

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vancomycin Noridem 1 000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 000 mg vankomycin-hydrochloridu, což odpovídá 1 MIU vankomycinu. Po rekonstituci ve 20 ml vody pro injekci obsahuje 1 ml koncentrát pro infuzní roztok 50 mg vankomycinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok a perorální roztok

Bílý až narůžovělý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Intravenózní podání

Vankomycin je indikován ve všech věkových skupinách k léčbě následujících infekcí (viz body 4.2, 4.4 a 5.1):

- komplikované infekce kůže a měkkých tkání (cSSTI);
- infekce kostí a kloubů;
- komunitní pneumonie (CAP);
- nozokominální pneumonie (HAP), včetně ventilátorové pneumonie (VAP);
- infekční endokarditida;
- akutní bakteriální meningitida.

Vankomycin je rovněž indikován ve všech věkových skupinách k perioperační antibakteriální profylaxi u pacientů s vysokým rizikem vzniku bakteriální endokarditidy při velkých chirurgických výkonech.

Perorální podání

Vankomycin je indikován ve všech věkových skupinách k léčbě infekce způsobené bakterií

Clostridioides difficile (CDI) (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Je nutno vzít v úvahu oficiální doporučení ke správnému používání antibakteriálních léčiv.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Kde je to vhodné, má být vankomycin podáván v kombinaci s jinými antibakteriálními léčivy.

Intravenózní podání

Iniciální dávka má být založena na celkové tělesné hmotnosti. Následující úpravy dávky mají být založeny na sérových koncentracích, aby bylo dosaženo cílových terapeutických koncentrací. Pro následující dávky a dobu podávání je nutno vzít v úvahu funkci ledvin.

Pacienti od 12 let a starší

Doporučená dávka je 15 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti každých 8 až 12 hodin (nesmí se překročit 2 g na dávku).

U vážně nemocných pacientů může být použita nasycovací dávka 25–30 mg/kg tělesné hmotnosti pro usnadnění dosažení cílové udržovací koncentrace vankomycinu v séru.

Kojenci a děti ve věku od jednoho měsíce do 12 let:

Doporučená dávka je 10 až 15 mg/kg tělesné hmotnosti každých 6 hodin (viz bod 4.4).

Novorozenci narození v termínu (od narození do postnatálního věku 27 dnů) a novorozenci narození předčasně (od narození do předpokládaného data termínu narození plus 27 dnů).

Pro stanovení dávkovacího režimu je nutné vyžádat radu lékaře zkušeného v léčbě novorozenců. Jedna možná cesta dávkování vankomycinu u novorozenců je uvedena v následující tabulce: (viz bod 4.4)

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

PMA: doba od poslední menstruace (postmenstruační věk – [(doba, která uplynula od prvního dne poslední menstruace do porodu (gestační věk) plus doba, která uplynula po porodu (poporodní věk)]).

Perioperační profylaxe bakteriální endokarditidy ve všech věkových skupinách

Doporučená dávka je iniciální dávka 15 mg/kg před zahájením anestezie. V závislosti na trvání chirurgického výkonu může být nutná druhá dávka vankomycinu.

Trvání léčby

Tabulka níže ukazuje navrhované trvání léčby. V jednotlivém případě musí být trvání léčby přizpůsobeno typu a závažnosti onemocnění a individuální klinické odpovědi.

Indikace	Trvání léčby
----------	--------------

Komplikované infekce kůže a měkkých tkání - Bez nekrotizace - Nekrotizující	7 až 14 dnů 4 až 6 týdnů*
Infekce kostí a kloubů	4 až 6 týdnů**
Komunitní pneumonie	7 až 14 dnů
Nozokominální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie	7 až 14 dnů
Infekční endokarditida	4 až 6 týdnů***
Akutní bakteriální meningitida	10 až 21 dnů

*Pokračujte až do doby, kdy není nutné provádět další chirurgické vyčištění rány, pacient se klinicky zlepšil a je afebrilní nejméně po dobu 48 až 72 hodin.

**V případě infekcí protetických kloubů má být zváženo dlouhodobější podávání perorální supresivní léčby vhodnými antibiotiky.

***Trvání a nutnost kombinované léčby je založena na typu chlopně a (mikro)organismu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Mohou být potřebné nižší udržovací dávky vzhledem k poklesu funkce ledvin závislém na věku.

Porucha funkce ledvin

U dospělých a pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba věnovat pozornost spíše počáteční startovací dávce následované minimálními hladinami vankomycinu v séru než plánovanému dávkovacímu schématu, zvláště u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u těch, kteří podstupují léčbu nahrazující funkci ledvin (renal replacement therapy - RRT), vzhledem k mnoha proměnným faktorům, které u nich mohou ovlivnit hladiny vankomycinu.

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin se počáteční dávka nesmí snižovat. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je vhodnější raději prodloužit interval mezi podáním než podávat nižší denní dávky.

Musí se věnovat odpovídající pozornost souběžnému podávání léčivých přípravků, které mohou snížit clearance vankomycinu a/nebo zesílit jeho nežádoucí účinky (viz bod 4.4).

Vankomycin je špatně dialyzovatelný intermitentní hemodialýzou. Nicméně použití membrán s vysokou propustností (high-flux) a kontinuální léčby nahrazující funkci ledvin (continuous renal replacement therapy - CRRT) zvyšuje clearance vankomycinu a obecně vyžaduje náhradní dávku (obvykle po hemodialýze v případě intermitentní hemodialýzy).

Dospělí

Úprava dávky u dospělých pacientů může být založena na odhadované rychlosti glomerulární filtrace (eGFR) podle následujícího vzorce:

Muži: $[\text{tělesná hmotnost (kg)} \times [140 - \text{věk (roky)}]] / 72 \times \text{sérový kreatinin (mg/dl)}$

Ženy: $0,85 \times \text{hodnota vypočtená podle výše uvedeného vzorce.}$

Obvyklá počáteční dávka pro dospělé pacienty je 15 až 20 mg/kg, má být podána každých 24 hodin u pacientů s clearance kreatininu mezi 20 a 49 ml/min. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 20 ml/min) nebo u pacientů s léčbou nahrazující funkci ledvin odpovídající načasování a velikost následných dávek ve velké míře závisí na způsobu RRT a má být založeno na nejnižších sérových hladinách vankomycinu a na reziduální funkci ledvin (viz bod 4.4). V závislosti na klinické situaci je třeba zvážit pozdržení další dávky po dobu čekání na výsledky stanovení hladin vankomycinu.

U kriticky nemocných pacientů s poruchou funkce ledvin nemá být počáteční nasycovací dávka (25 až 30 mg/kg) snižována.

Pediatrická populace

Úprava dávky u pediatrických pacientů ve věku 1 rok a starších může být založena na odhadované rychlosti glomerulární filtrace (eGFR) pomocí revidovaného Schwartzova vzorce:

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

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

Pro novorozence a kojence ve věku do 1 roku je třeba vyhledat radu odborníka, protože revidovaný Schwartzův vzorec u nich nelze aplikovat.

Orientační doporučení dávkování pro pediatrickou populaci jsou uvedena v tabulce níže a sledují ty samé principy jako u dospělých pacientů.

GFR (ml/min/1,73 m²)	i.v. dávka	Frekvence
50–30	15 mg/kg	Po 12 hodinách
29–10	15 mg/kg	Po 24 hodinách
< 10	10–15 mg/kg	Opakovaná dávka na základě hladin*
Intermitentní hemodialýza		
Peritoneální dialýza		
Kontinuální terapie nahrazující funkci ledvin	15 mg/kg	Opakovaná dávka na základě hladin*

*Odpovídající časování a velikost následných dávek ve velké míře závisí na způsobu RRT a má být založeno na sérových hladinách vankomycinu získaných před podáním dávky a na reziduální funkci ledvin. V závislosti na klinické situaci se musí zvážit pozdržení další dávky po dobu čekání na výsledky stanovení hladin vankomycinu.

Porucha funkce jater:

U pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávky.

Těhotenství

U těhotných žen mohou být potřebné signifikantně vyšší dávky pro dosažení terapeutických sérových koncentrací (viz bod 4.6).

Obézní pacienti

U obézních pacientů musí být úvodní dávka individuálně upravena podle celkové tělesné hmotnosti jako u neobézních pacientů.

Perorální podání

Pacienti od 12 let a starší

Léčba infekce způsobené bakterií *Clostridioides difficile* (CDI):

Doporučená dávka vankomycinu je 125 mg každých 6 hodin po dobu 10 dnů u první epizody nezávažné infekce způsobené bakterií *Clostridioides difficile* (CDI). Tato dávka může být zvýšena na 500 mg každých 6 hodin po dobu 10 dní v případě závažného nebo komplikovaného onemocnění. Maximální denní dávka nemá přesáhnout 2 g.

U pacientů s mnohočetnými rekurencemi infekce se má zvážit léčba probíhající epizody CDI vankomycinem 125 mg čtyřikrát denně po dobu 10 dní následována buď snížením dávky, např. postupně snižovanou dávkou až na 125 mg denně nebo pulsním režimem, např. 125–500 mg/den každé 2–3 dny po dobu nejméně 3 týdnů.

Novorozenci, kojenci a děti ve věku do 12 let

Doporučená dávka vankomycinu je 10 mg/kg perorálně každých 6 hodin po dobu 10 dnů. Maximální denní dávka nemá přesáhnout 2 g.

Může být nutné přizpůsobit délku léčby vankomycinem klinickému průběhu u jednotlivých pacientů. Kdykoliv je to možné, má být ukončena léčba antibakteriálním léčivem podezřelým ze zapříčinění CDI. Má být zahájeno odpovídající doplnění tekutin a elektrolytů.

Monitorování sérových koncentrací vankomycinu

Frekvenci terapeutického monitorování léčiv (therapeutic drug monitoring - TDM) je třeba individualizovat na základě klinické situace a odpovědi na léčbu, v rozmezí od denních vzorků, které mohou být nutné u některých hemodynamicky nestabilních pacientů, až po vzorky nejméně jednou týdně u stabilních pacientů, vykazujících terapeutickou odpověď. U pacientů s normální funkcí ledvin má být sérová hladina vankomycinu monitorována druhý den léčby těsně před podáním další dávky.

U pacientů léčených intermitentní hemodialýzou mají být hladiny vankomycinu obvykle vyšetřeny před hemodialýzou.

Po perorálním podání se má provádět monitorování sérových hladin vankomycinu u pacientů se zánětlivými střevním onemocněním (viz bod 4.4).

Minimální terapeutické hladiny vankomycinu v krvi mají normálně být 10–20 mg/l, v závislosti na místě infekce a citlivosti patogenu. Klinickými laboratořemi jsou obvykle doporučovány nejnižší hladiny 15–20 mg/l, aby lépe pokryly patogeny klasifikované jako citlivé s MIC \geq 1 mg/l (viz body 4.4 a 5.1).

Metody založené na modelech mohou být užitečné v předpovídání individuálního dávkovacího režimu pro dosažení odpovídající AUC. Přístup založený na modelu může být užitečný jak pro výpočet personalizované úvodní dávky, tak pro úpravu dávky založené na výsledcích TDM (viz bod 5.1).

Způsob podání

Intravenózní podání

Vankomycin je intravenózně obvykle podáván jako intermitentní infuze a dávkovací doporučení uvedená v tomto bodě pro intravenózní podání odpovídají tomuto typu podání.

Vankomycin se musí podávat pouze pomalou intravenózní infuzí v trvání nejméně jedné hodiny nebo rychlostí nejvýše 10 mg/min (podle toho, co je delší), dostatečně naředěný (nejméně 100 ml na 500 mg nebo nejméně 200 ml na 1 000 mg (viz bod 4.4).

Pacienti, jejichž příjem tekutin musí být omezen, mohou rovněž dostat roztok 500 mg/50 ml nebo 1 000 mg/100 ml, ačkoliv riziko nežádoucích účinků vyvolaných infuzí může být u těchto vyšších koncentrací zvýšeno.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Kontinuální infuze vankomycinu může být zvážena např. u pacientů s nestabilní clearance vankomycinu.

Perorální podání

Lze použít obsah injekčních lahviček pro parenterální podání.

Dávka může být rozpuštěna ve 30 ml vody a podána pacientovi k vypití nebo podána nasogastrickou sondou (viz také bod 6.6).

Pro zlepšení chuti lze do roztoku v době podání přidat běžné ochucené sirupy.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.4).

Vankomycin nesmí být podáván intramuskulárně vzhledem k riziku vzniku nekrózy v místě podání.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Jsou možné závažné a ojediněle fatální hypersenzitivní reakce (viz body 4.3 a 4.8). V případě hypersenzitivních reakcí se musí léčba vankomycinem okamžitě ukončit a musí být zahájena neodkladná opatření.

U pacientů, kteří dostávají vankomycin po dlouhé časové období nebo souběžně s jinými přípravky, které mohou způsobit neutropenii nebo agranulocytózu, má být v pravidelných intervalech monitorován počet leukocytů. Všem pacientům, kterým je podáván vankomycin, mají být prováděna pravidelná hematologická vyšetření, analýza moči a testy jaterních a renálních funkcí.

Vankomycin se má používat s opatrností u pacientů s alergickými reakcemi na teikoplanin, protože se může objevit zkřížená hypersenzitivita, včetně fatálního anafylaktického šoku.

Spektrum antibakteriální aktivity

Vankomycin má spektrum antibakteriální aktivity omezené na grampozitivní organismy. Není vhodný k použití jako samostatné léčivo k léčbě některých typů infekcí, pokud není patogen již určen a není známo, že je citlivý, anebo je vysoké podezření, že nejpravděpodobnější patogen či patogeny jsou

vhodné k léčbě vankomycinem.

Racionální použití vankomycinu má brát do úvahy bakteriální spektrum aktivity, bezpečnostní profil a standard antibakteriální léčby pro léčbu jednotlivého pacienta.

Ototoxicita

Ototoxicita, která může být přechodná nebo trvalá (viz bod 4.8), byla hlášena u pacientů s předcházející hluchotou, kteří dostávali vysoké intravenózní dávky, nebo kteří byli souběžně léčeni jiným ototoxickým přípravkem, jako jsou aminoglykosidy. Vankomycinu je potřeba se vyhnout rovněž u pacientů s předcházející ztrátou sluchu. Hluchotě může předcházet tinitus. Zkušenosti s jinými antibiotiky naznačují, že hluchota může být progredující navzdory přerušení léčby. Pro snížení rizika ototoxicity mají být pravidelně hodnoceny krevní hladiny a doporučuje se pravidelné vyšetření sluchových funkcí.

K poškození sluchu jsou obzvláště náchylní starší pacienti. Monitorování vestibulárních a sluchových funkcí u starších pacientů má být prováděno během a po léčbě. Je potřeba se vyhnout souběžnému nebo následnému podávání jiných ototoxických látek.

Reakce související s infuzí

Rychlé podání bolusu (tj. v průběhu několika minut) může být spojeno s vystupňovanou hypotenzí (včetně šoku a vzácnější srdeční zástavy), reakcí podobnou odpovědi na histamin s makulopapulózní nebo erytematózní vyrážkou („syndrom rudého muže” nebo „syndrom rudého krku”). Vankomycin má být podán v pomalé infuzi v naředěném roztoku (2,5 až 5,0 mg/ml) rychlostí ne vyšší než 10 mg/min a po dobu nejméně 60 minut, aby se zabránilo reakcím spojeným s rychlou infuzí. Zastavení infuze obvykle vede k rychlému vymizení těchto reakcí.

Frekvence reakcí vztahující se k infuzi (hypotenze, zrudnutí, erytém, kopřivka a svědění) se zvyšuje při souběžném podávání anestetik (viz bod 4.5). To může být omezeno podáním vankomycinu infuzí po dobu nejméně 60 minut před uvedením do anestezie.

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), které mohou být život ohrožující nebo fatální, byly hlášeny v souvislosti s léčbou vankomycinem (viz bod 4.8). Většina z těchto reakcí se objevila během několika dní až osmi týdnů po zahájení léčby vankomycinem.

Při předepisování léku mají být pacienti informováni o známkách a příznacích a pečlivě monitorováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, musí se léčba vankomycinem okamžitě přerušit a má být zvážena alternativní léčba. Pokud se u pacienta při léčbě vankomycinem objeví SCAR, nesmí být léčba vankomycinem nikdy znovu zahájena.

Reakce se vztahem k místu podání

U mnoha pacientů dostávajících vankomycin intravenózně se mohou objevit bolest a tromboflebitida, a mohou být příležitostně závažné. Frekvence a závažnost tromboflebitidy může být minimalizována pomalým podáním léčivého přípravku jako naředěného roztoku (viz bod 4.2) a pravidelnou změnou míst infuze.

Účinnost a bezpečnost vankomycinu nebyly stanoveny pro intratekální, intralumbální a intraventrikulární cesty podání.

Nefrotoxicita

Vankomycin má být podáván s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně anurie, jelikož možnost rozvoje toxických účinků je mnohem vyšší při prodloužených vysokých koncentracích v krvi. Riziko toxicity je zvýšeno vysokými koncentracemi v krvi nebo prodlouženou léčbou.

Pravidelné monitorování hladin vankomycinu v krvi je indikováno při léčbě vysokou dávkou a při dlouhodobém podávání, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo poruchou sluchu, jako při souběžném podávání nefrotoxických nebo ototoxických léčiv (viz body 4.2 a 4.5).

Poruchy oka

Vankomycin není registrován pro intrakamerální nebo intravitreální podání, včetně profylaxe endoftalmitidy.

V jednotlivých případech po intrakamerálním nebo intravitreálním podání vankomycinu během operace katarakty nebo po ní byla pozorována hemoragická okluzivní vaskulitida sítnice (HORV), včetně trvalé ztráty zraku.

Pediatrická populace

Současná doporučení intravenózního dávkování pro pediatrickou populaci, zejména pro děti do 12 let, mohou vést k subterapeutickým hladinám vankomycinu u podstatného počtu dětí. Nicméně bezpečnost zvýšeného dávkování vankomycinu nebyla patřičně hodnocena a obecně nemohou být doporučeny dávky vyšší než 60 mg/kg/den.

Vankomycin má být podáván se zvláštní opatrností u předčasně narozených novorozenců a mladších kojenců, vzhledem k nezralosti ledvin a možnému zvýšení sérových koncentrací vankomycinu. Proto musí být u těchto dětí pozorně monitorovány krevní koncentrace vankomycinu. Souběžné podávání vankomycinu a anestetik bylo u dětí spojeno s erytémem a zrudnutím podobným histaminové reakci. Podobně tak souběžné použití s nefrotoxickými léčivy jako jsou aminoglykosidová antibiotika, NSAID (např. ibuprofen pro uzavěr zjevného ductus arteriosus) nebo amfotericin B, je spojeno se zvýšeným rizikem nefrotoxicity (viz bod 4.5), a proto je indikováno častější monitorování sérových hladin vankomycinu.

Použití u starších pacientů

Přirozený pokles glomerulární filtrace s přibývajícím věkem může vést ke zvýšeným sérovým koncentracím, jestliže dávka není upravena (viz bod 4.2).

Interakce s anestetiky

Anestetikem navozená deprese myokardu může být zesílena vankomycinem. Během anestezie musí být dávka dobře naředěna a podávána pomalu za pečlivého monitorování srdce. Změny polohy mají být odloženy, dokud není infuze dokončena, pro umožnění posturální adaptace (viz bod 4.5).

Pseudomembranózní enterokolitida

V případě závažného přetrvávajícího průjmu se musí vzít v úvahu možnost pseudomembranózní

enterokolitidy, která může být život ohrožující (viz bod 4.8). Nesmí se podávat antidiarika.

Superinfekce

Prodloužené podávání vankomycinu může mít za následek přerůstání necitlivých patogenů. Nezbytné je pozorné sledování pacienta. Jestliže během léčby dojde k superinfekci, mají být přijata odpovídající opatření.

Perorální podání

Intravenózní podání vankomycinu není účinné k léčbě infekcí způsobených bakterií *Clostridioides difficile*. Pro tuto indikaci se vankomycin má podávat perorálně.

Testování na kolonizaci bakterií *Clostridioides difficile* nebo stanovení toxinů se nedoporučuje u dětí mladších než 1 rok, vzhledem k vysokému poměru asymptomatické kolonizace, pokud není přítomen závažný průjem u kojenců s rizikovými faktory stázy, jako Hirschsprungova choroba, operovaná anální atrezie nebo jiné závažné poruchy střevní motility. Vždy se má hledat alternativní etiologie a enterokolitida způsobená bakterií *Clostridioides difficile* má být potvrzena.

Potenciál systémové absorpce

Absorpce může být zvýšena u pacientů se zánětlivým onemocněním střevní sliznice nebo s pseudomembranózní kolitidou vyvolanou bakterií *Clostridioides difficile*. U těchto pacientů existuje riziko rozvoje nežádoucích účinků, zejména pokud je současně přítomna porucha funkce ledvin. Čím vyšší je stupeň poruchy funkce ledvin, tím větší je riziko rozvoje nežádoucích účinků spojených s parenterálním podáním vankomycinu. U pacientů se zánětlivým onemocněním střevní sliznice je nutné sledovat sérové koncentrace vankomycinu.

Nefrotoxicita

Je nutné opakované sledování renálních funkcí při léčbě pacientů s existující poruchou funkce ledvin nebo pacientů podstupujících souběžně léčbu aminoglykosidy nebo jinými nefrotoxickými léčivými přípravky.

Ototoxicita

Opakovaná vyšetření funkce sluchu mohou být nápomocna k minimalizaci rizika ototoxicity u pacientů s již existující ztrátou sluchu nebo u pacientů léčených souběžně ototoxickými léčivy, jako například aminoglykosidy.

Interakce s antiperistaltiky a s inhibitory protonové pumpy

Je nutné se vyhnout podání antiperistaltik a má být přehodnoceno podávání inhibitorů protonové pumpy.

Rozvoj bakteriální rezistence

Perorální podávání vankomycinu zvyšuje možnost vzniku vankomycin-rezistentních populací enterokoků v gastrointestinálním traktu. Proto se doporučuje opatrné perorální používání vankomycinu.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání vankomycinu a anestetik bylo spojeno s erytémem, návaly horka podobnými reakcím na histamin a anafylaktickými reakcemi. (viz bod 4.4)

Existují zprávy, že frekvence příhod souvisejících s infuzí se zvyšuje při současném podávání anestetik. Příhody spojené s infuzí lze minimalizovat podáním vankomycinu v 60minutové infuzi před úvodem do anestezie. Při podávání během anestezie musí být dávky naředěny na 5 mg/ml nebo méně a podávány pomalu za pečlivého monitorování srdce. Změna polohy má být odložena až do ukončení infuze, pro umožnění posturální adaptace.

Souběžné nebo postupné systémové nebo lokální používání jiných potenciálně ototoxických nebo nefrotoxických léčivých přípravků, jako je amfotericin B, aminoglykosidy, bacitracin, polymixin B, kolistin, viomycin, cisplatina, kličková diuretika, piperacilin/tazobaktam a NSAID, může zvýšit toxicitu vankomycinu, a pokud je nutné je podávat, mají být používány s opatrností a vhodným monitorováním (viz bod 4.4).

Perorální podání: Je třeba zvážit přerušení podávání inhibitorů protonové pumpy a látek proti motilitě v souladu s místními pokyny pro léčbu infekce způsobenou bakterií *Clostridioides difficile*.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství: Teratologické studie byly provedeny při pětinasobku lidské dávky u potkanů a trojnásobku lidské dávky u králíků a neodhalily žádné důkazy o poškození plodu vankomycinem. V kontrolované klinické studii byly hodnoceny potenciální ototoxické a nefrotoxické účinky vankomycin-hydrochloridu na kojence, když byl lék podáván těhotným ženám kvůli závažným stafylokokovým infekcím, které komplikovaly intravenózní používání drog. Vankomycin-hydrochlorid byl nalezen v pupečnickové krvi. Nebyla zaznamenána žádná senzorineurální ztráta sluchu ani nefrotoxicita přičítaná vankomycinu. U jednoho dítěte, jehož matka dostávala vankomycin ve třetím trimestru, se vyskytla konduktivní ztráta sluchu, která nebyla přičítaná vankomycinu. Protože vankomycin byl podáván pouze ve druhém a třetím trimestru, není známo, zda způsobuje poškození plodu. Vankomycin má být v těhotenství podáván pouze v případě, že je to jednoznačně nutné, a jeho hladina v krvi má být pečlivě monitorována, aby se minimalizovalo riziko toxicity pro plod. Bylo však hlášeno, že těhotné pacientky mohou vyžadovat výrazně zvýšené dávky vankomycinu k dosažení terapeutických sérových koncentrací.

Kojení: Vankomycin-hydrochlorid se vylučuje do lidského mléka. Při podávání vankomycinu kojícím ženám je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Je nepravděpodobné, že kojené dítě může z gastrointestinálního traktu absorbovat významné množství vankomycinu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neuplatňuje se.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou flebitida, pseudoalergické reakce a zrudnutí horní části trupu ("syndrom rudého muže") v souvislosti s příliš rychlou intravenózní infuzí vankomycinu.

Parenterální přípravky k perorálnímu použití:

Absorpce vankomycinu z gastrointestinálního traktu je zanedbatelná. Nicméně u závažných zánětů střevní sliznice, zvláště v kombinaci s poruchou funkce ledvin, se mohou objevit nežádoucí účinky, které se objevují při parenterálním podání vankomycinu.

V souvislosti s léčbou vankomycinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny sestupně podle klesající závažnosti.

Níže uvedené nežádoucí účinky jsou definovány s použitím vyjadřování frekvence a tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída systémových orgánů	
Frekvence	Nežádoucí reakce
Poruchy krve a lymfatického systému:	
Vzácné	Reverzibilní neutropenie, agranulocytóza, eozinofilie, trombocytopenie, pancytopenie.
Poruchy imunitního systému:	
Vzácné	Hypersenzitivní reakce, anafylaktické reakce
Poruchy ucha a labyrintu:	
Méně časté	Přechodná nebo trvalá ztráta sluchu
Vzácné	Vertigo, tinitus, závratě
Srdeční poruchy:	
Velmi vzácné	Srdeční zástava
Cévní poruchy:	
Časté	Hypotenze
Vzácné	Vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:	
Časté	Dyspnoe, stridor
Gastrointestinální poruchy:	
Vzácné	Nauzea
Velmi vzácné	Pseudomembranózní enterokolitida
Není známo	Zvracení, průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáně:	
Časté	Zrudnutí horní části trupu ("syndrom rudého muže"), exantém a zánět sliznic, svědění, kopřivka
Velmi vzácné	Exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN), lineární IgA bulózní dermatóza.
Není známo	Léková interakce s eozinofilií a systémové příznaky (DRESS syndrom), AGEP (akutní generalizovaná exantematózní pustulóza)
Poruchy ledvin a močových cest:	

Časté	Renální insuficience manifestována primárně jako zvýšené hladiny sérového kreatininu a sérové urey.
Vzácné	Intersticiální nefritida, akutní selhání ledvin.
Není známo	Akutní tubulární nekróza
Celkové poruchy a stavy v místě podání:	
Časté	Flebitida, zrudnutí horní části trupu a obličeje.
Vzácné	Léková horečka, třes, bolest a svalové křeče hrudních a zádočných svalů

Popis vybraných nežádoucích účinků léčiv

Reverzibilní neutropenie obvykle začíná jeden týden nebo později po zahájení intravenózní léčby nebo po celkové dávce vyšší než 25 g.

Během nebo krátce po podání rychlé infuze se mohou objevit anafylaktické/anafylaktoidní reakce včetně šípotu. Reakce odezní, pokud je podávání ukončeno, obvykle během 20 minut až 2 hodin. Infuze s vankomycinem se musí podávat pomalu (viz body 4.2 a 4.4). Po intramuskulární injekci se může objevit nekróza.

Tinnitus, možná předcházející nástupu hluchoty, musí být považován za indikaci k ukončení léčby. Ototoxicita byla hlášena především u pacientů, kterým byly podávány vysoké dávky nebo u pacientů, kteří souběžně dostávali léčbu jiným ototoxickým léčivým přípravkem jako jsou aminoglykosidy nebo u pacientů, kteří měli pre-existující pokles funkce ledvin nebo sluchu.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil je obecně konzistentní mezi pediatrickou populací a dospělými pacienty. U pediatrické populace byla popsána nefrotoxicita, obvykle ve spojení s jinými nefrotoxickými léčivy, jako např. aminoglykosidy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Doporučují se podpůrná opatření s udržováním glomerulární filtrace. Jen malé množství vankomycinu z krve se odstraňuje hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. Hemoperfuze pomocí pryskyřice Amberlite XAD-4 má podle dostupných informací omezený přínos.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, glykopeptidová antibiotika

ATC kód: J01XA01 pro intravenózní použití a A07AA09 pro perorální použití.

Mechanismus účinku

Vankomycin je tricyklické glykopeptidové antibiotikum, které inhibuje syntézu buněčné stěny u citlivých bakterií vysoce afinitní vazbou na D-alanyl-D-alaninové zakončení jednotek prekursoru buněčné stěny. Léčivo je pomalu baktericidní pro dělící se mikroorganismy. Navíc narušuje permeabilitu bakteriální buněčné membrány a syntézu RNA.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah (PK/PD)

Vankomycin vykazuje aktivitu nezávislou na dávce s plochou pod křivkou koncentrací (AUC) rozdělenou minimální inhibiční koncentrací (MIC) cílového organismu jako primární předpovědní ukazatel činnosti. Na základě údajů získaných *in vitro*, zvířecích a v omezené míře u lidí byl stanoven poměr AUC/MIC s hodnotou 400 jako cílový PK/PD pro dosažení klinické účinnosti vankomycinu. Pro dosažení tohoto cíle tam, kde MIC je $\geq 1,0$ mg/l, je požadováno dávkování v horním rozmezí a vysoké minimální sérové koncentrace (15–20 mg/l) (viz bod 4.2).

Mechanismus rezistence

Získaná rezistence na glykopeptidy je nejčastější u enterokoků a je založena na získání různých "van" genových komplexů, které modifikují cílový D-alanyl-D-alanin na D-alanyl-D-laktát nebo D-alanyl-D-serin, které váží vankomycin slabě. V některých zemích je pozorován vzrůstající počet případů rezistence, zvláště u enterokoků; zvláště alarmující jsou multirezistentní kmeny *Enterococcus faecium*.

"Van" geny byly vzácně nalezeny u bakterie *Staphylococcus aureus*, kde změny ve struktuře buněčné stěny mají za následek "střední" citlivost, která je nejčastěji heterogenní. Rovněž byly hlášeny methicilin-rezistentní kmeny *stafylokoka* (MRSA) se sníženou citlivostí na vankomycin. Snížená citlivost nebo rezistence na vankomycin u rodu *Staphylococcus* není dobře pochopena. Je vyžadováno několik genetických prvků a mnohočetné mutace.

Neexistuje zkřížená rezistence mezi vankomycinem a jinými třídami antibiotik. Objevuje se zkřížená rezistence s jinými glykopeptidovými antibiotiky, jako je teikoplanin. Sekundární rozvoj rezistence v průběhu léčby je vzácný.

Synergismus

Kombinace vankomycinu s aminoglykosidovým antibiotikem má synergický účinek proti mnoha kmenům *Staphylococcus aureus*, non-enterokokové skupině D-streptokoků, enterokokům a streptokokům rodu *viridans*. Kombinace vankomycinu s cefalosporinem má synergický účinek proti některým oxacilin-rezistentním kmenům *Staphylococcus epidermidis*, a kombinace vankomycinu s rifampicinem má synergický účinek proti *Staphylococcus epidermidis* a částečný synergický účinek proti některým kmenům *Staphylococcus aureus*. Jelikož vankomycin v kombinaci s cefalosporinem může mít rovněž antagonistický účinek proti některým kmenům *Staphylococcus epidermidis* a v kombinaci s rifampicinem proti některým kmenům *Staphylococcus aureus*, je vhodné testování předchozího synergismu.

Mají být získány vzorky pro bakteriální kultury, aby bylo možno izolovat a identifikovat

vyvolávající organismy a stanovit jejich citlivost na vankomycin.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Vankomycin je aktivní vůči grampozitivním bakteriím jako jsou stafylokoky, streptokoky, enterokoky, pneumokoky a klostridia. Gramnegativní bakterie jsou vůči němu rezistentní.

Prevalence získané rezistence pro vybrané druhy se může lišit geograficky a v čase měnit a jsou žádoucí lokální informace o vybraných druzích, zvláště při léčbě závažných infekcí. Pokud je to potřebné, má být vyhledána rada specialisty, jestliže lokální prevalence rezistence je taková, že užitečnost léčiva alespoň u některých typů infekcí je sporná. Tato informace pouze poskytuje přibližné vodítko, zda jsou mikroorganismy citlivé na vankomycin.

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace stanovené Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing -EUCAST verze 13.1, platná od 29. června 2023) jsou následující:

	Citlivé	Rezistentní
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koaguláza-negativní stafylokok S ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Streptokoky skupin A, B, C a G ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Grampozitivní anaeroby (kromě <i>Clostridioides difficile</i>)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Clostridioides difficile</i> ²	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
viridující streptokoky ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Corynebacterium</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> a <i>urinae</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Bacillus</i> spp. (kromě <i>B. Anthracis</i>)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹Rezistentní izoláty jsou vzácné nebo dosud nebyly hlášeny. Identifikace a výsledek testu antimikrobiální citlivosti každého takového izolátu mají být potvrzeny a izolát musí být odeslán do referenční laboratoře.

²Hraniční hodnoty jsou založeny na epidemiologických mezních hodnotách (ECOFF) a vztahují se na perorální léčbu infekce bakterií *C. difficile* vankomycinem. Nejsou k dispozici žádné přesvědčivé klinické údaje o vztahu mezi MIC a výsledky.

Obvykle citlivé druhy

Grampozitivní aerobní druhy <i>Enterococcus faecalis</i> . <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> methicilin-rezistentní Koaguláza-negativní stafylokoky <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
Anaerobní druhy <i>Clostridioides</i> spp. kromě <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Druhy, u nichž může být získaná rezistence problém
<i>Enterococcus faecium</i>
Přirozeně rezistentní druhy
Všechny gramnegativní bakterie Grampozitivní aerobní druhy <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , Heterofermentativní <i>Lactobacillus</i> , <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp.
Anaerobní druhy <i>Clostridium innocuum</i>
Prevalence získané rezistence na vankomycin se v jednotlivých nemocnicích liší, a proto je třeba kontaktovat místní mikrobiologickou laboratoř, která poskytne příslušné informace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Vankomycin je podáván intravenózně k léčbě systémových infekcí.

V případě pacientů s normální funkcí ledvin, intravenózní infuze opakovaných dávek 1 g vankomycinu (15 mg/kg) po dobu 60 minut navodí přibližně průměrné plazmatické koncentrace 50–60 mg/l, 20–25 mg/l a 5–10 mg/l, okamžitě po infuzi, 2 hodiny a 11 hodin po dokončení infuze.

Plazmatické hladiny dosažené po opakovaných dávkách jsou podobné hladinám dosaženým po jednorázové dávce.

Vankomycin po perorálním podání obvykle není absorbován do krve. Nicméně se může objevit absorpce po perorálním podání u pacientů s (pseudomembranózní) kolitidou. To může vést k akumulaci vankomycinu u pacientů se současně existující poruchou funkce ledvin.

Distribuce

Distribuční objem je přibližně 60 l/1,73 m² tělesného povrchu. Při sérových koncentracích vankomycinu 10 mg/l až 100 mg/l je vazba léčiva na plazmatické bílkoviny přibližně 30–55 %, měřeno ultrafiltrací.

Vankomycin snadno prochází placentou a je distribuován do pupečnickové krve. U mozkových plen nepostižených zánětem vankomycin prochází přes hematoencefalickou bariérou jen v malé míře.

Biotransformace

Metabolismus léčiva je velmi malý. Po parenterálním podání se vylučuje téměř celý zcela jako mikrobiologicky aktivní látka (přibližně 75–90 % během 24 hodin) glomerulární filtrací ledvinami.

Eliminace

Eliminační poločas vankomycinu je 4 až 6 hodin u pacientů s normální funkcí ledvin a 2,2–3 hodiny u dětí. Plazmatická clearance je přibližně 0,058 l/kg/h a renální clearance přibližně 0,048 l/kg/h. V prvních 24 hodinách je přibližně 80 % podané dávky vankomycinu vyloučeno močí cestou glomerulární filtrace. Porucha funkce ledvin zpožďuje vylučování vankomycinu. U anefrických pacientů je průměrný poločas 7,5 dne. V těchto případech je indikováno doplňkové monitorování plazmatických koncentrací vzhledem k ototoxicitě léčby vankomycinem.

Vylučování žlučí je nevýznamné (méně než 5 % dávky).

Ačkoli vankomycin není účinně eliminován hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou, bylo hlášeno zvýšení clearance vankomycinu při hemoperfuzi a hemofiltraci.

Po perorálním podání je v moči zachycena pouze část podané dávky. Naopak vysoké koncentrace vankomycinu se nacházejí ve stolici (> 3 100 mg/kg při dávkách 2 g/den).

Linerarita/nelinearita

Koncentrace vankomycinu obecně stoupají proporcionálně se zvyšující se dávkou. Plazmatické koncentrace během podávání opakovaných dávek jsou podobné jako po podání jednorázové dávky.

Charakteristiky u zvláštních skupin

Porucha funkce ledvin

Vankomycin je primárně odstraňován glomerulární filtrací. U pacientů s poruchou funkce ledvin je terminální eliminační poločas vankomycinu prodloužen a celková tělesná clearance snížena. Následně má být vypočítána optimální dávka v souladu s doporučeným dávkováním uvedeným v bodě 4.2. Dávkování a způsob podání.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika vankomycinu není u pacientů s poruchou funkce jater ovlivněna.

Těhotné ženy:

U těhotných žen mohou být potřebné významně vyšší dávky pro dosažení terapeutických sérových koncentrací (viz bod 4.6).

Pacienti s nadváhou

U pacientů s nadváhou může být ovlivněna distribuce vankomycinu v důsledku zvýšení distribučního objemu, renální clearance a možných změnve vazbě na plazmatické bílkoviny. U zdravých dospělých mužů byly v této subpopulaci nalezeny vyšší než očekávané sérové koncentrace vankomycinu (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Farmakokinetika vankomycinu ukázala širokou variabilitu mezi jednotlivci u předčasné a v termínu narozených novorozenců. Po intravenózním podání u novorozenců distribuční objem vankomycinu kolísá mezi 0,38 a 0,97 l/kg, podobný hodnotám u dospělých, zatímco clearance kolísá mezi 0,63 a 1,4

ml/kg/min. Poločas kolísá mezi 3,5 a 10 hodinami a je delší než u dospělých, což odráží obvyklé nižší hodnoty clearance u novorozenců.

U kojenců a starších dětí distribuční objem kolísá mezi 0,26–1,05 l/kg, zatímco clearance kolísá mezi 0,33–1,87 ml/kg/min.

5.3 Předklinické údaje o bezpečnosti

Ačkoli nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie na zvířatech, které by hodnotily karcinogenní potenciál, ve standardních laboratorních testech nebyl zjištěn žádný mutagenní potenciál vankomycinu. Nebyly provedeny žádné definitivní studie fertility.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH).

6.2 Inkompatibility

Roztok vankomycinu má nízké pH, které může způsobit chemickou nebo fyzikální nestabilitu při smíchání s jinými sloučeninami. Je třeba se vyhnout mísení s alkalickými roztoky. Každý parenterální roztok má být před použitím vizuálně zkontrolován, zda nedochází k vysrážení a změně barvy.

Bylo prokázáno, že směsi roztoků vankomycinu a beta-laktamových antibiotik jsou fyzikálně inkompatibilní. Pravděpodobnost precipitace se zvyšuje s vyššími koncentracemi vankomycinu. Mezi podáváním těchto antibiotik se doporučuje dostatečně propláchnout intravenózní linky. Rovněž se doporučuje ředit roztoky vankomycinu na 5 mg/ml nebo méně.

Přestože intravitreální injekce není schválenou cestou podání vankomycinu, byla po intravitreální injekci vankomycinu a ceftazidimu při endoftalmitidě s použitím různých stříkaček a jehel hlášena precipitace. Precipitáty se postupně rozpouštěly, s úplným vyčištěním sklivcové dutiny během dvou měsíců a se zlepšením zrakové ostrosti.

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Prášek
3 roky

Po rekonstituci/naředění

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Chemická a fyzikální stabilita přípravku byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Prášek:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte injekční lahvičku ve vnějším obalu, aby byla chráněna před světlem.

Po rekonstituci/naředění: Podmínky uchovávání rekonstituovaného/naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

Před podáním je třeba parenterální léčivé přípravky vizuálně zkontrolovat na přítomnost částic a změnu barvy, pokud to roztok nebo obal dovolí.

Roztoky parenterálního prášku určené k perorálnímu podání lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu 96 hodin.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I o objemu 30,5 ml s pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem se zeleným plastovým odtrhovacím víčkem.

Velikosti balení: 1, 5, 10 a 20 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití. Nepoužitý obsah zlikvidujte.

Prášek má být před použitím rekonstituován a výsledný koncentrát má být naředěn.

Příprava rekonstituovaného koncentrátu

Před použitím přidejte do injekční lahvičky 20 ml vody pro injekci. Takto rekonstituované roztoky v injekčních lahvičkách mají koncentraci 50 mg/ml. Při rekonstituci s vodou tvoří čirý roztok.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3 "Doba použitelnosti". JE NUTNÉ DALŠÍ ŘEDĚNÍ. Přečtěte si následující pokyny:

Preferovanou metodou podávání je **intermitentní infuze**. Rekonstituované roztoky obsahující 1 000 mg vankomycin-hydrochloridu musí být zředěny nejméně 200 ml 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 5% roztokem dextrózy. Požadovaná dávka má být podána intravenózní infuzí a to po dobu nejméně 60 minut.

Pokud je podáván po kratší dobu nebo ve vyšších koncentracích, může kromě tromboflebitidy vyvolat i výraznou hypotenzi. Rychlé podání může také vyvolat zrudnutí a přechodnou vyrážku na krku a ramenou.

Kontinuální infuze (má být použita pouze v případě, že není možná intermitentní infuze). Jedna až dvě lahvičky (1–2 g) mohou být přidány do dostatečně velkého objemu 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 5% roztoku dextrózy, aby bylo možné podávat požadovanou denní dávku podávat pomalu intravenózní infuzí po dobu 24 hodin.

Doporučuje se použití koncentrace nejvýše 5 mg/ml. U vybraných pacientů, kteří potřebují omezit příjem tekutin, lze použít koncentraci až 10 mg/ml (viz bod 4.2).

Každá dávka má být podána rychlostí nejvýše 10 mg/min.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3 „Doba použitelnosti“.

Před podáním je třeba rekonstituované a naředěné roztoky vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice a zda nedošlo ke změně barvy. Má se používat pouze čirý a bezbarvý až mírně nažloutlý roztok bez částic.

Perorální podání

Lze použít obsah injekčních lahviček pro parenterální podání.

V době podání lze do roztoku přidat běžné ochucené sirupy pro zlepšení chuti.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noridem Enterprises Limited
Mitsi Building 3, Office 115,
Makariou & Evagorou 1, 1065 Nicosia, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/044/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22. 1. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 1. 2026