

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 500 mg vankomycíniumchloridu, čo zodpovedá 500 000 IU vankomycínu.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1000 mg vankomycíniumchloridu, čo zodpovedá 1 000 000 IU vankomycínu.

Úplný zoznam pomocných látok nájdete v časti 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.
Jemný prášok, biely s ružovým až hnedým nádychom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Intravenózne podanie

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

- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (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 (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 a ktorí podstupujú veľký chirurgický výkon.

Je nutné vziať do úvahy oficiálne odporúčania pre správne používanie antibakteriálnych liečiv.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ak je to vhodné, vankomycín podávať sa má 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 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 (nesmú sa prekročiť 2 g na dávku).

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

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

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

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

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

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

PMA: doba od poslednej menštruácie (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 Ventilátorovej pneumónie	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 typu chlopne a (mikro)organizmu

Osobitné populácie

Starší pacienti

Môžu byť potrebné nižšie udržiavacie dávky vzhľadom k zníženiu funkcie obličiek súvisiacemu s vekom.

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 miere 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 vyrátaná 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 načasovanie a veľkosť nasledovných dávok vo veľkej miere závisí od spôsobu RRT a musí byť založené na minimálnych hladinách vankomycínu v sére a na reziduálnej funkcii obličiek (pozri časť 4.4). V závislosti od klinickej situácie sa môže zvážiť pozdržanie ďalšej dávky počas čakania na výsledky stanovenia hladín vankomycínu.

U kriticky chorých pacientov s insuficienciou obličiek sa 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 miere glomerulárnej filtrácie (eGFR) pomocou revidovaného Schwartzovho vzorca:

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

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

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

GFR (ml/min/1,73 m ²)	i.v.dávka	Frekvencia
50-30	15 mg/kg	každých 12 hodín
29-10	15 mg/kg	každých 24 hodín
< 10	10-15 mg/kg	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 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 zvážiť 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.

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 môže 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.

Minimálne terapeutické hladiny vankomycínu v krvi majú normálne byť 10-20 mg/l, v závislosti od miesta infekcie a citlivosti patogénu. Klinickými laboratóriami sú zvyčajne odporúčané minimálne 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 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 taktiež dostať roztok 500 mg/50 ml alebo 1000 mg/100 ml, hoci riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s infúziou môže byť u týchto vyšších koncentrácií zvýšené.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

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

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.

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 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 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. Je potrebné sa vyhnúť podávaniu vankomycínu taktiež 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 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 zriedkavo, zastavenia 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), 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, 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 používajúcich 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 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).

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. 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 opatrnosťou 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, nesteroidné protizápalové lieky (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 ľudí

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

Interakcie s 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.

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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné potenciálne nefrotoxické alebo ototoxické lieky

Súbežné alebo následné podávanie vankomycínu a iných potenciálne ototoxických alebo nefrotoxických liekov (napr. piperacilín/tazobaktám) môže zvýšiť ototoxicitu alebo nefrotoxicitu (pozri časť 4.4). Najmä v prípadoch súbežného podávania aminoglykozidu je nevyhnutné starostlivé monitorovanie. V týchto prípadoch musí byť maximálna dávka vankomycínu obmedzená na 500 mg každých 8 hodín.

Anestetiká

Bolo hlásené, že incidencia potenciálnych vedľajších účinkov (ako je hypotenzia, kožné začervenanie, erytém, urtikária a pruritus) sa zvyšuje, keď je vankomycín podávaný súbežne s anestetikami. Aby nedošlo k vedľajším účinkom, vankomycín má byť podávaný najmenej 60 minút pred podaním anestetika (Pozri tiež časť 4.4).

Myorelaxanciá

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita:

Primerané údaje o používaní vankomycínu počas tehotenstva nie sú k dispozícii. Reprodukčné toxikologické štúdie u zvierat nepoukazujú na žiadne účinky na obdobie tehotenstva, ani na vývoj embrya a plodu (pozrite časť 5.3).

Vankomycín však prechádza placentou a nemožno vylúčiť potenciálne riziko embryonálnej a neonatálnej ototoxicity a nefrotoxicity. Vankomycín sa teda má počas tehotenstva podávať iba v prípade, že je zjavne potrebný a po starostlivom vyhodnotení rizík a prínosov.

Laktácia:

Vankomycín sa vylučuje do materského mlieka a má byť teda v období dojčenia používaný iba v prípade, keď iné antibiotiká zlyhali. Keď sa vankomycín podáva dojčiacim matkám, je potrebné postupovať opatrne kvôli možnému výskytu nežiaducich reakcií u dojčaťa (poruchy v črevnej flóre s hnačkou, kolonizácia kvasinkovitými hubami a možná senzibilizácia). Pri zohľadnení dôležitosti tohto lieku pre dojčiacu matku by sa malo zvážiť rozhodnutie prestať dojčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vancomycin nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť motorové 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 príliš rýchlou intravenóznou infúziou vankomycínu.

V súvislosti s liečbou vankomycínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj 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 ($\geq 1/1000$ 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, agranulocytóza, eozinofília, trombocytopénia, pancytopénia.
Poruchy imunitného systému:	
Zriedkavé	Hypersenzitívne reakcie, anafylaktické reakcie
Poruchy ucha a labyrintu:	
Menej časté	Prechodná alebo trvalá strata sluchu
Zriedkavé	Vertigo, tinitus, závraty
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Veľmi zriedkavé	Zastavenie srdca
Poruchy ciev:	
Časté	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, Toxická epidermálna nekrolýza (TEN), Lineárne IgA bulózne dermatózy
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

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

Počas alebo krátko po podaní rýchlej infúzie sa môžu 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.

Tinitus, pravdepodobne predchádzajúci nástupu straty sluchu, musí byť považovaný za indikáciu na ukončenie liečby.

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 zhodný medzi deťmi a dospelými pacientmi. U detí bola opísaná nefrotoxicita, zvyčajne v spojení s inými nefrotoxickými liečivami ako napr. aminoglykozidy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Bola hlásená toxicita spôsobená predávkovaním. 500 mg podaných intravenózne deťom vo veku 2 rokov malo za následok letálnu intoxikáciu. Podanie celkového množstva 56 g počas 10 dní dospelému malo za následok renálnu insuficienciu. Pri niektorých vysoko rizikových stavoch (napr. v prípade závažnej poruchy funkcie obličiek) môže dôjsť k vysokým hladinám v sére a k ototoxickým a nefrotoxickým účinkom.

Opatrenia v prípade predávkovania

- Nie je známe špecifické antidotum.
- Vyžaduje sa symptomatická liečba pri zachovávaní funkcie obličiek.
- Vankomycín sa slabo odstraňuje z krvi hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou. Na zníženie koncentrácií vankomycínu v sére sa použila hemofiltrácia alebo hemoperfúzia pomocou polysulfónových živíc.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Glykopeptidové antibiotiká, kód ATC: J01XA01

Mechanizmus účinku

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

Farmakokinetický/ farmakodynamický vzťah (PK/PD)

Vankomycín vykazuje aktivitu nezávislú na koncentrácii s plochou pod krivkou koncentrácií (AUC) rozdelenou minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC, 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 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*.

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 bakteriám 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	≤ 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.

<u>Zvyčajne citlivé druhy</u>
<p>Gram pozitívne</p> <p><i>Enterococcus faecalis.</i></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i></p> <p>Meticilín-rezistentný <i>Staphylococcus aureus</i></p> <p>Koaguláza-negatívne Staphylococci</p> <p><i>Streptococcus</i> spp.</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i></p> <p><i>Enterococcus</i> spp.</p> <p><i>Staphylococcus</i> spp.</p> <p>Anaeróbne druhy</p> <p><i>Clostridium</i> spp. okrem <i>Clostridium innocuum</i></p> <p><i>Eubacterium</i> spp.</p> <p><i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>
<u>Druhy, pri ktorých môže byť získaná rezistencia problémom</u>
<i>Enterococcus faecium</i>
<u>Svojou podstatou odolné</u>
<p>Všetky Gram-negatívne baktérie</p> <p>Gram-pozitívne aeróbne druhy</p> <p><i>Erysipelothrix rhusiopathiae,</i></p> <p>heterofermentačný <i>Lactobacillus</i></p> <p><i>Leuconostos</i> spp.</p> <p><i>Pediococcus</i> spp.</p> <p>Anaeróbne druhy</p> <p><i>Clostridium innocuum</i></p> <p>Výskyt rezistencie na vankomycín sa líši od jednej nemocnice k druhej a preto je potrebné kontaktovať lokálne mikrobiologické laboratórium kvôli získaniu lokálnych informácií.</p>

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 dávkách sú podobné hladinám dosiahnutým po jednej dávke.

Distribúcia

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

Vankomycín ľahko prechádza cez placentu a je distribuovaný do pupočníkovej krvi. 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 jednotlivé dávky.

Characteristiky 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 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

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

Sú k dispozícii obmedzené údaje o mutagénnych účinkoch, neindikujúce žiadne riziko. 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 dávke u ľudí na základe telesného povrchu (mg/m^2), neboli pozorované žiadne priame ani nepriame teratogénne účinky.

Štúdie na zvieratách o použití počas perinatálneho/postnatálneho obdobia a také, ktoré sa týkajú účinkov na plodnosť, nie sú k dispozícii.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne

6.2 Inkompatibility

Roztoky vankomycínu majú nízku hodnotu pH, čo môže pri zmiešaní s inými látkami viesť k chemickej alebo fyzikálnej nestabilite. Každý parenterálny roztok treba teda pred použitím vizuálne skontrolovať, či nedošlo k precipitácii alebo k zmene farby. Aby nedošlo k precipitácii, injekčné striekačky a intravenózne katétre treba medzi podaním lieku Vancomycin MIP a iných liekov prepláchnuť fyziologickým roztokom chloridu sodného.

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

Ukázalo sa, že zmesi vankomycínu a betalaktámových antibiotík sú fyzikálne inkompatibilné. Pravdepodobnosť precipitácie sa zvyšuje s vyššími koncentraciami vankomycínu. Odporúča sa pred podaním týchto liekov dostatočne vypláchnuť intravenózne linky. Ďalej sa odporúča nariediť roztoky vankomycínu na 5 mg/ml alebo menej.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Čas použiteľnosti pripraveného infúzneho roztoku

Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného infúzneho roztoku bola preukázaná počas 96 hodín pri 2 – 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska má byť produkt použitý okamžite. Ak nie je použitý okamžite, za celkový čas a podmienky skladovania roztoku pred ďalším použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne to nemá prekročiť 24 hodín pri 2 – 8 °C, pokiaľ k rekonštitúcii/riedeniu nedošlo v kontrolovaných a schválených aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Podmienky uchovávaní po rekonštitúcii a nariedení lieku nájdete v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčné liekovky z bezfarebného skla typu I s brómbutylovým gumovým uzáverom a odnímateľným (flip off) viečkom.

Balenia obsahujúce 1 alebo 5 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred použitím musí byť prášok rekonštituovaný a vzniknutý koncentrát musí byť potom ďalej riedený.

Príprava infúzneho koncentrátu

Rozpusťte obsah 500 mg injekčnej liekovky s v 10 ml sterilnej vody na injekcie.

Rozpusťte obsah 1000 mg injekčnej liekovky s v 20 ml sterilnej vody na injekcie.

Jeden ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 50 mg vankomycíniumchloridu.

Príprava infúzneho roztoku

Infúzny koncentrát možno nariediť sterilnou vodou na injekcie, roztokom chloridu sodného 9 mg/ml alebo glukózy 50 mg/ml.

Injekčná liekovka obsahujúca 500 mg: Na získanie infúzneho roztoku 5 mg/ml naried'te 10 ml infúzneho koncentrátu s 90 ml rozpúšťadla.

Injekčná liekovka obsahujúca 1000 mg: Na získanie infúzneho roztoku 5 mg/ml naried'te 20 ml infúzneho koncentrátu s 180 ml rozpúšťadla.

Koncentrácia vankomycíniumchloridu v infúznom roztoku nesmie presiahnuť 2,5 – 5 mg/ml.

Vzhľad infúzneho roztoku

Roztok treba pred podaním vizuálne skontrolovať, či sa tam nenachádzajú častice a či nedošlo k zmene sfarbenia. Roztok sa smie používať, len ak je číry a neobsahuje častice.

Podmienky uchovávaní nariedeneho lieku nájdete v časti 6.3.

Podávanie

Vankomycín sa podáva iba ako pomalá intravenózna infúzia trvajúca najmenej jednu hodinu alebo maximálnou rýchlosťou 10 mg / min (podľa toho, čo je dlhšie) (pozri tiež kapitolu 4.2).

Aby sa predišlo precipitácii z dôvodu nízkeho pH vankomycíniumchloridu v roztoku, všetky intravenózne kanyly a katétre by mali byť vypláchnuté fyziologickým roztokom.

Roztoky vankomycínu sú v podstate podávané samostatne, pokiaľ nie je dokázaná chemická a fyzikálna kompatibilita s iným infúznym roztokom (pozrite časť 6.2).

Likvidácia

Injekčné liekovky sú iba na jednorázové použitie. Nepoužitý produkt je potrebné zlikvidovať.

Každý nepoužitý liek alebo odpadový materiál treba zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Straße 41
66440 Blieskastel
Nemecko
Telefón: 0049-6842/9609-0
Fax: 0049-6842/9609-355

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Vancomycin MIP 500 mg: 15/0264/15-S
Vancomycin MIP 1 000 mg: 15/0265/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. júla 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2024