

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

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

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

#### Vancomycin SaneXcel 500 mg

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg vankomycin-hydrochloridu, odpovídající 0,5 MIU vankomycinu.

Po rekonstituci v 10 ml vody pro injekci obsahuje 1 ml koncentrátu pro infuzní roztok 50 mg vankomycin-hydrochloridu.

#### Vancomycin SaneXcel 1000 mg

Jedna injekční lahvička obsahuje 1000 mg vankomycin-hydrochloridu, odpovídající 1 MIU vankomycinu.

Po rekonstituci ve 20 ml vody pro injekci obsahuje 1 ml koncentrátu pro infuzní roztok 50 mg vankomycin-hydrochloridu.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až světle béžový prášek/koláč.

Po rekonstituci tvoří čirý roztok.

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

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

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.

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 ve věku 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 jednu 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 (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).

<b>PMA (týdny)</b>	<b>Dávka (mg/kg)</b>	<b>Interval podávání (h)</b>
<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)]).

### *Trvání léčby*

Tabulka níže ukazuje navrhané 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 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 protetických kloubů by mělo být zváženo dlouhodobější podávání perorální supresivní léčby vhodnými antibiotiky.

\*\*\* Trvání a nutnost kombinované léčby jsou závislé 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 s 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:  $[\text{tělesná hmotnost (kg)} \times [140 - \text{věk (roky)}]] / [72 \times \text{sérový kreatinin (mg/dl)}]$ .

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 až 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 závisejí 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 musí 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:

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

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

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.

GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	IV 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 načasování a velikost následných dávek ve velké míře závisejí 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 má být úvodní dávka individuálně upravena podle celkové tělesné hmotnosti jako u neobézních pacientů.

### **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 musí být hladiny vankomycinu obvykle vyšetřeny před hemodialýzou.

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 po rekonstituci a naředění.

Intravenózní vankomycin je obvykle podáván jako intermitentní infuze a dávkovací doporučení uvedená v tomto bodě pro intravenózní podání odpovídá 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), Přípravek musí být dostatečně naředěn – nejméně 100 ml na 500 mg nebo nejméně 200 ml na 1000 mg (což odpovídá dávce 5 mg vankomycinu v 1 ml); to znamená, že maximální dávka 30 mg/kg může být podána v mnohem delším časovém období než 60 minut.

V odůvodněných případech může být nutné použít nižší ředění, než je doporučeno (viz bod 4.4).

Pacienti, u kterých musí být omezen příjem tekutin, mohou také dostávat roztok 500 mg/50 ml nebo 1000 mg/100 ml, i když u těchto vyšších koncentrací může být zvýšeno riziko nežádoucích účinků souvisejících s infuzí.

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.

#### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku. 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 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 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 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 podobnou odpovědi na histamin a makulopapulózní nebo erytematózní vyrážkou („syndrom rudého muže” nebo „syndrom rudého krku”).

Vankomycin má být podáván 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 podávání anestetik (viz bod 4.5). To může být omezeno podáváním 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, 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 operace katarakty nebo po ní byla v jednotlivých případech pozorována hemoragická okluzivní vaskulitida retinálních cév (HORV), včetně trvalé ztráty zraku.

#### 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 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 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 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. Změny polohy mají být odloženy, dokud infuze není 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 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

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

#### Antiperistaltika a inhibitory protonové pumpy

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

#### Další nefrotoxické a ototoxické léky

Souběžné nebo následné systémové nebo lokální podávání jiných potenciálně ototoxických, neurotoxických nebo nefrotoxických léčiv (např. amfotericinu B, aminoglykosidů, bacitracinu, polymyxinu B, kolistinu, viomycinu, cisplatiny nebo piperacilinu/tazobaktamu) vyžaduje pečlivé sledování pacientů za účelem zjištění příznaků nefrotoxicity a ototoxicity (viz bod 4.4).

#### Anestetika

Souběžné podávání vankomycinu a anestetik bylo spojeno s erytémem, návaly horka podobnými reakcím na histamin a s anafylaktickými reakcemi.

Incidence příhod souvisejících s infuzí je vyšší při souběžném podávání anestetik. Výskyt příhod souvisejících s infuzí lze minimalizovat podáním vankomycinu ve formě infuze aplikované 60 minut před uvedením do anestezie (viz bod 4.4).

#### Myorelaxancia

Při souběžném podávání vankomycinu a neuromuskulárních blokátorů existuje zvýšený potenciál neuromuskulární blokády.

#### Léky, které mohou způsobit neutropenii nebo agranulocytózu

Při souběžném podávání léků, které mohou způsobit neutropenii nebo agranulocytózu, je nutné pečlivé monitorování počtu leukocytů.

## Nesteroidní antiflogistika (NSAID)

Při souběžném podávání NSAID (např. ibuprofenu) se doporučuje častější monitorování sérových hladin vankomycinu a funkce ledvin (viz bod 4.4)

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné bezpečnostní údaje o podávání vankomycinu těhotným ženám. Studie reprodukční toxicity u zvířat nenaznačují jakékoliv účinky na embryonální/fetální vývoj nebo na délku těhotenství (viz bod 5.3). Vankomycin však proniká placentou, a nelze proto vyloučit potenciální riziko embryonální a neonatální ototoxicity a nefrotoxicity. Vankomycin se má v průběhu těhotenství podávat pouze v nezbytně nutných případech a po pečlivém zvážení očekávaného prospěchu a možného rizika.

#### Kojení

Vankomycin se v malém množství vylučuje do mateřského mléka a špatně se perorálně vstřebává. Systémové nežádoucí účinky u kojených dětí se proto neočekávají. Vankomycin může být opatrně podáván kojícím matkám, nicméně u kojených dětí může potenciálně dojít ke změně střevní flóry a průjmu, proto mají být kojené děti sledovány kvůli případnému průjmu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Vankomycin má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### a) Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou flebitida, pseudoalergické reakce a zrudnutí horní části trupu (syndrom “rudého muže”) ve spojení s příliš rychlou intravenózní infuzí 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).

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.

#### b) 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 orgánových systémů	
Frekvence	Nežádoucí účinek
<b>Poruchy krve a lymfatického systému:</b>	
Vzácné	Reverzibilní neutropenie*, agranulocytóza, eozinofilie, trombocytopenie, pancytopenie



<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
<b>Cévní poruchy:</b>	
Časté	Hypotenze
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 tkáně:</b>	
Časté	Zrudnutí horní části trupu a obličeje („syndrom rudého muže“), exantém a zánět sliznic, svědění, kopřivka
Velmi vzácné	Exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, lineární IgA dermatóza, toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Není známo	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
<b>Poruchy ledvin a močových cest:</b>	
Časté	Renální insuficience manifestovaná primárně jako zvýšené hladiny sérového kreatininu a sérové 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

\*viz bod c)

c) Popis vybraných nežádoucích účinků

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 sípání. 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 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 pre-existující pokles funkce ledvin nebo sluchu.

#### Pediatrická populace

Bezpečnostní profil je obecně konzistentní mezi pediatrickou populací a dospělými pacienty. U dětí byla popsána nefrotoxicita, obvykle ve spojení s jinými nefrotoxicými léky, jako např. aminoglykosidy.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat v monitorování poměru přínosu a rizika léčivého přípravku. Zdravotníci jsou žádáni, aby hlásili jakékoli podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadoucicucinky](http://sukl.gov.cz/nezadoucicucinky), případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

### **4.9 Předávkování**

Doporučují se podpůrná opatření k udržování glomerulární filtrace. Ke snížení sérových koncentrací vankomycinu byla použita hemofiltrace nebo hemoperfuze s polysulfonovými pryskyřicemi. Hemodialýzou a peritoneální dialýzou se z krve odstraní jen malé množství vankomycinu.

## **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 pomalu 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 je MIC  $\geq 1,0$  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, zejména 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. Byla hlášena 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 částečně synergický účinek proti některým kmenům *Staphylococcus aureus*. Jelikož vankomycin v kombinaci 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 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 klostridie. Gramnegativní bakterie jsou vůči němu rezistentní.

Prevalence získané rezistence pro vybrané druhy se může 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 ke zhodnocení, zda jsou mikroorganismy citlivé na vankomycin.

### Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) vankomycin-hydrochloridu:

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

Obvykle citlivé druhy
<b>Grampozitivní druhy</b> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus met icilin-rezistentní</i> <i>Koaguláza-negativní stafylokok</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp.</i>

<i>Staphylococcus spp.</i>
<b>Anaerobní druhy</b> <i>Clostridium spp.</i> kromě <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<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> <i>Heterofermentativní Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc spp.</i> <i>Pediococcus spp.</i>
<b>Grampozitivní anaerobní mikroorganismy</b> <i>Clostridium innocuum</i> <i>Prevalence získané rezistence na vankomycin se může lišit v různých nemocnicích. Z toho důvodu má být pro získání relevantních informací kontaktována místní mikrobiologická laboratoř</i>

## 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) 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 může dojít k absorpci po perorálním podání. To může vést ke kumulaci 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 nepostižených 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 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 (> 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 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, 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

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Omezené údaje ukazují negativní výsledky, pokud jde o mutagenní účinky, dlouhodobé studie na zvířatech k hodnocení kancerogenního potenciálu nejsou k dispozici. Ve studiích teratogenity, v nichž byly potkanům a králíkům podávány dávky přibližně odpovídající dávce pro člověka v přepočtu na plochu povrchu těla ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), nebyly pozorovány žádné přímé ani nepřímé teratogenní účinky. Nejsou k dispozici žádné studie na zvířatech týkající se použití v perinatálním/postnatálním období a týkající se účinků na fertilitu.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

### 6.2 Inkompatibility

Roztoky vankomycinu mají nízké pH (2,5–4,5). Proto může dojít při přidávání dalších injekčních přípravků k chemické nebo fyzikální inkompatibilitě, což se může projevit např. zákalem roztoku nebo precipitací látek.

K těmto inkompatibilitám došlo, když byl roztok vankomycinu smísen s následujícími látkami: aminofylin, barbituráty, benzylpenicilin, sodná sůl chloramfenikol-sukcinátu, chlorothiazid, sodná sůl dexamethason-fosfátu, sodná sůl heparinu, natrium-hydrokortison-sukcinát, sodná sůl meticilinu, hydrogenuhličitan sodný, nitrofurantoin, novobiocin, sodná sůl fenytoinu, sulfadiazin, sulfafurazol diethanolamin.

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.

Každý parenterální roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován na přítomnost sraženin a na změnu zbarvení.

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

### 6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky: 2 roky

Po rekonstituci byla chemická a fyzikální stabilita koncentráту prokázána po dobu až 24 hodin při teplotě do 25 °C nebo po dobu až 14 dní při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C).

Po rekonstituci 10 ml vody na injekci obsahuje 1 ml koncentráту pro infuzní roztok 50 mg vankomycin-hydrochloridu.

Po rekonstituci 20 ml vody na injekci obsahuje 1 ml koncentráту pro infuzní roztok 50 mg vankomycin-hydrochloridu.

Po dalším naředění byla chemická a fyzikální stabilita infuzního roztoku prokázána po dobu 24 hodin při teplotě do 25 °C nebo po dobu 96 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C).

Přípravek Vancomycin SaneXcel neobsahuje konzervační látky.

Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit ihned, za dobu a podmínky uchovávání před použitím odpovídá uživatel. Obvykle tyto doby nemají překročit 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce a ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

#### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřené injekční lahvičky: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

#### 6.5 Druh obalu a obsah balení

##### Vancomycin SaneXcel 500 mg

Injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I o objemu 12 ml, uzavřená brombutylovou zátkou se silikonovým povlakem a hliníkovým uzávěrem s fialovým plastovým odtrhovacím víčkem.

##### Vancomycin SaneXcel 1000 mg

Injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I o objemu 20 ml, uzavřená brombutylovou zátkou se silikonovým povlakem a hliníkovým uzávěrem se zeleným plastovým odtrhovacím víčkem.

Velikosti balení: 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

##### Příprava infuzního roztoku:

Před použitím se prášek rozpustí ve vodě pro injekci. Další ředění vhodnými infuzními roztoky je nezbytné.

Rekonstituovaný roztok musí být naředěn kompatibilními roztoky – viz níže. Všechny pracovní kroky musí být prováděny za aseptických podmínek.

Nejprve přidejte 10 ml vody pro injekci do injekční lahvičky s obsahem 500 mg, nebo 20 ml vody na injekci do lahvičky s obsahem 1000 mg. Takto rekonstituované lahvičky vytvoří roztok o koncentraci 50 mg/ml. Po rekonstituci ve vodě vzniká čirý roztok.

Takto připravený koncentrát vankomycinu lze uchovávat až 24 hodin při teplotě do 25 °C nebo až 14 dní v chladničce (2 °C – 8 °C), aniž by došlo k významné ztrátě účinnosti.

##### **Před podáním pacientovi nezapomeňte tento koncentrát dále naředit**

Rozpusťte rekonstituovaný koncentrát přípravku Vancomycin SaneXcel 500 mg ve 100 ml rozpouštědla (na koncentraci 5 mg/ml).

Rozpusťte rekonstituovaný koncentrát přípravku Vancomycin SaneXcel 1000 mg ve 200 ml rozpouštědla (na koncentraci 5 mg/ml).

U pacientů, u nichž je nutné omezit objem podané tekutiny, může být koncentrace vankomycinu ve finálním infuzním roztoku zvýšena až na 10 mg/ml.

##### Kompatibilita s infuzními roztoky:

Následující roztoky jsou vhodné pro přípravu infuzního roztoku:

- 0,9% infuzní roztok chloridu sodného,
- 5% roztok glukózy,
- Ringerův roztok s laktátem,
- 0,9% roztok chloridu sodného a 5% roztok glukózy,
- 0,3% roztok chloridu sodného a 3,3% roztok glukózy,
- Ringerův roztok s laktátem a 5% roztok glukózy.

Připravený infuzní roztok lze uchovávat až 24 hodin při teplotě do 25 °C nebo až 96 hodin v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud koncentrace roztoku je v rozmezí 2,5 mg/ml až 10 mg/ml.

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

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

J.J. Bishop Health a.s.  
Rybná 682/14  
Staré Město, 110 00 Praha 1  
Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Vancomycin SaneXcel 500 mg: 15/037/24-C  
Vancomycin SaneXcel 1000 mg: 15/038/24-C

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

13. 11. 2025

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

13. 11. 2025