumónie (HAP- hospital acquired pneumonia), vrátane ventilátorovej pneumónie (VAP – ventilator-associated pneumonia),
- infekčná endokarditída.

Endokarditída zapríčinená enterokokmi, *Streptococcus viridans* alebo *S. bovis* sa má liečiť pomocou kombinácie vankomycínu a aminoglykozidového antibiotika.

Vankomycín je tiež indikovaný u všetkých vekových skupín na perioperatívnu profylaxiu bakteriálnej endokarditídy u pacientov s vysokým rizikom vzniku bakteriálnej endokarditídy, keď podstupujú rozsiahly chirurgický zákrok

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ak je to vhodné má byť vankomycín podávaný v kombinácii s inými antibakteriálnymi liečivami. Úvodná dávka má byť založená na celkovej telesnej hmotnosti. Nasledujúce úpravy dávky majú byť založené na sérových koncentráciách, aby sa dosiahli cieľové terapeutické koncentrácie. Pre nasledujúce dávky a interval podávania je nutné vziať do úvahy funkciu obličiek.

Odporúčajú sa nasledovné dávkovacie režimy:

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 jednu dávku). U závažne chorých pacientov môže byť použitá nasycovacia dávka 25-30 mg /kg telesnej hmotnosti pre uľahčenie rýchleho dosiahnutia cieľovej minimálnej sérovej koncentrácie vankomycínu.

Dojčatá a deti vo veku od jedného mesiaca do 12 rokov:

Odporúčaná intravenózna dávka je 10 až 15 mg/kg telesnej hmotnosti každých 6 hodín.

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

Pre stanovenie dávkovacieho režimu pre novorodencov je nutné vyžiadať radu lekára skúseného v liečbe novorodencov. Jeden možný spôsob dávkovania vankomycínu u novorodencov je uvedený v nasledujúcej tabuľke: (pozri časť 4.4)

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

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

Trvanie liečby

V tabuľke nižšie je uvedené 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**
Komunitne získaná pneumónia	7 až 14 dní
Nozokomiálne pneumónie, vrátane ventilátorovej pneumónie	7 až 14 dní
Infekčná endokarditída	4 až 6 týždňov***

*Pokračujte až do doby, keď nie je nutné ďalšie chirurgické vyčistenie rany, pacient sa klinicky zlepšil a je afebrilný najmenej po dobu 48 až 72 hodín.

**V prípade infekcií kľbových náhrad sa má zvážiť dlhodobjšie podávanie perorálnej supresívnej liečby vhodnými antibiotikami

***Trvanie a potreba kombinovanej liečby je založená na type chlopne a organizmu

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia:

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 venovať pozornosť skôr úvodnej štartovacej dávke nasledovanej minimálnymi sérovými hladinami vankomycínu ako plánovanej dávkovacej schéme, najmä u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo u tých, ktorí podstupujú liečbu nahradzujúcu funkciu obličiek (renal replacement therapy – RRT) vzhľadom k mnohým premenným faktorom, ktoré u nich môžu ovplyvniť hladinu vankomycínu.

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa úvodná dávka nesmie znižovať. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je vhodnejšie radšej predĺžiť interval podávania ako podávať nižšie denné dávky.

Má sa venovať náležitá pozornosť súbežným podávaním liekom, ktoré môžu znížiť klírens vankomycínu a/alebo zosilniť jeho nežiaduce účinky (pozri časť 4.4). Vankomycín je slabo dialyzovateľný intermitentou hemodialýzou. Použitie membrán s vysokou priepustnosťou (high-flux) a kontinuálnej liečby nahradzujúcej funkcie obličiek (continuous renal replacement therapy – CRRT) však zvyšuje klírens vankomycínu a všeobecne vyžaduje náhradnú dávku (obvykle po hemodialýze v prípade intermitentnej hemodialýzy).

Dospelí

Úprava dávky u dospelých pacientov môže byť založená na odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (eGFR) podľa nasledovného vzorca:

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

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

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

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

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

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

*Zodpovedajúce načasovanie a veľkosť nasledujúcich dávok vo veľkej miere závisí na spôsobe RRT a má byť založené na sérových hladinách vankomycínu získaných pred podaním dávky a na reziduálnej funkcii obličiek. V závislosti na klinickej situácii sa má zvážiť pozdržanie nasledujúcej dávky po dobu čakania na výsledky stanovenia hladín vankomycínu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky.

Tehotenstvo

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

Obézni pacienti:

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

Monitorovanie sérových koncentrácií vankomycínu

Frekvenciu terapeutického monitorovania liečiva (therapeutic drug monitoring - TDM) je potrebné individualizovať na základe klinickej situácie a odpovede na liečbu, v rozmedzí od denných vzoriek, ktoré sa môžu vyžadovať u niektorých hemodynamicky nestabilných pacientov, až po vzorky najmenej jedenkrát týždenne u stabilných pacientov vykazujúcich terapeutickú odpoveď. U pacientov s normálnou funkciou obličiek sa má sérová hladina vankomycínu monitorovať druhý deň liečby tesne pred podaním ďalšej dávky.

U pacientov s intermitentnou hemodialýzou sa majú hladiny vankomycínu obvykle vyšetriť pred hemodialýzou.

Po perorálnom podaní sa má previesť monitorovanie sérových hladín vankomycínu u pacientov so zápalovými črevnými ochoreniami (pozri časť 4.4).

Minimálne terapeutické hladiny vankomycínu v krvi majú normálne byť 10-20 mg/l, v závislosti na mieste infekcie a citlivosti patogénu. Klinickými laboratóriami sú obvykle odporúčané minimálne hladiny 15-20 mg/l, aby sa lepšie pokryli patogény klasifikované ako citlivé s MIC \geq 1 mg/l (pozri časť 4.4 a 5.1).

Metódy založené na modeloch môžu byť užitočné v predpovedi individuálneho dávkovacieho režimu pre dosiahnutie zodpovedajúceho AUC. Prístup založený na modeli môže byť užitočný ako pre výpočet personalizovanej úvodnej dávky, tak pre úpravu dávky založenej na výsledkoch TDM (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Intravenózne podávanie

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

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

Pacienti, ktorých príjem tekutín musí byť obmedzený, môžu rovnako dostať roztok 500 mg/50 ml alebo 1000 mg/100 ml, aj keď riziko nežiaducich účinkov spojených s infúziou môže byť pri týchto vyšších koncentráciách zvýšený.

Návod k rekonštitúcii tohto lieku pred jeho podaním je uvedený v časti 6.6.

Kontinuálna infúzia vankomycínu môže byť zväžená napr. u pacientov s nestabilným klírensom vankomycínu.

4.3 Kontraindikácie

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitívne reakcie

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

U pacientov používajúcich vankomycín počas dlhého časového obdobia alebo súbežne s inými liekmi, ktoré môžu spôsobiť neutropéniu alebo agranulocytózu, má byť v pravidelných intervaloch monitorovaný počet leukocytov. Všetkým pacientom, ktorým je podávaný vankomycín, majú byť vykonané pravidelné hematologické vyšetrenia, analýza moču a testy pečenej a renálnych funkcií.

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

Spektrum antibakteriálnej aktivity

Vankomycín má spektrum antibakteriálnej aktivity obmedzené na grampozitívne organizmy. Nie je vhodný k použitiu ako samostatné liečivo na liečbu niektorých druhov infekcií pokiaľ nie je patogén už určený a nie je známe, že je citlivý alebo je vysoké podozrenie, že najpravdepodobnejší patogén či patogény nie sú vhodné na liečbu vankomycínom

Racionálne použitie vankomycínu má brať do úvahy bakteriálne spektrum aktivity, bezpečnostný profil a vhodnosť štandardnej antibakteriálnej liečby na liečbu jednotlivého pacienta.

Ototoxicita

Ototoxicita, ktorá môže byť prechodná alebo trvalá (pozri časť 4.8) bola hlásená u pacientov s predchádzajúcou hluchotou, ktorí dostávali nadmerné intravenózne dávky alebo ktorí boli súbežne liečení inými ototoxickými liečivami ako sú aminoglykozidy. Vankomycínu je potrebné sa vyhnúť tiež u pacientov s predchádzajúcou stratou sluchu. Hluchote môže predchádzať tinitus. Skúsenosti s inými antibiotikami naznačujú, že hluchota môže byť progredujúca napriek ukončeniu liečby. Pre zníženie rizika ototoxicity majú byť pravidelne hodnotené krvné hladiny a odporúča sa pravidelné monitorovanie sluchových funkcií.

Na poškodenie sluchu sú obzvlášť náchylní starší ľudia. Monitorovanie vestibulárnych a sluchových funkcií u starších ľudí sa má vykonať počas liečby a po liečbe. Je potreba sa vyhnúť súbežnému alebo následnému podaniu iných ototoxických látok.

Reakcie súvisiace s infúziou

Rýchle bolusové podanie (t.j. počas niekoľkých minút) môže byť spojené so závažnou hypotenziou (vrátane šoku a zriedkavo zastavením srdca), histamínovými reakciami a makulopapulárnou alebo erytematóznou vyrážkou („syndróm červeného človeka – red man syndrome“ alebo „syndróm červeného krku – red neck syndrome“). Aby sa zabránilo reakciám v dôsledku rýchleho infúzneho podania, má sa vankomycín podávať pomalou infúziou v zriedenom roztoku (2,5 až 5,0 g/l) rýchlosťou nie viac ako 10 mg/min a počas minimálne 60 minút. Zastavenie infúzie zvyčajne vedie k rýchlemu odzneniu týchto reakcií.

Frekvencia reakcií súvisiacich s infúziou (hypotenzia, začervenanie, erytém, žihľavka a svrbenie) sa zvyšuje pri súbežnom podaní anestetík (pozri časť 4.5). Môže sa to obmedziť podaním vankomycínu infúziou po dobu najmenej 60 minút pred uvedením do anestézie.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR)

V súvislosti s liečbou vankomycínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, severe cutaneous adverse reaction) 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 exantemóvej 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.

Nefrotoxicita

Vankomycín sa má podávať s opatnosťou pacientom s insuficienciou obličiek, vrátane anúrie, keďže možnosť rozvoja toxických účinkov je omnoho vyššia pri dlhodobo vysokých koncentráciách v krvi. Riziko toxicity sa zvyšuje vysokými koncentráciami 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.

Reakcie súvisiace s miestom podania

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

Účinnosť a bezpečnosť vankomycínu nebola stanovená pre intratekálnu, intralumbálnu a intraventrikulárnu cestu podania.

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 cisplatinou alebo piperacilínom/tazobaktámom 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, sčervenáním ako pri histamínových reakciách a anafylaktoidnými reakciami. Toto sa môže zmierniť ak sa vankomycín podáva ako 60 minútová infúzia pred indukciou anestézie.

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 v gravidite iba vtedy, ak je to jednoznačne potrebné a po starostlivom vyhodnotení rizika a prínosu.

Dojčenie

Vankomycín sa vylučuje do ľudského materského mlieka, a preto sa má počas obdobia dojčenia používať len vtedy, ak liečba inými antibiotikami zlyhala. Kvôli možným nežiaducim účinkom na dojča (poruchy intestinálnej flóry s hnačkou, kolonizácia hubami podobnými kvasinkám a možná senzibilizácia) sa má vankomycín podávať dojčiacim matkám s opatrnosťou.

O prerušení dojčenia sa má rozhodnúť na základe posúdenia nevyhnutnosti tohto lieku pre dojčiacu matku.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne rozhodujúce štúdie plodnosti, pozri časť 5.3.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú flebitída, pseudoalergické reakcie a začervenanie hornej časti tela (syndróm „červeného krku“) v spojení s príliš rýchlou intravenóznou infúziou vankomycínu.

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 exantemóvej pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.4).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Nežiaduce účinky uvedené nižšie sú definované podľa konvencií a tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA:

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé ($\geq 10\ 000$ až $\leq 1/1000$): reverzibilná neutropénia, agranulocytóza, eozinofília, trombocytopénia, pancytopénia.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé ($\geq 10\ 000$ až $\leq 1/1000$): hypersenzitívne reakcie, anafylaktické reakcie.

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): prechodná alebo trvalá strata sluchu.

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$): vertigo, tinnitus, závrat.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$): zástava srdcovej činnosti.

Poruchy ciev

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): zníženie krvného tlaku.

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): vaskulitída.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): dyspnoe, stridor.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$): nauzea.

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$): pseudomembranózna enterokolitída.

Neznáme: vracanie, hnačka.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): začervenanie hornej časti tela (syndóm „červeného muža“), exantém a zápal sliznice, pruritus, urtikária.

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$): exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm lineárna IgA bulózna dermatóza, toxická epidermálna nekrolýza (TEN).

Neznáme: lieková reakcia a s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm – Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), AGEP (akútna generalizovaná exantémová pustulóza)

Poruchy obličiek a močových ciest

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): insuficiencia obličiek primárne manifestovaná zvýšením koncentrácií kreatinínu a močoviny v sére.

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): intresticiálna nefritída, akútne zlyhávanie obličiek.

Neznáme: akútna tubulárna nekróza

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): flebitída, začervenanie hornej časti tela a tváre.

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): horúčka zapríčinená liekom, triaška, bolesť a spazmy svalov hrudníka a chrbta.

Popis vybraných nežiaducich účinkov

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

Počas rýchleho infúzneho podania alebo krátko po ňom sa môžu objaviť anafylaktické/anafylaktoidné reakcie vrátane sipotu (sťažneného dýchania). Reakcie ustúpia po ukončení podávania, zvyčajne

v intervale 20 minút až 2 hodiny. Infúzia vankomycínu sa má podávať pomaly (pozri časť 4.2 a 4.4). Po intramuskulárnej injekcii sa môže objaviť nekroza.

Tinitus, ktorý môže predchádzať nástup hluchoty, musí byť považovaný za indikáciu k ukončeniu liečby.

Ototoxicita bola primárne hlásená u pacientov, ktorým sa podávali vysoké dávky alebo súbežná liečba inými ototoxickými liekmi ako napr. aminoglykozidy alebo u tých pacientov, ktorí už mali existujúcu zníženú funkciu obličiek alebo sluchu.

Pediatrická populácia

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Bola hlásená toxicita v dôsledku predávkovania.

Pediatrická populácia

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 nefrotoxicita.

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: glykopeptidové antibiotiká, ATC kód: J01XA01

Mechanizmus účinku

Vankomycín je tricyklické glykopeptidové antibiotikum, ktoré inhibuje syntézu bunkovej steny u citlivých baktérií, tým že sa s vysokou afinitnou viaže na D-alanyl-D-alaninové zakončenie jednotky prekursoru bunkovej steny. Liečivo je pomaly baktericídne pre deliace sa mikroorganizmy. Navyše porušuje permeabilitu bunkovej membrány baktérie a syntézu RNA.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah (PK/PD)

Vankomycín vykazuje aktivitu nezávislú na dávke s plochou pod krivkou koncentrácií (AUC) rozdelenou minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC) cieľového organizmu ako primárnym predpovedným ukazovateľom účinnosti. Na základe údajov in vitro, u zvierat a v obmedzenej miere dostupných údajov u ľudí, bol stanovený pomer AUC/MIC s hodnotou 400 ako cieľový PK/PD pre dosiahnutie klinickej účinnosti vankomycínu. Pre dosiahnutie tohto cieľa tam, kde MIC je $\geq 1,0$ mg/l,

je požadované dávkovanie v hornom rozmedzí a vysoké minimálne sérové koncentrácie (15-20 mg/l) (pozri časť 4.2).

Mechanizmy rezistencie

Získaná rezistencia na glykopeptidové antibiotiká 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-serín, ktorý viaže vankomycín slabo. V niektorých krajinách je pozorovaný vzrastajúci počet prípadov rezistencie, obzvlášť u enterokokov; alarmujúce sú najmä multirezistentné kmene *Enterococcus faecium*.

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

Neexistuje skrížená rezistencia medzi vankomycínom a inými antibiotikami. Skrížená rezistencia vzniká s inými glykopeptidovými antibiotikami ako je napríklad teikoplanín. Sekundárny vývoj rezistencie počas liečby je zriedkavý.

Synergický účinok

Kombinácia vankomycínu s aminoglykozidovým antibiotikom má synergický účinok proti mnohým kmeňom *Staphylococcus aureus*, neenterokokovým D-streptokokom, enterokokom a streptokokom zo skupiny *Viridans*. Kombinácia vankomycínu s cefalosporínom má synergický účinok proti niektorým kmeňom *Staphylococcus epidermidis* rezistentným voči oxacilínu a kombinácia vankomycínu s rifampicínom má synergický účinok proti *Staphylococcus epidermidis* a čiastočne synergický účinok proti niektorým kmeňom *Staphylococcus aureus*. Keďže kombinácia vankomycínu s cefalosporínom môže mať tiež antagonistický účinok proti niektorým kmeňom *Staphylococcus epidermidis* a v kombinácii s rifampicínom proti niektorým kmeňom *Staphylococcus aureus*, vhodné je predchádzajúce testovanie na synergický účinok.

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

Hraničné hodnoty testov citlivoti

Vankomycín je aktívny voči grampozitívnym bakteriám ako stafylokoky, streptokoky, enterokoky, pneumokoky a klostridia. Gramnegatívne baktérie sú rezistentné.

Výskyt získanej rezistencie môže kolísať v závislosti od geografickej polohy a času pre vybrané druhy a pri liečbe závažných infekcií sú obzvlášť potrebné lokálne informácie o rezistencii. Ak je lokálny výskyt rezistencie taký, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom u niektorých typov infekcií sporná, je potrebné sa poradiť s odborníkom. Táto informácia poskytuje len približný návod k zhodnoteniu, či sú mikroorganizmy citlivé na vankomycín.

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie 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-negatívny <i>staphylococcus</i> ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 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 anaeróby	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

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

Najčastejšie citlivé druhy
Gram-pozitívne <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Meticilín-rezistentný Staphylococcus aureus</i> <i>Koaguláza-negatívny Staphylococcus</i> <i>Staphylococcus spp</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus spp</i> <i>Enterococcus spp</i>
Anaeróbne druhy <i>Clostridium spp. okrem Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
Druhy, u ktorých môže byť získaná rezistencia problém
<i>Enterococcus faecium</i>
Prirodzene rezistentné organizmy
Všetky gram-negatívne baktérie
Gram-pozitívne aeróbne druhy <i>Erysipelothrix rhusiopathiae,</i> <i>Heterofermentative Lactobacillu</i> <i>Leuconostoc spp</i> <i>Pediococcus spp</i>
Anaeróbne druhy <i>Clostridium innocuum</i>
Vznik rezistencie voči vankomycínu sa líši od jednej nemocnice k druhej a preto by malo byť kontaktované miestne mikrobiologické laboratórium pre príslušné miestne informácie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Vankomycín je podávaný intravenózne na liečbu systémových infekcií.

V prípade pacientov s normálnou funkciou obličiek, intravenózne infúzie opakovaných dávok 1g vankomycínu (15 mg/kg) počas 60 minút navodia približne priemerné plazmatické koncentrácie 50-60 mg/l, okamžite po infúzii, 20-25 mg/l, 2 hodiny po infúzii a 5-10 mg/l, 11 hodín po dokončení infúzie. Plazmatické hladiny dosiahnuté po opakovaných dávkach sú podobné hladinám dosiahnutým po jednorazovej dávke.

Distribúcia

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

Vankomycín ľahko prechádza placentou a je distribuovaný do pupočníkovej krvi. U mozgových blán nepostihnutých zápalom prechádza vankomycín cez hematoencefalickú bariéru len v malej miere.

Biotransformácia

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

Eliminácia

Eliminačný polčas vankomycínu je 4 až 6 hodín u pacientov s normálnou funkciou obličiek a 2,2-3 hodiny u detí. Plazmatický klírens je približne 0,058 l/kg/h a renálny klírens približne 0,048 l/kg/h. Počas prvých 24 hodín je približne 80 % podanej dávky vankomycínu vylúčené močom cestou glomerulárnej filtrácie. Porucha funkcie obličiek spomaľuje vylučovanie vankomycínu. U anefrických pacientov je priemerný polčas 7,5 dňa. V týchto prípadoch je indikované doplnkové monitorovanie plazmatických koncentrácií vzhľadom k ototoxicite vankomycínu.

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

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

Linerarita/nelinearita

Koncentrácie vankomycínu všeobecne stúpajú proporcionálne so zvyšujúcou sa dávkou. Plazmatické koncentrácie počas podávania opakovaných dávok sú podobné ako po podaní jednorazovej 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 má optimálna dávka vypočítať 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 pre dosiahnutie terapeutických sérových koncentrácií (pozri časť 4.6).

Pacienti s nadváhou

U pacientov s nadváhou môže byť ovplyvnená distribúcia vankomycínu kvôli zvýšenému distribučnému objemu, renálnemu klírensu a možným zmenám vo väzbe na plazmatické bielkoviny. V týchto subpopuláciách bola pozorovaná vyššia sérová koncentrácia vankomycínu, ako je očakávaná u zdravých dospelých mužov (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika vankomycínu ukázala širokú variabilitu medzi jednotlivcami u predčasne a v termíne narodených novorodencov. Po intravenóznom podaní u novorodencov kolíše distribučný objem vankomycínu medzi 0,38 a 0,97 l/kg, podobne hodnotám u dospelých, zatiaľ čo klírens kolíše medzi 0,63 a 1,4 ml/kg/min. Biologický polčas kolíše medzi 3,5 a 10 hodinami a je dlhší ako u dospelých, čo odráža obvykle nižšie hodnoty klírensu u novorodencov.

U dojčiat a starších detí kolíše distribučný objem 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 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 štúdiu zameranej na teratogenitu, v ktorej boli potkanom a králikom podávané dávky približne rovnaké ako dávky u ľudí

vypočítané na základe telesného povrchu (mg/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

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Roztok vankomycínu má nízku hodnotu pH. V prípade zmiešania s inými liečivami môže táto hodnota spôsobiť fyzikálnu alebo chemickú nestabilitu. Preto pred použitím sa má každý parenterálny roztok vizuálne skontrolovať na prítomnosť precipitátov alebo zafarbenia.

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

Kombinovaná liečba

V prípade kombinovanej liečby vankomycínom s inými antibiotikami/chemoterapeutikami sa majú lieky podávať separátne.

Ako fyzikálne inkompatibilné sa prejavili zmesi roztokov vankomycínu a beta-laktámových antibiotík. Pravdepodobnosť vzniku precipitátov narastá so zvyšujúcou sa koncentráciou vankomycínu.

Odporúča sa dostatočne prepláchnuť intravenózne linky pred podaním týchto antibiotík. Odporúča sa tiež zriediť roztok vankomycínu na 5 mg/l alebo menej.

6.3 Čas použiteľnosti

Prášok:
2 roky

Pripravený roztok:
Chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná počas 24 hodín pri 25°C a 96 hodín pri 2 – 8°C.

Ďalej riedené roztoky:

Infúzne roztoky, ktoré sú zriedené na 5 mg/ml 5 % glukózou na injekciu alebo 0,9 % chloridom sodným na injekciu sú v chladničke (2°C – 8°C) chemicky a fyzikálne stabilné počas 48 hodín alebo 24 hodín pri 25°C.

Infúzne roztoky, ktoré sú zriedené na 5 mg/l 5 % glukózou na injekciu + 0,9 % chloridom sodným na injekciu sú v chladničke (2°C – 8°C) chemicky a fyzikálne stabilné počas 48 hodín alebo 24 hodín pri 25°C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a normálne nemá presiahnuť 24 hodín pri 2-8 °C, pokiaľ sa zriedenie/rekonštitúcia neuskutočnila za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Prášok:
Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Podmienky na uchovávanie po príprave a zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

EDICIN 0,5 g prášok na infúzny roztok: 15 ml injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I s brómbutylovým gumovým uzáverom a hliníkovým/plastovým odklopným viečkom.

EDICIN 1 g prášok na infúzny roztok: 25 ml injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I s brómbutylovým gumovým uzáverom a hliníkovým/plastovým odklopným viečkom.

Veľkosť balenia: 1, 5, 10 a 100 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek sa musí pripraviť a výsledná koncentrácia sa pred použitím musí zriediť.

Príprava roztoku:

Rozpustíte EDICIN 0,5 g prášok na infúzny roztok v 10 ml sterilnej vody na injekcie.

Rozpustíte EDICIN 1 g prášok na infúzny roztok v 20 ml sterilnej vody na injekcie.

1 ml pripraveného roztoku obsahuje 50 mg vankomycínu.

Vzhľad pripraveného roztoku

Po príprave je roztok číry a bezfarebný až jemne žltohnedý bez viditeľných častíc.

Podmienky na uchovávanie pripraveného lieku, pozri časť 6.3.

Príprava konečného zriedeného infúzneho roztoku

Pripravené roztoky obsahujúce 50 mg vankomycínu v 1 ml sa majú ďalej zriediť.

Vhodné rozpúšťadlá na riedenie sú:

5 % glukóza na injekciu alebo

0,9 % chlorid sodný na injekciu alebo

5 % glukóza na injekciu s 0,9 % chloridom sodným na injekciu.

Intermitentná infúzia:

Pripravený roztok obsahujúci 500 mg vankomycínu (50 mg/ml) sa musí zriediť s ďalšími minimálne 100 ml rozpúšťadla na riedenie (na 5 mg/ml).

Pripravený roztok obsahujúci 1000 mg vankomycínu (50 mg/ml) sa musí zriediť s ďalšími minimálne 200 ml rozpúšťadla na riedenie (na 5 mg/ml).

Koncentrácia vankomycínu v infúznom roztoku nesmie prekročiť 5 mg/ml.

Požadovaná dávka sa má podávať pomalou intravenóznou aplikáciou rýchlou nie viac ako 10 mg/minútu, počas minimálne 60 minút alebo dlhšie.

Pokračujúca infúzia:

Táto sa má použiť len vtedy, ak liečba intermitentnou infúziou nie je možná. Zriedte 1000 až 2000 mg rozpusteného vankomycínu v dostatočnom množstve vyššie uvedeného vhodného rozpúšťadla na riedenie a podajte vo forme kvapkovej infúzie, takže pacientovi sa podá predpísaná denná dávka počas 24 hodín.

Vzhľad zriedeného roztoku

Po zriedení je roztok číry a bezfarebný bez viditeľných častíc.

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

Pred podaním sa majú pripravené a zriedené roztoky vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu zafarbenia. Použiť sa má len číry a bezfarebný roztok bez prítomnosti častíc.

Likvidácia

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, 1000 Lubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EDICIN 0,5 g prášok na infúzny roztok: 15/0869/09-S

EDICIN 1 g prášok na infúzny roztok: 15/0870/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. januára 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. septembra 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2021