

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vancomycin Olikla 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Vancomycin Olikla 1 000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vancomycin Olikla 500 mg:
Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg vankomycin-hydrochloridu, což odpovídá 0,5 MIU vankomycinu.

Vancomycin Olikla 1 000 mg:
Jedna injekční lahvička obsahuje 1 000 mg vankomycin-hydrochloridu, což odpovídá 1,0 MIU vankomycinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Prášek bílé a světle béžové barvy.
Po rekonstituci vznikne čirý roztok.

Rekonstituovaný roztok má 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.

Perorální podání

Vankomycin je indikován ve všech věkových skupinách k léčbě infekce způsobené bakterií *Clostridioides difficile* (CDI) (viz body 4.2, 4.4. a 5.1).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Intravenózní podání

Počáteční dávka má být stanovena podle celkové tělesné hmotnosti a následující úpravy dávky mají být stanoveny podle sérových koncentrací, aby bylo zajištěno dosažení terapeutických koncentrací. Pro následující dávky a interval podávání je nutno vzít v úvahu funkci ledvin.

Dospělí a dospívající ve věku od 12 let

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

U závažně nemocných pacientů může být k rychlému dosažení cílové hladiny vankomycinu v séru použita dávka 25–30 mg/kg tělesné hmotnosti.

Děti ve věku 28 dní až 11 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 a předčasně narozených dětí. 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: postmenstruační věk – doba, která uplynula od prvního dne poslední menstruace do porodu (gestační věk), plus doba, která uplynula po porodu (poporodní věk).

Trvání léčby

Navrhované trvání léčby je uvedeno v tabulce níže.

V každém případě musí být trvání léčby přizpůsobeno typu a závažnosti onemocnění a individuální klinické odpovědi.

Indikace	Trvání léčby
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	
- bez nekrotizace	7 až 14 dnů
- nekrotizující	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.

*** Délka trvání a nutnost kombinované léčby jsou závislé na typu chlopně a mikroorganismu.

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 následným stanovením sérových hladin vankomycinu a vhodným stanovením následných dávek 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.

Je nutné věnovat odpovídající pozornost souběžnému podávání léčivých přípravků, které mohou snížit clearance vankomycinu a/nebo zesílit jeho nežádoucí účinky (viz bod 4.5).

Vankomycin je špatně dialyzovatelný intermitentní hemodialýzou. Nicméně použití membrán s vysokou propustností a kontinuální léčby nahrazující funkci ledvin (continuous renal replacement therapy - CRRT) zvyšuje clearance vankomycinu a obvykle 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 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 je třeba zvážit pozdržení podání 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.

Děti a dospívající

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.

Doporučená dávkování pro pediatrickou populaci jsou uvedena v tabulce níže a sledují ty stejné principy jako u dospělých pacientů.

GFR (ml/min/1,73 m²)	i.v. dávka	Frekvence
50–30	15 mg/kg	Každých 12 hodin
29–10	15 mg/kg	Každých 24 hodin
< 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 mají být založeny 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.

Těhotné ženy

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

Dospělí a dospívající ve věku od 12 let

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

Doporučená dávka vankomycinu je 125 mg každých 6 hodin po dobu 10 dnů u první epizody nezávažné 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 dnů, která je následována buď snížením dávky, např. postupně snižovanou dávkou až na 125 mg denně, nebo pulzním režimem, např. 125–500 mg/den každé 2–3 dny po dobu nejméně 3 týdnů.

Novorozenci, kojenci a děti ve věku do 11 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. Pokud je to možné, má být ukončena léčba antibakteriálním léčivem podezřelým ze zapříčinění CDI. Musí být zahájeno odpovídající doplnění tekutin a elektrolytů.

Intravenózní a perorální podání

Monitorování sérových koncentrací vankomycinu

Frekvence monitorování léčivého přípravku (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.

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 obvykle dosahovat 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 s MIC \geq 1 mg/l, klasifikované jako citlivé (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 odpovídá této cestě podání.

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

Pacienti, jejichž příjem tekutin musí být omezen, mohou rovněž dostat roztok 500 mg/50 ml nebo 1 000 mg/100 ml, ačkoli riziko nežádoucích účinků vyvolaných infuzí může být při podávání 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

Pro perorální podání lze obsah 500mg injekční lahvičky rozpustit ve 30 ml vody, nebo obsah 1000mg injekční lahvičky rozpustit v 60 ml vody, a podat pacientovi k vypití doporučené dávky v doporučeném dávkovacím intervalu nebo podat nazogastrickou sondou (viz bod 6.6).

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 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. U všech pacientů, 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 klasifikován jako citlivý anebo neexistuje vysoká pravděpodobnost, že přítomné patogeny budou reagovat na léčbu vankomycinem. Při použití vankomycinu je třeba vzít v úvahu spektrum bakteriální 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 vankomycinu nebo kteří byli souběžně léčeni jiným ototoxickým přípravkem, jako jsou aminoglykosidy. Vankomycinu je potřeba se vyhnout rovněž u pacientů s předcházející ztrátou sluchu. Ztrátě sluchu může předcházet tinitus. Zkušenosti s jinými antibiotiky naznačují, že hluchota může být progredující navzdory přerušení léčby. Pro snížení rizika ototoxicity mají být pravidelně hodnoceny krevní hladiny a doporučuje se pravidelné vyšetření sluchu.

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 podávání jiných ototoxických látek (viz bod 4.5).

Reakce související s infuzí

Rychlé podání bolusu (např. během několika minut) může být spojeno s výraznou hypotenzí (včetně šoku a vzácněji srdeční zástavy), reakcí podobnou odpovědi na histamin a s makulopapulózní nebo erytematózní vyrážkou („syndrom rudého muže“).

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 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 v místě podání

U mnoha pacientů dostávajících vankomycin intravenózně se mohou objevit bolest a tromboflebitida, které mohou být příležitostně závažné. Frekvence a závažnost tromboflebitidy mohou být minimalizovány pomalým podáváním léčivého přípravku jako naředěného roztoku (viz bod 4.2) a pravidelnou změnou místa podání 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 se zvyšuje při vysokých koncentracích v krvi nebo při prodloužené léčbě.

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.

Děti a dospívající

Současná 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 podrobně studována 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 mají být u těchto dětí pozorně monitorovány krevní koncentrace vankomycinu. Souběžné podávání vankomycinu a anestetik bylo u dětí spojeno s erytémem a zarudnutím podobným histaminové reakci. Podobně souběžné použití s nefrotoxickými léčivy, jako jsou 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 se doporučuje častější monitorování sérových hladin vankomycinu a funkce ledvin.

Starší pacienti

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 antidiarika.

Superinfekce

Dlouhodobá léčba vankomycinem může mít za následek přerůstání necitlivých patogenů. Je nezbytné pozorně sledovat pacienta. Jestliže se během léčby objeví superinfekce, je třeba přijmout odpovídající opatření.

Perorální podání

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

Testování na kolonizaci *Clostridioides difficile* nebo stanovení toxinů se nedoporučuje u dětí mladších než 1 rok vzhledem k vysokému poměru asymptomatické kolonizace, pokud není přítomen závažný průjem u dětí s rizikovými faktory stázy, jako jsou Hirschsprungova choroba, operovaná anální atrezie nebo další závažné poruchy střevní motility.

Vždy se má hledat alternativní etiologie a enterokolitida způsobená bakterií *Clostridioides difficile* má být potvrzena.

Potenciál systémové absorpce

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

Nefrotoxická

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

Ototoxicita

Pravidelná vyšetření funkce sluchu mohou být nápomocná k minimalizaci rizika ototoxicity u pacientů s existující poruchou sluchu nebo u pacientů léčených souběžně ototoxickými léčivy, jako například aminoglykosidy.

Rozvoj bakteriální rezistence

Perorální podávání vankomycinu zvyšuje pravděpodobnost 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

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, cisplatinu 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 anafylaktoidními reakcemi.

Výskyt 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).

Svalová relaxancia

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 protizánětlivé léky (NSAID)

Při souběžném podávání NSAID léků (např. ibuprofen) se doporučuje častější sledování 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 příliš rychlé intravenózní infuze vankomycinu jsou flebitida, pseudoalergické reakce a zrudnutí horní části trupu („syndrom rudého muže“).

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 ledvin, se mohou objevit nežádoucí účinky, které se objevují při parenterálním podávání vankomycinu.

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

Poruchy krve a lymfatického systému
--

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

* viz bod c)

c) Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Během rychlé infuze vankomycinu nebo krátce po ní se mohou objevit anafylaktické/anafylaktoidní reakce včetně ztíženého dýchání (sípání). Reakce obvykle odeznějí během 20 minut až 2 hodin po ukončení infuze. Infuze s vankomycinem se má podávat pomalu (viz body 4.2 a 4.4). Po intramuskulárním podání může dojít ke vzniku nekrózy (viz bod 4.3).

Tinitus, který může předcházet hluchotě, má být považován za indikaci k ukončení léčby.

Ototoxicita byla hlášena hlavně u pacientů, kteří dostávali velmi vysoké dávky, kteří byli léčeni souběžně jinými ototoxickými léky (např. aminoglykosidy), nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin či s již existující poruchou sluchu.

Děti a dospívající

Bezpečnostní profil je obecně konzistentní u dětí i dospělých pacientů. U dětí byla popsána nefrotoxicita, obvykle ve spojení s jinými nefrotoxickými léky, 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

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah (PK/PD)

Vankomycin vykazuje aktivitu nezávislou na koncentraci, přičemž primárním prediktivním ukazatelem účinnosti je plocha pod křivkou koncentrací (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 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 modifikujících 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 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. 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 viridujícím streptokokům. 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 testování citlivosti

Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti vankomycin-hydrochloridu tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC):

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Obvykle citlivé druhy
Grampozitivní mikroorganismy <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.
Anaerobní mikroorganismy <i>Clostridium</i> spp. kromě <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Druhy, u kterých může být získaná rezistence problémem <i>Enterococcus faecium</i>
Přirozeně rezistentní druhy Všechny gramnegativní bakterie
Grampozitivní aerobní mikroorganismy <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> Heterofermentativní <i>Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp.
Grampozitivní anaerobní mikroorganismy <i>Clostridium innocuum</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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Vankomycin je podáván intravenózně k léčbě systémových infekcí.

U pacientů s normální funkcí ledvin navodí intravenózní infuze opakovaných dávek 1 000 mg vankomycinu (15 mg/kg) během 60 minut 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 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 4–6 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. Vzhledem k ototoxicitě vankomycinu je v takových případech indikováno monitorování plazmatických koncentrací během terapie.

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 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.

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

Distribuce vankomycinu může být u pacientů s nadváhou ovlivněna v důsledku zvýšení distribučního objemu, renální clearance a možných změn ve vazbě na plazmatické bílkoviny. U této populace pacientů byly pozorovány vyšší sérové koncentrace vankomycinu, než by se dalo očekávat u zdravých dospělých mužů (viz bod 4.2).

Děti a dospívající

Farmakokinetika vankomycinu ukázala širokou variabilitu mezi jednotlivci u předčasně a v termínu narozených novorozenců. Po intravenózním podání u předčasně narozených a v termínu narozených 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

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční toxicity, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu 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 (mg/m²), 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 metilicinu, 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 (na 50 mg/ml) byla chemická a fyzikální stabilita koncentráту prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C nebo po dobu 14 dnů při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C).

Po dalším naředění (na 5 – 10 mg/ml) byla u infuzního roztoku prokázána chemická a fyzikální stabilita po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C nebo po dobu 96 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C).

Vancomycin Olikla neobsahuje žádné konzervační látky.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření jsou v odpovědnosti uživatele a obvykle nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce a ředění neproběhly za kontrolovaných validovaných aseptických podmínek.

Přípravek je stabilní jako perorální přípravek při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu 96 hodin při koncentracích v rozmezí 16,66 až 33,33 mg/ml.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřené 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 Olikla 500 mg:

Injekční lahvička z čirého skla třídy I o objemu 12 ml s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s fialovým plastovým odtrhovacím víčkem.

Vancomycin Olikla 1 000 mg:

Injekční lahvička z čirého skla třídy I o objemu 20 ml s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem se zeleným plastovým odtrhovacím víčkem.

Velikosti balení: 1, 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

Příprava rekonstituovaného koncentrátu

Před použitím se prášek rozpustí ve vodě pro injekci. Je nutné další naředění vhodnými infuzními roztoky.

Rekonstituovaný koncentrát musí být dále naředěn kompatibilními roztoky, viz níže.

Všechny pracovní kroky musí být prováděny v souladu se zásadami pro aseptickou práci.

Vancomycin Olikla 500 mg: obsah jedné lahvičky rekonstruuje v 10 ml vody pro injekci.

Vancomycin Olikla 1 000 mg: obsah jedné lahvičky rekonstruuje ve 20 ml vody pro injekci.

Takto rekonstituované lahvičky poskytnou roztok vankomycinu o koncentraci 50 mg/ml. Při rekonstrukci ve vodě tvoří čirý roztok.

Před podáním pacientovi nezapomeňte tento koncentrát dále naředit.

Příprava konečného naředěného infuzního roztoku

Nařed'te rekonstituovaný koncentrát přípravku Vancomycin Olikla 500 mg v nejméně 100 ml rozpouštědla (na výslednou koncentraci 5 mg/ml).

Nařed'te rekonstituovaný koncentrát přípravku Vancomycin Olikla 1 000 mg v nejméně 200 ml rozpouštědla (na výslednou koncentraci 5 mg/ml).

U pacientů, kteří potřebují omezit příjem tekutin, je možné zvýšit koncentraci vankomycinu v konečném infuzním roztoku až na 10 mg/ml.

Kompatibilita s infuzními roztoky

Pro přípravu infuzního roztoku jsou vhodné následující roztoky:

- 0,9% infuzní roztok chloridu sodného,
- 5% roztok glukózy,
- roztok Ringerova laktátu,
- 0,9% roztok chloridu sodného a 5% roztok glukózy,
- 0,3% roztok chloridu sodného a 3,3% roztok glukózy,
- roztok Ringerova laktátu a 5% roztok glukózy.

Příprava perorálního roztoku

Obsah jedné lahvičky přípravku Vancomycin Olikla 500 mg se rekonstruuje ve 30 ml vody a obsah jedné lahvičky přípravku Vancomycin Olikla 1 000 mg se rekonstruuje v 60 ml vody.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olikla s.r.o.

Náměstí Smiřických 42

281 63 Kostelec nad Černými lesy

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Vancomycin Olikla 500 mg: 15/305/22-C

Vancomycin Olikla 1 000 mg: 15/306/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 2. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 2. 2024