

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje vancomycini hydrochloridum 500 mg odpovídající vancomycinum 500000 IU.

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

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až skoro bílý sterilní lyofilizovaný porézni koláč.
Hodnota pH vodného roztoku je 2,5–4,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Intravenózní podání

Vancomycin 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.

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

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 vancomycin podáván v kombinaci s jinými antibakteriálními léčivy.

Intravenózní podání

Iniciální dávka má odpovídat celkové tělesné hmotnosti. Následující úpravy dávky mají být navrženy dle sérových koncentrací tak, aby bylo dosaženo cílových terapeutických koncentrací. Pro následující dávky a pro dobu trvání podávání je nutno vzít v úvahu funkci ledvin.

Pacienti ve věku od 12 let

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

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 10–15 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 si 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 – postmenstruační věk – je součtem doby, která uplynula od prvního dne poslední menstruace do porodu (gestační věk), plus věk novorozence po porodu (poporodní věk).

Peroperační profylaxe bakteriální endokarditidy ve všech věkových skupinách:

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

Doba trvání léčby

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

Indikace	Doba trvání léčby
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání - bez nekrotizace - nekrotizující	7–14 dnů 4–6 týdnů*
Infekce kostí a kloubů	4–6 týdnů**
Komunitní pneumonie	7–14 dnů
Nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie	7–14 dnů
Infekční endokarditida	4–6 týdnů***

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

** V případě infekcí kloubní náhrady 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 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 použití 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 odhadovaném poměru 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 15–20 mg/kg, má být podána každých 24 hodin u pacientů s clearance kreatininu mezi 20–49 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 se musí zvážit pozdržení další dávky po dobu čekání na výsledky stanovení hladin vankomycinu.

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

Pediatrická populace

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

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

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

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

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

eGFR (ml/min/1,73 m ²)	IV dávka	Frekvence
50–30	15 mg/kg	po 12 hodinách
29–10	15 mg/kg	po 24 hodinách
< 10	10–15 mg/kg	

Intermitentní hemodialýza		Opakovaná dávka na základě hladin*
Peritoneální dialýza		
Kontinuální terapie nahrazující funkci ledvin	15 mg/kg	Opakovaná dávka na základě hladin*

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

Porucha funkce jater:

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

Těhotenství

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

Obézní pacienti

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

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 sledované 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.

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

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

Vankomycin se musí podávat pouze pomalou intravenózní infuzí v trvání nejméně jedné hodiny nebo rychlostí nejvýše 10 mg/min (podle toho, co je delší), jež 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, ačkoli riziko nežádoucích účinků vyvolaných infuzí může být u těchto vyšších koncentrací zvýšeno.

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

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

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Jsou možné závažné a ojediněle fatální hypersenzitivní reakce (viz body 4.3 a 4.8). V případě hypersenzitivních reakcí se musí léčba vankomycinem okamžitě ukončit a musejí 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 pokud není známo, že je citlivý na vankomycin, anebo pokud není vysoké podezření, že nejpravděpodobnější patogen či patogeny jsou vhodné pro léčbu vankomycinem.

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

Ototoxicita

Ototoxicita, která může být přechodná nebo trvalá (viz bod 4.8), byla hlášena u pacientů s předcházející hluchotou, kteří dostávali vysoké intravenózní dávky nebo kteří byli souběžně léčeni jiným ototoxickým přípravkem, jako jsou aminoglykosidy. Vankomycinu je potřeba se vyhnout rovněž u pacientů s předcházející ztrátou sluchu. Hluchotě může předcházet tinitus. Zkušenosti s jinými antibiotiky naznačují, že hluchota může být progredující navzdory přerušování 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), s reakcí podobnou odpovědi na histamin a s makulopapulózní nebo erytematózní vyrážkou („syndrom rudého muže“ nebo „syndrom rudého krku“). Vankomycin má být podán v pomalé infuzi v naředěném roztoku (2,5–5,0 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 bulózní reakce

Při použití vankomycinu byl hlášen Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) (viz bod 4.8). Jestliže jsou přítomny známky nebo příznaky SJS (např. progredující kožní vyrážka často s puchýři nebo se slizničními lézemi), léčba vankomycinem musí být okamžitě ukončena a musí být vyhledáno specializované dermatologické zhodnocení.

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 s poruchou sluchu, stejně tak jako při souběžném podávání nefrotoxických nebo ototoxických léčiv (viz bod 4.2).

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 k možnému zvýšení sérových koncentrací vankomycinu. Proto musejí být u těchto dětí pozorně monitorovány krevní koncentrace vankomycinu. Souběžné podání vankomycinu a anestetik bylo u dětí spojeno s erytémem a se 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 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 do úvahy možnost pseudomembranózní enterokolitidy, která by mohla být život ohrožující (viz bod 4.8). Nesmějí 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

Jiné potenciálně nefrotoxické nebo ototoxické léky

Souběžné nebo sekvenční podávání vankomycinu s jinými potenciálně neurotoxickými a/nebo nefrotoxickými látkami, zejména s gentamicinem, amfotericinem B, streptomycinem, neomycinem, kanamycinem, amikacinem, tobramycinem, viomycinem, bacitracinem, polymyxinem B, kolistinem a s cisplatinou, může způsobit nefrotoxicitu a/nebo ototoxicitu, a proto vyžaduje pečlivou kontrolu pacienta.

Vzhledem k synergické aktivitě (např. s gentamicinem) nemá v těchto případech dávka vankomycinu překročit 500 mg každých 8 hodin.

Anestetika

Současné podávání vankomycinu a anestetik bylo spojeno s erytémem, s návaly horka a zčervenáním jako po podání histaminu a s anafylaktoidními reakcemi. Tomu lze zamezit podáváním vankomycinu 60minutovou infuzí před zahájením anestezie.

Myorelaxancia

Při podávání vankomycinu během chirurgického výkonu nebo bezprostředně po něm může být účinnost (neuromuskulární blokády) současně používaných svalových relaxancií (jako je suxamethonium-chlorid) zvýšena a prodloužena.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dosud nejsou k dispozici dostatečné zkušenosti s podáváním vankomycinu ženám během těhotenství. Reprodukční toxikologické studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv na vývoj embrya/plodu (viz bod 5.3).

Vankomycin však prostupuje placentou a nelze vyloučit potenciální riziko embryonální nebo novorozenecké ototoxicity a nefrotoxicity. Vankomycin se proto má v těhotenství podávat pouze v případě nutnosti a po důkladném zvážení rizik. Hladina vankomycinu v krvi musí být pečlivě sledována, aby se minimalizovalo riziko toxicity u plodu. Bylo hlášeno, že k dosažení sérové terapeutické koncentrace u těhotných pacientek mohou být potřebné významně vyšší dávky.

Kojení

Vankomycin se vylučuje do mateřského mléka, a proto by měl být užíván v období kojení pouze tehdy, pokud jiná antibiotika selhala. Vankomycin by měl být podáván s opatrností matkám, které kojí, kvůli riziku nežádoucích účinků u novorozence (poruchy střevní mikroflory s průjmy, osídlení organismy podobnými kvasinkám a možná senzibilizace). Po dobře uváženém závěru, že toto léčivo je pro kojící matku důležité, je třeba rozhodnout, zda se má kojení ukončit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vankomycin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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
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 ("syndrom rudého muže"), exantém a zánět sliznice, svědění, kopřivka
Velmi vzácné	Exfolativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Lyellův syndrom, lineární IgA bulózní dermatóza
Není známo	Léková reakce s eozinofilií a se 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

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

Během podávání 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.

Tinitus, 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 preexistující pokles funkce ledvin nebo sluchu.

Při podezření na bulózní onemocnění musí být podávání přípravku ukončeno a musí být provedeno specializované dermatologické vyšetření.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil je obecně konzistentní mezi dětmi a dospělými pacienty. U dětí byla popsána nefrotoxicita, obvykle ve spojení s podáním jiných nefrotoxických léčiv, jako jsou 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

Byly hlášeny případy toxicity z důvodu předávkování. Podávání dávky 500 mg i.v. dvouletému dítěti vedlo k letální intoxikaci. Podávání celkem 56 g během 10 dnů dospělému vedlo k renální insuficienci. Za určitých rizikových stavů (např. v případě těžké renální insuficience) se mohou vyskytnout vysoké sérové koncentrace vedoucí k ototoxickým a nefrotoxickým účinkům.

Opatření v případě předávkování:

- Není známo žádné specifické antidotum.
- Je nutná symptomatická léčba a udržování funkce ledvin.
- Vankomycin se hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou odstraňuje z krve obtížně. Ke snížení koncentrací vankomycinu v séru byla použita hemofiltrace nebo hemoperfuze polysulfonovými pryskyřicemi.

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 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 primárním předpovědním ukazatelem 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 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 na 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. 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 proti 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 rovněž antagonistický účinek proti některým kmenům *Staphylococcus epidermidis* a v kombinaci s rifampicinem proti některým kmenům *Staphylococcus aureus*, je vhodné testování předchozího synergismu.

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

Hraniční hodnoty 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 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 minimální inhibiční koncentrace (MIC) 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 spp.</i>	≤ 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 je na hranici distribuce divokého typu, a proto se může vyskytnout narušená klinická odpověď.

Obvykle citlivé druhy
Grampozitivní druhy <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> methicillin-rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i> Koaguláza-negativní stafylokoky <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i>
Anaerobní druhy <i>Clostridium spp.</i> kromě <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence <i>Enterococcus faecium</i>
Přirozeně rezistentní druhy
Všechny gramnegativní bakterie Grampozitivní aerobní druhy <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> Heterofermentativní laktobacily <i>Leuconostoc spp.</i> <i>Pediococcus spp.</i> Anaerobní druhy <i>Clostridium innocuum</i>

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Vankomycin je podáván intravenózně k léčbě systémových infekcí.

V případě pacientů s normální funkcí ledvin navodí intravenózní infuze opakovaných dávek 1 g 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.

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 jako mikrobiologicky aktivní látka (přibližně 75–90 % během 24 hodin) glomerulární filtrací ledvinami.

Eliminace

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

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

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

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).

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 0,38–0,97 l/kg, podobný hodnotám u dospělých, zatímco clearance kolísá mezi 0,63–1,4 ml/kg/min. Poločas kolísá mezi 3,5–10 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

Intravenózní dávka 25 mg/kg u psů a 50 mg/kg u opic vedla k lokálním reakcím, zejména v místě vpichu. Vyšší dávky od 50 mg/kg i.v. u psů a od 350 mg/kg i.v. u potkanů byly prokázány jako nefrotoxické.

Dostupné údaje z reprodukčních studií neprokázaly žádné teratogenní účinky vankomycinu. Vankomycin byl testován pouze v omezené míře na mutagenní účinky. Provedené testy měly negativní výsledek.

Předklinické údaje založené na konvenčních studiích farmakologické bezpečnosti, toxikologie po opakovaném podání a genotoxicity neukazují zvláštní riziko pro člověka.

Omezené údaje o mutagenních účincích ukazují negativní výsledek, dlouhodobý výzkum pokusných zvířat na karcinogenní potenciál není k dispozici. Ve studiích teratogenity, u kterých samice potkanů a králíků dostávaly dávky odpovídající přibližně dávce u člověka na základě plochy povrchu těla (mg/m²), nebyly pozorovány žádné přímé nebo nepřímé teratogenní účinky.

Studie na pokusných zvířatech týkající se použití během perinatálního/postnatálního období a studie o účincích na fertilitu nejsou k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Roztoky vankomycinu jsou kyselé a musí se takto udržovat, aby se zabránilo jejich vysrážení. Nízká hodnota pH může také způsobit chemickou a fyzikální nestabilitu, pokud jsou do roztoku vankomycinu přidány další léky.

Je třeba se vyhnout mísení s alkalickými roztoky.

Ukázalo se, že směsi roztoků vankomycinu a beta-laktamových antibiotik jsou fyzikálně nekompatibilní. Se zvyšujícími se koncentracemi vankomycinu je více pravděpodobné, že dojde ke srážení. Doporučuje se řádné proplachování intravenózních linek 9% roztokem chloridu sodného v době mezi podáním těchto antibiotik. Doporučuje se rovněž ředění vankomycinu na koncentraci 5 mg/ml nebo nižší.

Přestože intravitreální injekce není schváleným způsobem podání vankomycinu, byla po injekci vankomycinu a ceftazidimu intravitreálně pro endoftalmitidu hlášena precipitace použitím různých stříkaček a jehel. Precipitace se postupně rozpouštěla, přičemž stav sklivce se během dvou měsíců zcela zřetelně vylepšil a zlepšilo se vidění.

6.3 Doba použitelnosti

Před otevřením: 3 roky.

Doba použitelnosti po rekonstituci vodou pro injekci a po naředění 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného:

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci a naředění před použitím byla prokázána na dobu 14 dní při 2 °C – 8 °C a na dobu 8 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a obvykle nemá být doba delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce a následné ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po rekonstituci a ředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vancomycin Olikla 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

10ml injekční lahvička (sklo třídy II, čiré, bezbarvé) s pryžovou zátkou a tvarovaným hliníkovým uzávěrem a s ochranným polypropylenovým krytem.

Vancomycin Olikla 1000 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

20ml injekční lahvička (sklo třídy II, čiré, bezbarvé) s pryžovou zátkou a tvarovaným hliníkovým uzávěrem a ochranným polypropylenovým krytem

Velikost balení: 5 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava rekonstituovaného roztoku:

Rozpusťte obsah lahvičky s 500 mg sterilního prášku vankomycinu v 10 ml sterilní vody pro injekci

Rozpusťte obsah lahvičky s 1000 mg sterilního prášku vankomycinu v 20 ml sterilní vody pro injekci (pH = 2,8–4,5). Roztok má být čirý a bez částic.

Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 50 mg vankomycinu.

VZNIKLÝ KONCENTRÁT JE URČEN K OKAMŽITÉMU DALŠÍMU ŘEDĚNÍ.

Koncentrát vankomycinu může být ředěn následujícími roztoky pro infuzi:

- 5% roztok glukózy,
- 0,9% roztok chloridu sodného.

Intermitentní infuze:

Vzhledem k riziku výskytu nežádoucích účinků (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky) se doporučuje podání pomalou infuzí (podání po dobu minimálně 60 minut při dávkách nižších nebo rovných dávce 600 mg nebo rychlostí ne více než 10 mg za minutu v dávkách vyšších než 600 mg).

Rekonstituovaný roztok obsahující 500 mg vankomycinu (50 mg/ml) se musí dále naředit minimálně 100 ml rozpouštědla.

Rekonstituovaný roztok obsahující 1000 mg vankomycinu (50 mg/ml) se musí dále naředit minimálně 200 ml rozpouštědla.

Kontinuální infuze:

Má být použita pouze tehdy, jestliže terapie intermitentní infuzí není možná. Nařed'te 1–2 g rekonstituovaného vankomycinu v dostatečném množství některého z uvedených vhodných ředicích roztoků tak, aby pacient předepsanou denní dávku dostal v průběhu 24 hodin.

Likvidace

Injekční lahvičky jsou určeny pouze k jednorázovému použití. Nepoužitý přípravek se musí zlikvidovat.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CZ Pharma s.r.o.
Náměstí Smiřických 42
Kostelec nad Černými lesy
281 63 Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Vancomycin Olikla 500 mg: 15/792/16-C
Vancomycin Olikla 1000 mg: 15/793/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 12. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 12. 2018