

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vancomycin AptaPharma 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje vancomycini hydrochloridum 500 mg odpovídající vancomycinum 500 000 IU.

Po rekonstituci 10 ml vody pro injekci obsahuje 1 ml koncentrátu pro roztok vancomycinum 50 mg.

Vancomycin AptaPharma 1000 mg prášek pro koncentrát infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje vancomycini hydrochloridum 1000 mg odpovídající vancomycinum 1 000 000 IU.

Po rekonstituci 20 ml vody pro injekci obsahuje 1 ml koncentrátu pro roztok vancomycinum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Popis přípravku: bílý až téměř bílý nebo světle růžový lyofilizovaný koláč.

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 (pneumonie spojené s umělou ventilací - 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

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

Intravenózní podání

Počáteční dávka se má stanovit podle celkové tělesné hmotnosti. Následující úpravy dávky mají být stanoveny podle sérových koncentrací, které jsou stanoveny jako cílové. 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 tělesné hmotnosti každých 8 až 12 hodin (nesmí se překročit 2 g/dávku).

U závažně 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 1 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 pro novorozence 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 vyžádána druhá dávka vankomycinu.

Trvání léčby

Tabulka níže ukazuje navrhované trvání léčby. V jednotlivém případě má 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
Nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie	7 až 14 dnů
Infekční endokarditida	4 až 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.

**V případě infekcí u kloubních náhrad 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.

Je nutné 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 a 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 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 počáteční nasycovací dávka (25 až 30 mg/kg) nemá být 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:

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

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

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.

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

*Odpovídající načasování 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 je třeba 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 má být úvodní dávka individuálně upravena podle celkové tělesné hmotnosti jako u neobézních pacientů.

Perorální podání

Pacienti ve věku od 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 125 mg čtyřikrát denně po dobu 10 dní následovaná 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

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 s 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 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 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 intravenózně jako intermitentní infuze a doporučené dávkování uvedené v tomto bodě pro intravenózní podání odpovídají tomuto typu podání.

Vankomycin má být podáván pouze pomalou intravenózní infuzí v trvání nejméně jedné hodiny nebo rychlostí nejvýše 10 mg/min (podle toho, co je delší), která je dostatečně naředěna (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 rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

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

Perorální podání

Je možno použít obsah lahviček pro parenterální podání.

Dávka má být rekonstituována ve 30 ml vody a může být buď podána pacientovi k pití, nebo podána nazogastrickou sondou (viz 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 se musí léčba vankomycinem okamžitě ukončit 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 pro léčbu 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 pro léčbu vankomycinem.

Racionální použití vankomycinu má brát v úvahu 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 vankomycinu, 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.

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 („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 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 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.

Parenterální 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.

Pediatrická populace

Současné doporučení pro 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 patřičně 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 má 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 léčivy jako 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

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, je třeba provádět změny polohy až po dokončení infuze (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. Je nezbytné pozorně sledovat pacienta. Jestliže se během léčby objeví superinfekce, je třeba přijmout odpovídající opatření.

Perorální podání

Intravenózní podání vankomycinu není účinné pro léčbu infekcí způsobených bakterií *Clostridium difficile*. Pro tuto indikaci se má vankomycin 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 zvýrazněna u pacientů se zánětlivými onemocněními 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 sledování sérových koncentrací 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.

Ototoxická

Opakovaná vyšetření funkce sluchu mohou být nápomocná k minimalizaci rizika ototoxicity u pacientů s existující ztrátou sluchu nebo u pacientů léčených souběžně ototoxickými léčivými, 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 enterokoků v gastrointestinálním traktu. Vzhledem k tomu se doporučuje opatrné používání vankomycinu perorálně.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné podávání vankomycinu a anestetik bylo spojeno s erytémem, návaly podobnými reakci na histamin a anafylaktoidními reakcemi (viz bod 4.4).

Bylo hlášeno, že frekvence příhod souvisejících s infuzí se zvyšuje se současným podáváním anestetik. Případy spojené s infuzí lze minimalizovat podáním vankomycinu v 60minutové infuzi před podáním anestetika. Při podávání během anestezie se musí dávky naředit na koncentraci 5 mg/ml nebo méně a musí se podávat pomalu za pečlivého monitorování srdeční činnosti. Aby bylo možné provést posturální úpravu, má se zamezit změnám polohy, dokud není infúze dokončena.

Pokud je vankomycin podáván během nebo bezprostředně po operaci, může být zvýšen a prodloužen účinek (neuromuskulární blokáda) současně podávaných svalových relaxancií (jako je suxamethonium).

Souběžné nebo následné systémové nebo lokální podávání jiných potenciálně neurotoxických ototoxických nebo nefrotoxických léčivých látek, jako je amfotericin B, aminoglykosidy, bacitracin, polymyxin B, kolistin, viomycin, cisplatina, kličková diuretika, NSAID a piperacilin/tazobaktam, může zvýšit toxicitu vankomycinu. Pokud je třeba tyto léčivé přípravky podávat, pak je nutná opatrnost a odpovídající monitorování (viz bod 4.4) (platí pro parenterální formu).

Perorální podání: je třeba zvážit vysazení inhibitorů protonové pumpy a antimotilikv souladu s lokálními doporučeními pro léčbu infekce bakterií *Clostridium difficile*.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné bezpečnostní údaje o podávání vankomycinu těhotným ženám. Studie reprodukční toxicity u zvířat nenaznačují jakékoli účinky na embryonální/fetální vývoj nebo na průběh těhotenství (viz bod 5.3).

Vankomycin však proniká placentou a nelze vyloučit potenciální riziko ototoxického a nefrotoxického účinku na plod a novorozence. Vankomycin se proto může v průběhu těhotenství podávat, pouze pokud je jednoznačně indikován a po pečlivém zvážení očekávaného prospěchu a možného rizika.

Kojení

Vankomycin se vylučuje do mateřského mléka. Kojícím matkám se má podávat pouze tehdy, jestliže jiná antibiotika selhala. Vankomycin je třeba podávat kojícím matkám opatrně s ohledem na možné reakce u kojených dětí (poruchy střevní flory s průjmy, kolonizace kvasinami a možná senzibilizace).

Po zvážení důležitosti vankomycinu pro kojící matku je třeba rozhodnout, zda se má kojení ukončit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vancomycin nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou flebitida, pseudoalergické reakce a zrudnutí horní části trupu (syndrom rudého muže - "red-neck syndrome") ve spojení s příliš rychlou intravenózní infuzí vankomycinu.

Parenterální formy pro perorální podání: Absorpce vankomycinu z gastrointestinálního traktu je zanedbatelná. Nicméně u závažných zánětů střevní sliznice, zvláště v kombinaci s poruchou funkce (nedostatečností) ledvin, 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 frekvence 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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	
Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné	Reverzibilní neutropenie ¹ , agranulocytóza, eozinofilie, trombocytopenie, pancytopenie
Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Hypersenzitivní reakce, anafylaktické reakce ²
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Přechodná nebo trvalá ztráta sluchu ⁴
Vzácné	Vertigo, tinitus ³ , závratě
Srdeční poruchy	
Velmi vzácné	Srdeční zástava
Cévní poruchy	
Časté	Pokles krevního tlaku
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 tkáň	
Časté	Zrudnutí horní části trupu (syndrom rudého muže), exantém a zánět sliznice, svědění, kopřivka
Velmi vzácné	Exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, lineární IgA bulózní dermatóza ⁷⁵ , toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Není známo	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom), AGEP (akutní generalizovaná exantematózní pustulóza)
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Renální insuficience manifestovaná primárně jako zvýšené hladiny sérového kreatininu a sérové urey
Vzácné	Intersticiální nefritida, akutní selhání ledvin
Není známo	Akutní tubulární nekróza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Flebitida, zrudnutí horní části trupu a obličeje
Vzácné	Léková horečka, třes, bolest a svalové křeče hrudních a zádočných svalů

Popis vybraných nežádoucích účinků

- 1 Reverzibilní neutropenie obvykle začíná jeden týden nebo později po zahájení intravenózní léčby nebo po celkové dávce vyšší než 25 g.
- 2 Během nebo krátce po podání rychlé infuze se mohou objevit anafylaktické/anafylaktoidní reakce včetně sípání. Reakce odezní, pokud je podávání ukončeno, a to obvykle během 20 minut až 2 hodin. Infuze s vankomycinem se má podávat pomalu (viz body 4.2 a 4.4). Po intramuskulární injekci se může objevit nekróza.
- 3 Tinitus, možná předcházející nástupu hluchoty, má být považován za indikaci k ukončení léčby.
- 4 Ototoxicita byla primárně hlášena 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 již dříve poruchu funkce ledvin nebo sluchu.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil je obecně konzistentní mezi dětmi a dospělými pacienty. U dětí byla popsána nefrotoxicita, obvykle ve spojení s jinými nefrotoxicými 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48

4.9 Předávkování

Doporučuje se podpůrná péče k udržování glomerulární filtrace.

Vankomycin se hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou odstraňuje špatně. Uvádí se, že hemoperfuze s amberlitovou pryskyřicí XAD-4 má omezený přínos.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, glykopeptidová antibiotika
ATC kód: J01XA01.

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 prekursoru buněčné stěny. Léčivo je baktericidní pro dělící se mikroorganismy. Navíc narušuje permeabilitu bakteriální buněčné membrány a syntézu RNA.

Farmakokinetický/ farmakodynamický vztah (PK/PD)

Vankomycin ukazuje aktivitu nezávislou na dávce s plochou pod křivkou koncentrací (AUC) rozdělenou minimální inhibiční koncentrací (MIC) cílového organismu jako primární předpovědní ukazatel účinnosti. 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 minimální 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 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 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 na kmeny *Staphylococcus epidermidis* a částečně synergický účinek proti některým kmenům *Staphylococcus aureus*. Protože kombinace vankomycinu s cefalosporinem může mít také 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 aktivní vůči grampozitivním bakteriím jako jsou stafylokoky, streptokoky, enterokoky, pneumokoky a klostridia. Gramnegativní bakterie jsou rezistentní.

Prevalence získané rezistence pro vybrané druhy se může lišit geograficky a v čase a je žádoucí vzít v úvahu i lokální informace o vybraných druzích, zvláště při léčbě závažných infekcí. Pokud je lokální prevalence rezistence taková, že použitelnost léčiva je přinejmenším u některých typů infekce sporná, je třeba vyhledat odbornou radu. Tato informace poskytuje pouze přibližné vodítko ke zhodnocení, 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) jsou následující:

	Citlivé	Rezistentní
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koaguláza-negativní stafylokoky ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Streptokoky skupiny A, B, C a G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Grampozitivní anaerobní bakterie	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹ *S. aureus* s MIC vankomycinu 2 mg/l jsou na hranici distribuce divokého typu a proto se může vyskytnout narušená klinická odpověď.

Obvykle citlivé druhy

Grampozitivní druhy

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus meticilin-rezistentní

Koaguláza-negativní stafylokoky

Streptococcus spp.

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus spp.

Staphylococcus spp.

<p>Anaerobní druhy <i>Clostridium</i> spp. kromě <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>
<p><u>Druhy, u kterých může být problémem získaná rezistence</u></p>
<p><i>Enterococcus faecium</i></p>
<p><u>Přirozeně rezistentní druhy</u></p>
<p>Všechny gramnegativní bakterie</p> <p>Grampozitivní aerobní druhy <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> Heterofermentativní <i>Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp.</p> <p>Anaerobní druhy <i>Clostridium innocuum</i></p>
<p>Výskyt rezistence k vankomycinu se může lišit v různých nemocnicích. Z toho důvodu má být pro získání relevantních informací kontaktována místní mikrobiologická laboratoř.</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 1g vankomycinu (15 mg/kg) během 60 minut 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 vankomycin obvykle absorbován do krve. Nicméně u pacientů s (pseudomembranózní) kolitidou se může absorpce objevit po perorálním podání. 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 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 glomerulární filtrací ledvinami jako mikrobiologicky aktivní látka (přibližně 75-90 % během 24 hodin).

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).

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 (>3100 mg/kg při dávkách 2 g/den).

Linearita/nelinearita

Koncentrace vankomycinu obecně stoupají proporcionálně s vyšší 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).

V kontrolované klinické studii byly hodnoceny potenciální ototoxické a nefrotoxické účinky vankomycin-hydrochloridu na dítě, když byl léčivý přípravek podáván těhotným ženám k léčbě závažných stafylokokových infekcí komplikující intravenózní podávání léků. Vankomycin-hydrochlorid byl nalezen v pupečnickové krvi. Nebyla zaznamenána žádná sensorineurální ztráta sluchu nebo nefrotoxicita způsobená vankomycinem. U jednoho kojence, jehož matce byl ve třetím trimestru podáván vankomycin, došlo k převodní ztrátě sluchu, kterou nelze přičíst vankomycinu. Protože vankomycin byl podáván pouze ve druhém a třetím trimestru, není známo, zda způsobuje poškození plodu.

Pacienti s nadváhou

Distribuce vankomycinu může být u pacientů s nadváhou ovlivněna z důvodu zvýšení distribučního objemu, renální clearance a možných změn 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 variabilitu mezi jednotlivci u předčasně a v termínu narozených novorozenců. Po intravenózním podání u novorozenců distribuční objem vankomycinu kolísá

mezi 0,38 a 0,97 l/kg, což jsou hodnoty podobné 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

Přestože nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie na zvířatech k hodnocení karcinogenního potenciálu, nebyl při standardních laboratorních testech zjištěn žádný mutagenní potenciál vankomycinu. Studie teratogenity byly provedeny při 5násobku lidské dávky u potkanů a 3násobku lidské dávky u králíků a neodhalily žádné důkazy poškození plodu vankomycinem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné

6.2 Inkompatibility

Roztoky vankomycinu mají nízké pH, které může ve směsi s jinými sloučeninami způsobit chemickou nebo fyzickou nestabilitu. Je třeba se vyhnout mísení s alkalickými roztoky.

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

Ačkoli intravitreální injekce není schválenou cestou podání vankomycinu, po intravitreální injekci vankomycinu a ceftazidimu pro endoftalmitidu s použitím různých stříkaček a jehel byla hlášena precipitace. Precipitáty se rozpouštěly postupně s úplným vyčištěním sklivce během dvou měsíců a se zlepšením zrakové ostrosti.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch uvedených v bodu 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Prášek: 3 roky

Doba použitelnosti rekonstituovaného roztoku

Roztok rekonstituovaný vodou pro injekci je stabilní po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit ihned.

Doba použitelnosti naředěného roztoku

Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána:

- po dobu 8 hodin při teplotě 25 °C po rekonstituci a dalším naředění roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%);
- po dobu 4 dnů, pokud je uchováván při teplotě 2 °C – 8 °C, po rekonstituci a dalším naředění pomocí Ringer-laktátu IV a Ringer-acetátu IV;
- po dobu 14 dnů, pokud je uchováván při teplotě 2 °C – 8 °C, po rekonstituci a dalším naředění roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo roztokem glukózy (5%).

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Prášek

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Rekonstituovaný a naředěný roztok

Podmínky uchovávání viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení přípravku Vancomycin AptaPharma 500 mg: 10ml injekční lahvička z čirého bezbarvého skla třídy I s chlorbutylovou zátkou typu I a bílým hliníkovým a polypropylenovým víčkem se samolepícím identifikačním štítkem.

Balení přípravku Vancomycin AptaPharma 1000 mg: 20ml injekční lahvička z čirého bezbarvého skla třídy I s chlorbutylovou zátkou typu I a modrým hliníkovým a polypropylenovým víčkem se samolepícím identifikačním štítkem.

Velikost balení: 1, nebo 10 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. Zlikvidujte veškerý nepoužitý obsah.

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

Vancomycin AptaPharma 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Rozpusťte prášek v 10 ml sterilní vody pro injekci

Vancomycin AptaPharma 1 000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Rozpusťte prášek ve 20 ml sterilní vody pro injekci

Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 50 mg vankomycinu.

Vzhled rekonstituovaného roztoku

Po rekonstituci je roztok čirý a bezbarvý bez viditelných částic.

Rekonstitucí se získá roztok s pH 2,5 - 4,5.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

VYŽADUJE SE DALŠÍ ŘEDĚNÍ. Přečtěte si níže uvedené pokyny:

Příprava konečného naředěného infuzního roztoku

Upřednostněným způsobem podání *je přerušovaná infuze*.

Vancomycin AptaPharma 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Rekonstituované roztoky obsahující 500 mg vankomycinu musí být naředěny nejméně 100 ml rozpouštědla.

Vancomycin 1 000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Rekonstituované roztoky obsahující 1 000 mg vankomycinu musí být naředěny nejméně 200 ml rozpouštědla.

Vhodná rozpouštědla jsou:

- Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%)
- Roztok glukózy 50 mg/ml (5%)
- Ringer-laktát IV
- Ringer-acetát IV

Požadovaná dávka má být podána intravenózní infuzí po dobu nejméně 60 minut. Pokud se podává kratší dobu nebo ve vyšších koncentracích, existuje kromě tromboflebitidy i možnost vyvolání výrazné hypotenze. Rychlé podávání může také způsobit návaly a přechodnou vyrážku na krku a ramenou.

Kontinuální infuze (má být využita pouze v případě, že není možná přerušovaná infuze).

K dostatečně velkému objemu roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%), Ringer laktátu IV nebo Ringer acetátu IV přidejte:

- Dvě až čtyři injekční lahvičky s 500 mg vankomycinu (1–2 g) nebo
- jednu až dvě lahvičky s 1000 mg vankomycinu (1–2 g)

To umožní pomalé podávání požadované denní dávky intravenózní infuzí po dobu 24 hodin.

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

Dávka nemá být podána rychlostí vyšší než 10 mg/min.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3, „Doba použitelnosti“. Před podáním je třeba rekonstituované a naředěné roztoky vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují pevné částice nebo zda nezměnily barvu. Má být použit pouze čirý a bezbarvý roztok bez částic.

Perorální podání

Je možné použít obsah 500mg lahvičky pro parenterální podání.

Je možné použít obsah 1000mg lahvičky pro parenterální podání.

Ke zlepšení chuti se mohou do roztoku v době podání přidat běžné sirupy k ochucení.

Likvidace:

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Apta Medica Internacional d.o.o.

Likozarjeva Ulica 6

Ljubljana

1000, Slovinsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ REGISTRACNÍ ČÍSLA

Vancomycin AptaPharma 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok: 15/491/19-C

Vancomycin AptaPharma 1000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok: 15/492/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 10. 2021

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 10. 2021