

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vancomycin hameln 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
Vancomycin hameln 1000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*Vancomycin hameln 500 mg*

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg vankomycin-hydrochloridu odpovídající 0,5 MIU vankomycinu. Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje po rekonstituci s 10 ml vody pro injekci 50 mg vankomycin-hydrochloridu.

*Vancomycin hameln 1000 mg*

Jedna injekční lahvička obsahuje 1000 mg vankomycin-hydrochloridu odpovídající 1 MIU vankomycinu. Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje po rekonstituci s 20 ml vody pro injekci 50 mg vankomycin-hydrochloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až světle béžový prášek.  
Po rekonstituci tvoří čirý roztok.

Rekonstituovaný roztok má hodnotu pH 2,5 - 4,5.

### 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)
- nozokomiální pneumonie (HAP), včetně ventilátorové pneumonie (VAP)
- infekční endokarditida

Vankomycin je rovněž indikován ve všech věkových skupinách k perioperační antibakteriální profylaxi u pacientů, u nichž existuje vysoké riziko vzniku bakteriální endokarditidy a kteří podstupují velký chirurgický výkon.

##### Perorální podání

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

V případě potřeby 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 interval podávání je nutno vzít v úvahu funkci ledvin.

### **Pacienti ve věku 12 let a starší**

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

U závažně nemocných pacientů může být k rychlému dosažení cílové koncentrace vankomycinu v séru použita nasycovací dávka 25 – 30 mg/kg těl. hm.

### **Kojenci a děti ve věku od jednoho měsíce do 12 let**

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

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

Pro stanovení dávkovacího režimu pro novorozence je nutné vyžádat radu lékaře zkušeného v léčbě novorozenců. Jeden možný způsob dávkování vankomycinu u novorozenců je uveden v následující tabulce: (viz bod 4.4):

<b>PMA (týdny)</b>	<b>Dávka (mg/kg)</b>	<b>Interval podávání (hod)</b>
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

PMA: (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 vyžádána 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.

<b>Indikace</b>	<b>Trvání léčby</b>
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání - Bez nekrotizace - Nekrotizující	7 to 14 dnů 4 to 6 týdnů*
Infekce kostí a kloubů	4 to 6 týdnů**
Komunitní pneumonie	7 to 14 dnů
Nozokominální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie	7 to 14 dnů
Infekční endokarditida	4 to 6 týdnů***

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

\*\*Delší trvání perorální supresivní léčby musí být zváženo u infekcí kloubní náhrady.

\*\*\*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 podáními 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: [tělesná hmotnost (kg) x [140 - věk (roky)]] / [72 x sérový kreatinin (mg/dl)]

Ženy: 0,85 x 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 až 49 ml/min. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 20 ml/min) nebo u pacientů na léčbě nahrazující funkci ledvin,

odpovídající načasování a velikost následných dávek ve velké míře závisí na způsobu RRT a mají být založeny na nejnižších sérových hladinách vankomycinu a na reziduální funkci ledvin (viz bod 4.4). V závislosti na klinické situaci se je třeba zvážit pozdržení další dávky po dobu čekání na výsledky stanovení hladin vankomycinu.

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

### ***Pediatrická populace***

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

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

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

Pro novorozence a kojence ve věku do 1 roku je potřeba 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.

<b>GFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>i.v. dávka</b>	<b>Frekvence</b>
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 načasování a množství 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 je třeba zvážit pozdržení podání 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 má být úvodní dávka individuálně upravena podle celkové tělesné hmotnosti jako u neobézních pacientů.

### **Perorální podání**

#### ***Pacienti ve věku 12 let a starší***

Léčba infekce vyvolané bakterií *Clostridium difficile* (CDI):

Doporučená dávka vankomycinu je 125 mg každých 6 hodin po dobu 10 dní u první epizody nezávažné infekce způsobené bakterií *Clostridium difficile* (CDI). Tato dávka může být zvýšena až 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 v dávce 125 mg podávané čtyřikrát denně po dobu 10 dní následovaná buď snížením dávky, tj. postupně snižovanou dávkou až na 125 mg denně, nebo pulsním režimem, tj. 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**

Frekvence monitorování léčivého přípravku (therapeutic drug monitoring - TDM) je potřeba individualizovat na základě klinické situace a odpovědi na léčbu, v rozmezí od denních vzorků, které mohou být vyžadovány 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 zánětlivým 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 laboratorii 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 předpovědi 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 obvykle podáván jako intermitentní infuze a doporučení pro dávkování uvedená v tomto bodě pro intravenózní podání odpovídají této cestě podání.

Vankomycin má být podáván pouze pomalou intravenózní infuzí trvající nejméně jednu hodinu nebo rychlostí nejvýše 10 mg/min (podle toho, co je delší) která je dostatečně naředěná (nejméně 100 ml na 500 mg nebo nejméně 200 ml na 1000 mg) (viz bod 4.4).

Pacienti, jejichž příjem tekutin musí být omezen, mohou rovněž dostat roztok 500 mg/50 ml nebo 1000 mg/100 ml, ačkoliv riziko nežádoucích účinků vyvolaných infuzí může být u těchto vyšších koncentrací zvýšeno.

Návod k přípravě infuzního roztoku je uveden v bodě 6.6.

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

## Perorální podání

Obsah injekčních lze použít lahviček k parenterální podání.

Obsah jedné injekční lahvičky přípravku Vancomycin hameln 500 mg může být rekonstituován ve 30 ml vody, zatímco obsah jedné injekční lahvičky přípravku Vancomycin hameln 1000 mg může být rekonstituován ve 30 nebo 60 ml vody a podán pacientovi k vypití (viz také bod 6.6).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku.

Vankomycin nesmí být podáván intramuskulárně vzhledem k riziku 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 musí být léčba vankomycinem okamžitě ukončena a musí být zahájena neodkladná opatření.

U pacientů používajících 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 omezeno 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 v úvahu bakteriální spektrum aktivity, bezpečnostní profil a vhodnost standardní 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 monitorování sluchových funkcí.

K poškození sluchu jsou obzvláště náchylní starší pacienti. Monitorování vestibulárních a sluchových funkcí u starších pacientů má být prováděno během léčby a po léčbě. Je potřeba se vyhnout souběžnému nebo následnému podání jiných ototoxických látek (viz bod 4.5).

#### Reakce související s infuzí

Rychlé podání bolusu (např. během několika minut) může být spojeno s vystupňovanou hypotenzí (včetně šoku a vzácněji srdeční zástavy), reakcí podobné odpovědi na histamin a makulopapulózní nebo erytematózní vyrážkou (reakci na infuzi vankomycinu). 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 vztahujících se k infuzi (hypotenze, zrudnutí, erytém, kopřivka a svědění) se zvyšuje při souběžném podání 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 kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, musí se vankomycin okamžitě vysadit a má být zvážena alternativní léčba. Pokud se u pacienta při léčbě vankomycinem vyvinula SCAR, nesmí být léčba vankomycinem nikdy znovu zahájena.

#### Reakce související s místem podání

U mnoha pacientů dostávajících vankomycin intravenózně se mohou objevit bolest a tromboflebitida, a mohou být příležitostně závažné. Frekvence a závažnost tromboflebitidy mohou být minimalizovány pomalým podáním léčivého přípravku jako naředěného roztoku (viz bod 4.2) a pravidelnou změnou místa 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, zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo poruchou sluchu, stejně tak 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.

Po intrakamerálním nebo intravitreálním podání vankomycinu během nebo po operaci katarakty byla v jednotlivých případech pozorována hemoragická okluzivní vaskulitida retinálních cév (HORV), včetně trvalé ztráty zraku.

#### Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

U pacientů léčených vankomycinem byly hlášeny případy Kounisova syndromu. Kounisův syndrom byl definován jako kardiovaskulární příznaky sekundární k alergické nebo hypersenzitivní reakci spojené se zúžením koronárních tepen a potenciálně vedoucí k infarktu myokardu.

#### Pediatrická populace

Současná doporučená intravenózní dávkování pro pediatrickou populaci, zejména pro děti ve věku do 12 let, mohou vést k subterapeutickým hladinám vankomycinu u podstatného počtu dětí. Nicméně bezpečnost zvýšeného dávkování vankomycinu nebyla řádně hodnocena a všeobecně 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 podání

vankomycinu a anestetik bylo u dětí spojeno s erytémem a zarudnutím podobným histaminové reakci. Podobně souběžné použití s nefrotoxickými léčivými jako aminoglykosidová antibiotika, NSAID (např. ibuprofen pro uzávěr 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

Anestetiky vyvolaná deprese myokardu může být vankomycinem zesílena. Během anestezie musí být dávka dobře naředěna a podávána pomalu za pečlivého monitorování srdce. Aby byla umožněna posturální adaptace, změny polohy pacienta nemají být prováděny, dokud není infuze dokončena (viz bod 4.5).

#### Pseudomembranózní enterokolitida

V případě závažného přetrvávajícího průjmu se musí vzít v úvahu možnost pseudomembranózní enterokolitidy, která by mohla být život ohrožující (viz bod 4.8). Nesmí se podávat antidiaroeika.

#### Superinfekce

Prodloužené podávání vankomycinu může mít za následek přerůstání necitlivých organismů. Nezbytné je pozorné sledování pacienta. Jestliže se během léčby objeví superinfekce, mají být přijata odpovídající opatření.

#### **Perorální podání**

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

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

#### **Potenciál systémové absorpce**

Absorpce může být zvýšena u pacientů se zánětlivým onemocněním střevní sliznice nebo s pseudomembranózní kolitidou vyvolanou bakterií *Clostridium 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 vyšší je riziko rozvoje nežádoucích účinků spojených s parenterálním podáním vankomycinu. U pacientů se zánětlivým onemocněním střevní sliznice je nutné provádět monitorování sérových koncentrací vankomycinu.

#### **Nefrotoxicita**

Je nutné opakovaně 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 sluchové funkce mohou být užitečná k minimalizaci rizika ototoxicity u pacientů s již existující ztrátou sluchu nebo u pacientů léčených souběžně ototoxickými léčivými, jako například aminoglykosidy.

#### **Interakce s antiperistaltiky a 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. V důsledku toho se doporučuje opatrné používání vankomycinu perorálně.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

##### Jiné potenciálně nefrotoxické nebo ototoxické léčivé látky

Souběžné nebo následné systémové nebo lokální používání vankomycinu s jinými potenciálně ototoxickými nebo nefrotoxickými látkami, jako je amfotericin B, aminoglykosidy, bacitracin, polymixin B, kolistin, viomycin, cisplatina, kličková diuretika, piperacilin/tazobaktam a NSAID mohou zvýšit toxicitu vankomycinu a pokud je nutné je podat, mají být používány s opatrností a za odpovídajícího monitorováním (viz bod 4.4).

##### Anestetika

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

Byla zaznamenána hlášení, kde frekvence příhod spojených s podáním infuze se zvyšuje při současném podávání anestetik. Příhody spojené s podáním infuze lze minimalizovat podáním vankomycinu v 60minutové infuzi před úvodem do anestezie. Při podávání během anestezie musí být dávky naředěny na koncentraci 5 mg/ml nebo méně a podávány pomalu za pečlivého monitorování srdce. Změna polohy má být odložena až do ukončení infuze, aby bylo možné provést posturální úpravu (viz bod 4.4).

##### Myorelaxancia

Podává-li se vankomycin v průběhu chirurgického výkonu anebo bezprostředně po něm, může být účinek (neuromuskulární blokáda) současně použitých myorelaxancií (např. succinylcholinu) zesílen nebo prodloužen.

##### Antimotilika a inhibitory protonové pumpy

**Perorální podání:** je třeba zvážit přerušování podávání inhibitorů protonové pumpy a antiperistaltik v souladu s lokálními doporučeními pro léčbu infekce bakterií *Clostridium difficile*.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Studie teratogenity byly provedeny při 5násobku lidské dávky u potkanů a u trojnásobku lidské dávky u králíků a neodhalily žádné známky poškození plodu vankomycinem. V kontrolované klinické studii byly hodnoceny potenciální ototoxické a nefrotoxické účinky vankomycin-hydrochloridu na děti, 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 sensorineurální ztráta sluchu nebo nefrotoxicita způsobená vankomycinem. U jednoho dítěte, jehož matka dostávala vankomycin ve třetím trimestru, došlo k převodní ztrátě sluchu, kterou nelze připsat vankomycinu. Protože vankomycin byl podáván pouze ve druhém a třetím trimestru, není známo, zda způsobuje poškození plodu.

Vankomycin má být podáván v těhotenství, pouze pokud je to nezbytně nutné, a hladiny v krvi mají být pečlivě monitorovány, aby se minimalizovalo riziko fetální toxicity. Bylo však hlášeno, že těhotné pacientky mohou pro dosažení terapeutických sérových koncentrací vyžadovat výrazně zvýšené dávky vankomycinu.

##### Kojení

Vankomycin se vylučuje do lidského mateřského mléka a perorálně se špatně vstřebává, proto se systémové nežádoucí účinky u kojených dětí neočekávají. Vankomycin je třeba podávat kojícím matkám opatrně kvůli potenciální změně gastrointestinální flóry a průjmu u kojeného dítěte. Kojené děti mají být sledovány kvůli možnému průjmu.

## Fertilita

Není k dispozici žádná studie fertility vankomycinu (u mužů nebo žen).

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vankomycin má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### 4.8 Nežádoucí účinky

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou flebitida, pseudoalergické reakce a zrudnutí horní části trupu (reakce na infuzi vankomycinu) ve spojení s příliš rychlou intravenózní infuzí vankomycinu.

Absorpce vankomycinu z gastrointestinálního traktu je zanedbatelná. Nicméně u závažných zánětů střevní sliznice, zvláště v kombinaci s renální insuficiencí, se mohou objevit nežádoucí účinky, které se objevují, pokud je vankomycin podáván parenterálně.

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).

<b>Třída orgánových systémů</b>	
<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Vzácné	Reverzibilní neutropenie, agranulocytóza, eozinofilie, trombocytopenie, pancytopenie.
Není známo	Hemolytická anémie
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Časté	Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Vzácné	Hypersenzitivní reakce, anafylaktické reakce
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Méně časté	Přechodná nebo trvalá ztráta sluchu
Vzácné	Vertigo, tinitus, závratě
<b>Srdeční poruchy</b>	

Velmi vzácné	Srdeční zástava
Není známo	Kounisův syndrom
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté	Pokles krevního tlaku
Vzácné	Vaskulitida
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Časté	Dyspnoe, stridor
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Vzácné	Nauzea
Velmi vzácné	Pseudomembranózní enterokolitida
Není známo	Zvracení, průjem
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Časté	Zrudnutí horní části trupu (reakce na infuzi vankomycinu), exantém a zánět sliznice, svědění, kopřivka
Velmi vzácné	Exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevensův-Johnsonův syndrom, lineární IgA bulózní dermatóza
Není známo	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom), AGEP (akutní generalizovaná exantematózní pustulóza)
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté	Renální insuficience manifestovaná primárně jako zvýšené sérové hladiny kreatininu a urey
Vzácné	Intersticiální nefritida, akutní selhání ledvin
Není známo	Akutní tubulární nekróza
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté	Flebitida, zrudnutí horní části trupu a obličeje
Vzácné	Léková horečka, třes, bolest a svalové křeče hrudních a zádočných svalů

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Reverzibilní neutropenie obvykle se objevuje 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 sípání. Reakce odezní po ukončení podávání obvykle během 20 minut až 2 hodin. Infuze s vankomycinem má být podávána pomalu (viz body 4.2 a 4.4). Po intramuskulární injekci se může objevit nekróza (viz bod 4.3).

Tinitus, který může předcházet 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 s již existujícím poklesem funkce ledvin nebo poruchou sluchu.

#### Pediatrická populace

Bezpečnostní profil je obecně konzistentní mezi dětmi, dospívajícími a dospělými pacienty. U dětí 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](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

Doporučuje se podpůrná péče s udržováním glomerulární filtrace. Vankomycin se z krve špatně odstraňuje hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. Hemoperfuze s použitím pryskyřice Amberlit XAD-4 má podle hlášení limitovaný přínos.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

#### Farmakoterapeutická skupina

Antiibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, glykopeptidová antibiotika ATC kód: J01XA01 pro intravenózní podání.

Antidiarotika, střevní protizánětlivá a protiinfekční léčiva, antibiotika; ATC kód: A07AA09 pro perorální podání.

#### Mechanismus účinku

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

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Vankomycin vykazuje aktivitu nezávislou na koncentraci, přičemž primárním prediktivním parametrem účinnosti je plocha pod křivkou koncentrace (AUC) vydělená minimální inhibiční koncentrací (MIC) cílového organismu. Na základě údajů *in vitro*, zvířecích a v omezené míře dostupných údajů 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 sérové koncentrace (15 – 20 mg/l) (viz bod 4.2).

#### Mechanismus rezistence

Získaná rezistence na glykopeptidy je nejčastější u enterokoků a je založená na získání různých „van“ genových komplexů, které modifikují cílový D-alanyl-D-alanin na D-alanyl-D-laktát nebo D-alanyl-D-serin, které vážou 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 buněčné stěny mají za následek „střední“ citlivost, která je nejčastěji heterogenní. Rovněž byly hlášeny meticilin-rezistentní kmeny *stafylokoků* (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. Vyskytuje 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 viridujícím streptokokům. Kombinace vankomycinu s cefalosporinem má synergický účinek proti některým oxacilin-rezistentním kmenům *Staphylococcus epidermidis*, a kombinace vankomycinu s rifampicinem má synergický účinek proti některým kmenům *Staphylococcus epidermidis* a částečně 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 synergismu před podáním.

Mají být získány vzorky pro bakteriální kultury, aby bylo možno izolovat a identifikovat vyvolávající organismy a stanovit jejich citlivost na vankomycin.

#### Hraniční hodnoty testů citlivosti

Vankomycin je účinný proti grampozitivním bakteriím jako stafylokokům, streptokokům, enterokokům, pneumokokům a klostridiím. Gramnegativní bakterie jsou rezistentní.

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

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) stanovené Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing -EUCAST) jsou následující:

[www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](http://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

<b>Obvykle citlivé druhy</b>
<b>Grampozitivní druhy</b> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin-rezistentní koaguláza-negativní stafylokoky <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
<b>Anaerobní druhy</b> <i>Clostridium</i> spp. kromě <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<b>Druhy, u kterých může být problémem získaná rezistence</b> <i>Enterococcus faecium</i>
<b>Přirozeně rezistentní druhy</b>
<b>Všechny gramnegativní bakterie</b>
<b>Grampozitivní aerobní druhy</b> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> ,

<p><i>Heterofermentative Lactobacillus,</i>  <i>Leuconostoc spp</i>  <i>Pediococcus spp.</i></p>
<p><b>Anaerobní druhy</b>  <i>Clostridium innocuum</i></p>
<p>Rezistence na vankomycin se v rámci nemocnic liší, a proto je nezbytné kontaktovat lokální mikrobiologickou laboratoř pro získání relevantní lokální informace.</p>

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Vankomycin je podáván intravenózně k léčbě systémových infekcí.

V případě pacientů s normální funkcí ledvin, intravenózní infuze opakovaných dávek 1000 mg vankomycinu (15 mg/kg) během 60 min. navodí přibližné průměrné plazmatické koncentrace 50 – 60 mg/l, 20 – 25 mg/l a 5 – 10 mg/l, okamžitě po infuzi, 2 hodiny, resp. 11 hodin po dokončení infuze. Plazmatické hladiny dosažené po opakovaných dávkách jsou podobné hladinám dosaženým po jednorázové dávce.

Po perorálním podání není obvykle vankomycin 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 m<sup>2</sup> tělesného povrchu. Při sérových koncentracích vankomycinu od 10 mg/l do 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 nepostížených zánětem vankomycin prochází přes hematoencefalickou bariéru jen v malé míře.

### Biotransformace

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

### Eliminace

Eliminační poločas vankomycinu je 4 – 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 adjuvantní monitorování plazmatických koncentrací vzhledem k ototoxicitě léčby vankomycinem.

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

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

Po perorálním podání je nalezen v moči pouze zlomek podané dávky. Naproti tomu jsou vysoké koncentrace vankomycinu nalézány ve stolici (> 3 100 mg/kg při dávkách 2 g/den).

### Linearita/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 je snížena. Následně má být optimální dávka vypočítána 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 kvůli zvýšení distribučního objemu, renální clearance a možným změnám ve 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 interindividuální variabilitu u předčasně a v termínu narozených novorozenců. Po intravenózním podání u novorozenců distribuční objem vankomycinu kolísá mezi 0,38 a 0,97 l/kg a je 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 vztahující se k bezpečnosti**

Ačkoli nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie na zvířatech k vyhodnocení karcinogenního potenciálu, ve standardních laboratorních testech nebyl nalezen žádný mutagenní potenciál vankomycinu. Nebyly provedeny žádné definitivní studie fertility.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Žádné.

### **6.2 Inkompatibility**

Roztok vankomycinu má nízké pH (2,5 – 4,5), to může způsobit chemickou nebo fyzikální nestabilitu po mísení s jinými látkami. Je třeba se vyvarovat mísení s alkalickými roztoky.

Bylo prokázáno, že směsi vankomycinu a beta-laktamových antibiotik jsou fyzikálně inkompatibilní. Pravděpodobnost precipitace se zvyšuje s vyššími koncentracemi vankomycinu. Doporučuje se adekvátně propláchnout intravenózní infuzní linky mezi podáním těchto antibiotik. Rovněž se doporučuje ředit roztoky vankomycinu na koncentraci 5 mg/ml nebo méně.

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

### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

#### Intravenózní podání

##### Rekonstituovaný roztok:

Po rekonstituci byla prokázána chemická a fyzikální stabilita koncentráту po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C a po dobu 96 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C).

##### Naředěný roztok

Po naředění byla prokázána chemická a fyzikální stabilita koncentráту po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C a po dobu 96 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C), pro koncentrační rozmezí 5 mg/ml až 10 mg/ml.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není přípravek použit okamžitě, je za dobu a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím odpovědný uživatel a normálně nemá tato doba být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/naředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

#### Perorální podání

Rekonstituované roztoky pro perorální podání lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu 96 hodin.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

##### Rekonstituovaný a naředěný roztoky:

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

##### Vancomycin hameln 500 mg a 1000 mg:

Injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I s brombutylobou zátkou a hliníkovým uzávěrem s fialovým plastovým odtrhovacím víčkem pro sílu 500 mg a zeleným plastovým odtrhovacím víčkem pro sílu 1000 mg.

Velikosti balení: 1, 5, 10 injekčních lahviček

Na trh nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

##### Příprava rekonstituovaného roztoku

Před použitím přidejte 10 ml vody na injekci do injekční lahvičky s obsahem 500 mg nebo 20 ml vody na injekci do injekční lahvičky s obsahem 1000 mg. Takto rekonstituovaný obsah injekčních lahviček poskytne roztok o koncentraci 50 mg/ml. Při rekonstituci ve vodě tvoří čirý roztok.

JE NUTNÉ DALŠÍ ŘEDĚNÍ. Přečtěte si pokyny níže.

##### Příprava naředěného infuzního roztoku

Rekonstituované roztoky obsahující vankomycin v koncentraci 50 mg/ml je třeba dále ředit v závislosti na způsobu podání. Vhodnými ředidly pro přípravu infuzního roztoku jsou následující roztoky:

- 0,9% roztok chloridu sodného (9 mg/ml),
- 5% roztok glukózy (50 mg/ml),

- Ringerův roztok Ringerova s laktátem,
- 0,9% roztok chloridu sodného(9 mg/ml) a 5% roztok glukózy (50 mg/ml),
- 0,3% roztok chloridu sodného (3 mg/ml) a 3,3% roztok glukózy (33 mg/ml),
- Ringerův roztok s laktátem a 5% roztok glukózy (50 mg/ml)

**Intermitentní infuze** je upřednostňovanou metodou podání

Rekonstituovaný roztok obsahující 500 mg vankomycinu se musí dále naředit s minimálně 100 ml rozpouštědla.

Rekonstituovaný roztok obsahující 1000 mg vankomycinu se musí dále naředit minimálně 200 ml rozpouštědla.

Potřebná dávka se podává intravenózní infuzí po dobu nejméně 60 minut. Pokud se podává po kratší dobu nebo ve vyšších koncentracích, existuje kromě tromboflebitidy i možnost vyvolání výrazné hypotenze. Rychlé podání může také vyvolat zrudnutí a přechodnou vyrážku na krku a ramenou.

**Kontinuální infuze** (má být použita pouze v případě, že není možné použít intermitentní infuzi).

1 – 2 g lze přidat do dostatečně velkého objemu vhodného výše uvedeného ředidla, aby bylo možné požadovanou denní dávku podávat pomalu intravenózní infuzí po dobu 24 hodin.

Před podáním je třeba parenterální léčivé přípravky vizuálně zkontrolovat na přítomnost částic a změnu barvy, kdykoli to roztok nebo obal dovolí. Má se používat pouze čirý a bezbarvý roztok bez částic.

#### **Příprava perorálního roztoku**

Lze použít obsah injekčních lahviček pro parenterální podání.

Obsah jedné injekční lahvičky přípravku Vancomycin hameln 500 mg lze rekonstituovat ve 30 ml vody, zatímco obsah jedné injekční lahvičky přípravku Vancomycin hameln 1000 mg lze rekonstituovat ve 30 nebo 60 ml vody a podat pacientovi k vypití.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Vancomycin hameln 500 mg: 15/023/23-C

Vancomycin hameln 1000 mg: 15/024/23-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. 11. 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

16. 01. 2026