

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VANCOMYCIN PHARMASWISS 500 mg, prášek pro přípravu infuzního roztoku
VANCOMYCIN PHARMASWISS 1000 mg, prášek pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička 10 ml: obsahuje vancomycini hydrochloridum 512,57 mg, což odpovídá vancomycinum 500 mg.

Jedna injekční lahvička 20 ml: obsahuje vancomycini hydrochloridum 1025,14 mg, což odpovídá vancomycinum 1000 mg.

Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje vancomycinum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu infuzního roztoku.

Popis přípravku: homogenní, bílý až lehce nahnědlý prášek.
pH roztoku po rekonstituci je 2,5 – 4,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vancomycin PharmaSwiss podávaný intravenózně je indikován k léčbě závažných, život ohrožujících infekcí vyvolaných citlivými gram-pozitivními mikroorganismy u pacientů, kteří nemohou být léčeni jiným antimikrobiálním přípravkem nebo jejichž léčba selhává po podání účinných, méně toxických antimikrobiálních přípravků, jako jsou peniciliny a cefalosporiny.

Vancomycin by měl být vyhrazen jen pro ty případy, u kterých je specificky indikován, s cílem minimalizovat vznik možné rezistence.

Vancomycin je indikován k léčbě následujících závažných infekcí vyvolaných citlivými mikroorganismy (viz bod. 5.1):

- endokarditida
- infekce kostí (osteomyelitida)
- pneumonie
- infekce měkkých tkání.

V léčbě endokarditidy způsobené *Streptococcus viridans* nebo *S. bovis* je vancomycin účinný v kombinaci s aminoglykosidy.

Vancomycin může být aplikován vysoce rizikovým pacientům z hlediska bakteriální endokarditidy, kterým není možné podat betalaktámová antibiotika, v průběhu náročných chirurgických operací (např. srdečních nebo cévních) k zabránění vzniku bakteriální endokarditidy.

Vancomycin PharmaSwiss může být také podán perorálně při následujícím onemocnění:

- závažné případy pseudomembranózní kolitidy, související s léčbou antibiotiky a obvykle vyvolané *Clostridium difficile*.

Poznámka: intravenózně podaný vankomycin není při léčbě pseudomembranózní kolitidy účinný.

Mělo by se dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Intravenózní podání

Vankomycin prášek pro přípravu infuzního roztoku má být podáván intravenózně. Každá dávka by měla být podávána rychlostí nejvýše 10 mg/min nebo po dobu nejméně 60 minut (podle toho, co je delší).

Dávka by měla být individuálně upravena podle tělesné hmotnosti, věku a funkce ledvin pacienta.

Jsou doporučovány následující dávkovací režimy:

Pacienti s normální funkcí ledvin

Dospělí a děti starší 12 let:

Doporučená intravenózní denní dávka je 2 000 mg. Podává se rozděleně v dávkách 500 mg každých 6 hodin anebo 1000 mg každých 12 hodin. Celková doba podávání se řídí typem a závažností infekce a také dle klinické odpovědi pacienta.

Pro léčbu bakteriální endokarditidy je obecně uznávaný dávkovací režim 1000 mg vankomycinu intravenózně každých 12 hodin po dobu 4 týdnů buď samostatně nebo v kombinaci s jinými antibiotiky (gentamicin plus rifampicin, gentamicin nebo streptomycin). Enterokoková endokarditida se léčí po dobu 6 týdnů vankomycinem v kombinaci s aminoglykosidy - podle národních standardních postupů.

Peroperační profylaxe: dospělí pacienti dostávají 1000 mg vankomycinu intravenózně před operací (před anestézií) a v závislosti na délce a typu operace může být podána dávka 1000 mg vankomycinu i.v. 12 hodin po operaci.

Děti od věku 1 měsíce do 12 let:

Doporučená intravenózní dávka je 40 až 60 mg/kg/den podávaná v rozdělených dávkách každých 6 až 8 hodin.

Novorozenci a kojenci:

Doporučená úvodní dávka je 15 mg/kg, potom 10 mg/kg každých 12 hodin v průběhu prvního týdne života a potom každých 8 hodin do dosažení věku 1 měsíc. Je doporučována pečlivá kontrola hladin vankomycinu v séru (viz níže).

Starší pacienti:

Nižší udržovací dávky mohou být nutné vzhledem ke snížení funkce ledvin související s věkem.

Obézní pacienti:

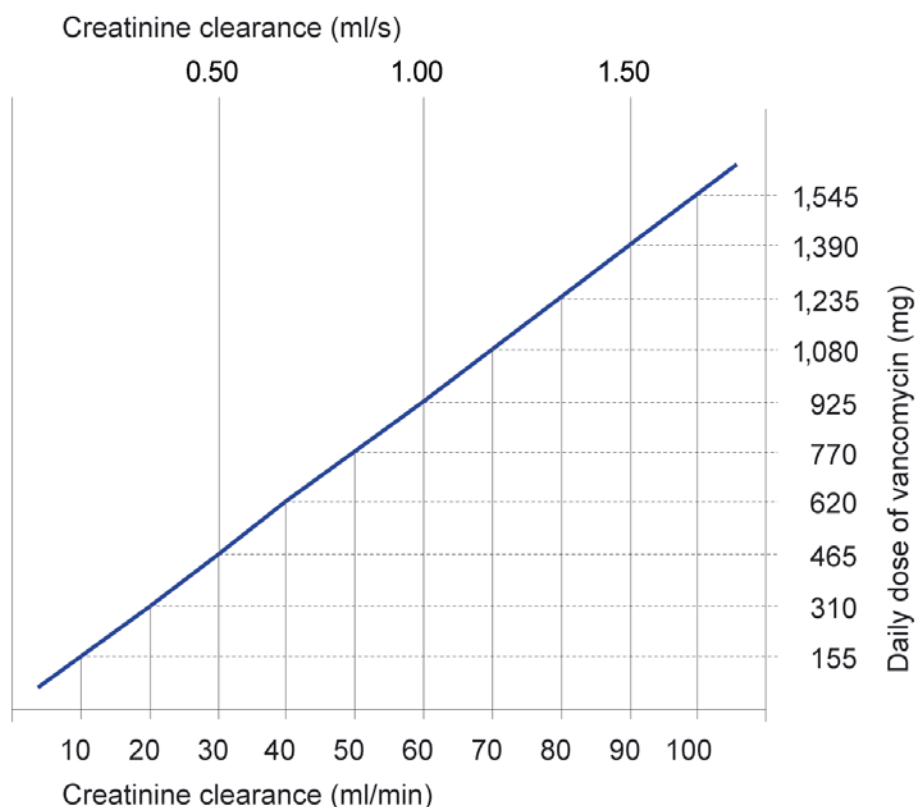
Může být potřeba změna obvyklého denního dávkování.

Pacienti s jaterní insuficiencí:

Neexistuje žádný důkaz o tom, že by dávka měla být u pacientů s jaterní insuficiencí snížena.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

U těchto pacientů musí být dávka upravena a následující nomogram může posloužit jako vodítko. Doporučuje se pečlivé sledování sérové koncentrace vankomycinu (viz níže).



Dosing nomogram for adults with impaired renal function

Dávkovací nomogram pro dospělé pacienty s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírným nebo středně těžkým renálním selháváním by počáteční dávka neměla být nižší než 15 mg/kg. U pacientů se závažným renálním selháváním je vhodnější podávat udržovací dávku mezi 250 mg a 1000 mg v odstupu několika dnů, spíše než podávat nižší denní dávky.

U pacientů s anurií (prakticky bez renálních funkcí) se podává dávka 15 mg/kg tělesné hmotnosti, dokud není dosaženo terapeutické sérové koncentrace vankomycinu. Udržovací dávky jsou 1,9 mg/kg tělesné hmotnosti/24 hodin. Protože jednotlivé udržovací dávky 250 mg až 1000 mg jsou u pacientů s výraznou poruchou ledvin dostačující, je možné aplikovat jednu dávku vždy za několik dní, spíše než každodenně.

Dávkování v případě hemodialýzy:

U pacientů s nefunkčními ledvinami, podstupujících pravidelně hemodialýzu je možné následující dávkování: saturační dávka 1 000 mg vankomycinu, udržovací dávka 1 000 mg podaná každý sedmý až desátý den.

Pokud se používají při hemodialýze polysulfonové membrány (dialýza s vysokým průtokem), je poločas vankomycinu snížen. U pravidelně hemodialyzovaných pacientů mohou být proto nutné přídatné udržovací dávky.

Monitorování koncentrací vankomycinu v séru:

Sérové koncentrace vankomycinu by měly být sledovány od druhého dne léčby bezprostředně před další dávkou a jednu hodinu po infuzi. Terapeutická hladina vankomycinu v krvi jednu hodinu po ukončení infuze by měla být mezi 30 a 40 mg/l (což odpovídá 20 a 26,9 mmol/l) (maximum 50 mg/l, což odpovídá 33,6 mmol/l), minimální hladina (krátce před další dávkou) pak mezi 5 a 10 mg/l.

Koncentrace vankomycinu v séru by měla být kontrolována dvakrát nebo třikrát týdně.

Perorální podání

V léčbě pseudomembranózní kolitidy jako jediné indikace pro perorální podání vankomycinu je obvyklá dávka 125 mg (2,5 ml) každých 6 hodin v průběhu 7 až 10 dnů. Celková denní dávka by neměla překročit 2000 mg.

V terapii dětské pseudomembranózní kolitidy se obvykle podává dávka 40 mg/kg, rozdělená do tří nebo čtyř dávek po dobu 7 až 10 dní. Celková denní dávka by neměla překročit 2 g.

Způsob podání:

Parenterálně se vankomycin může podávat pouze jako pomalá intravenózní infuze (ne více než 10 mg/min - po dobu nejméně 60 min), která je dostatečně zředěná (alespoň 100 ml na 500 mg nebo nejméně 200 ml za 1000 mg).

Pacienti s omezením přívodu tekutin mohou dostat roztok 500 mg/50 ml nebo 1000 mg/100 ml. S těmito vyššími koncentracemi může však stoupat riziko vzniku nežádoucích účinků souvisejících s infuzí.

Dávka u perorálně podávaného vankomycinu má být naředěná ve 30 ml vody, kterou pacient buď vypije, nebo mu může být aplikována nazogastrickou sondou.

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

Délka léčby:

Doba trvání léčby závisí jak na závažnosti infekce, tak na výsledku klinického a bakteriologického vyšetření stavu pacienta.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na vankomycin.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Upozornění:

Při akutní anurii a při již poškozeném kochleárním ústrojí se vankomycin může použít jediné ve vitálních indikacích a pokud není k dispozici žádná jiná bezpečnější alternativa.

V případě závažných akutních hypersensitivních reakcí (např. anafylaxe) musí být léčba vankomycinem okamžitě přerušena a musí být zahájena opatření obvyklá pro naléhavé případy (např. podání antihistaminik, kortikosteroidů, a pokud je to nezbytné, i umělé dýchání).

Rychlé podání ve formě bolusu (tj. po dobu několika minut) může být spojeno s těžkou hypotenzí (včetně šoku a vzácně i srdeční zástavy), s histamin-podobnými reakcemi, jako je makulopapulózní nebo erytematózní vyrážka (tzv. syndrom rudého muže nebo syndrom červeného krku). Vankomycin je třeba infundovat pomalu ve zředěném roztoku (2,5 až 5,0 g/l) rychlostí nejvýše 10 mg/min po dobu nejméně 60 minut nebo i déle, aby se zamezilo reakcím spojeným s rychlou infuzí. Po přerušení infuze tyto reakce obvykle rychle pominou.

Vankomycin lze pro riziko nekrózy podávat pouze intravenózně. Riziko iritace žilní stěny je minimalizováno podáním vankomycinu ve formě naředěné infuze a střídáním místa vpichu injekce.

Intraperitoneální podání vankomycinu v průběhu kontinuální ambulantní peritoneální dialýzy bylo spojeno se syndromem chemické peritonitidy.

Nefrotoxicita: vankomycin musí být u pacientů se selháním ledvin používán s opatrností, protože při dlouhodobě vysoké koncentraci v krvi je riziko rozvoje jeho toxických účinků mnohem vyšší. Při léčbě těchto pacientů a u pacientů, kteří užívají současně jiné nefrotoxické látky (např. aminoglykosidy) musí být pečlivě monitorována funkce ledvin a odpovídajícím způsobem upravováno dávkovací schéma, aby se snížilo riziko nefrotoxicity na minimum (viz bod 4.2).

Ototoxicita: ototoxicita, která může být přechodná nebo trvalá (viz bod 4.8), byla hlášena u pacientů s předchozím ohluchnutím po příliš vysokých intravenózních dávkách vankomycinu nebo jako důsledek současně podávaných jiných ototoxických léčivých látek, jako jsou aminoglykosidy. Hluchotě může předcházet tinnitus. Zkušenosti s jinými antibiotiky naznačují, že hluchota může být progresivní i přes ukončení léčby. Pro snížení rizika ototoxicity se doporučuje pravidelně monitorovat hladiny vankomycinu v krvi a periodicky testovat sluchové funkce.

Upozornění:

Vankomycin silně dráždí tkáň a vyvolává nekrózu v místě vpichu, jestliže je podán intramuskulárně. Bolest a tromboflebitida se může objevit u řady pacientů, kteří dostávají vankomycin, a může být případně i závažná. Četnost a závažnost tromboflebitidy je možné minimalizovat pomalou aplikací látky ve zředěném roztoku (viz bod 6.6) a pravidelným střídáním místa infuze.

Četnost s infuzí spojených reakcí (hypotenze, návaly horka, zarudnutí kůže, kopřivka a svědění) se zvyšuje při současném podávání anestetik, což může být redukováno podáním infuze vankomycinu během 60 minut před aplikací anestetika.

Vankomycin by měl být používán s opatrností u pacientů s alergickou reakcí na teikoplanin, protože byly hlášeny zkřížené hypersenzitivní reakce mezi vankomycinem a teikoplaninem.

Vankomycin může prohloubit depresi myokardu vyvolanou anestetikem. V průběhu anestézie se dávky vankomycinu musí podávat silně zředěné a pomalu, za pečlivého monitorování srdečních funkcí. Aby se umožnila adaptace na změnu polohy, je třeba změnu polohy odložit na dobu po skončení infuze.

U pacientů, kteří dostávají vankomycin dlouhodobě anebo spolu s jinými léčivými látkami, která mohou vyvolat neutropenii nebo agranulocytózu, je třeba monitorovat v pravidelných intervalech počet leukocytů. Dlouhodobé podávání vankomycinu může vést k superinfekcím rezistentními mikroby a proto je třeba tyto pacienty pravidelně monitorovat.

Všichni pacienti užívající vankomycin by měli být pravidelně vyšetřováni z hlediska krevního obrazu, moče, jater a ledvin.

Dlouhodobé užívání vankomycinu může vést k superinfekcím rezistentních mikroorganismů, takže tito pacienti by měli být pravidelně monitorováni. Pokud se objeví superinfekce během léčby, měla by být přijata vhodná opatření.

Pseudomembranózní kolitida je popisována téměř u všech antibakteriálních přípravků včetně vankomycinu a může se vyskytovat v rozsahu od mírného až k život ohrožujícímu poškození. Proto je důležité na tuto diagnózu myslet u pacientů s průjmem, který se objevil po podání vankomycinu. Antiperistaltika jsou kontraindikována.

Dávky by měly být titrovány na základě stanovení hladiny látky v séru, které by měly být pravidelně monitorovány spolu s kontrolou funkce ledvin. Obecně se doporučuje sledování koncentrace látky v séru 2-3krát týdně.

Starší pacienti nad 60 let jsou zvláště náchylní k poškození sluchového ústrojí, a měli by proto být pravidelně vyšetřováni z hlediska sluchových funkcí. Souběžnému nebo sekvenčnímu použití jiné neurotoxické látky je třeba se vyhnout.

U předčasně narozených dětí a kojenců má být vankomycin používán pouze se zvláštní opatrností, protože jejich ledviny jsou nezralé, což může zvýšit sérové koncentrace vankomycinu. Koncentrace vankomycinu v krvi má být proto u těchto dětí pečlivě monitorována. Současné podávání vankomycinu a anestetik u dětí bylo spojeno se vznikem erytému a anafylaktoidní reakce. Je-li podání vankomycinu nutné pro chirurgickou profylaxi, je vhodné aplikovat anestetika až po dokončení infuze vankomycinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jiné potenciálně nefrotoxické nebo ototoxické léčivé látky

Souběžné nebo následné podávání vankomycinu s jinými potenciálně neurotoxickými nebo nefrotoxickými látkami, zejména s gentamicinem, amfotericinem B, streptomycinem, neomycinem, kanamycinem, amikacinem, tobramycinem, viomycinem, bacitracinem, polymyxinem B, kolistinem a cisplatinou mohou potencovat nefrotoxicitu nebo ototoxicitu vankomycinu, takže je třeba pacienta pečlivě kontrolovat.

Pro synergické působení (např. s gentamicinem) je v těchto případech třeba maximální dávku vankomycinu snížit na 500 mg každých 8 hodin.

Anestetika

Současné podávání vankomycinu a anestetik bylo spojeno s erytémem, zčervenáním jako po histaminu a s anafylaktoidními reakcemi. Tyto reakce mohou být redukovány podáním vankomycinu 60 minut před indukcí anestezie.

Myorelaxancia

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

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání vankomycinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity u zvířat nenaznačují přímé ani nepřímé účinky na embryonální/fetální vývoj nebo na průběh těhotenství (viz bod 5.3).

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

Ve studii provedené u novorozenců žen, které byly během těhotenství léčeny vankomycinem, nebyly percepční ztráta sluchu nebo nefrotoxicita hlášeny. Jedno dítě, jehož matka dostala vankomycin ve třetím trimestru těhotenství, bylo postiženo vodivou ztrátou sluchu, ale bez nalezení příčinné souvislosti s léčbou.

Kojení

Vankomycin se vylučuje do mateřského mléka, a proto by se v období kojení měl podávat pouze tehdy, jestliže jiná antibiotika selhala. Vankomycin je třeba podávat kojícím matkám opatrně, protože je možnost výskytu nežádoucích účinků u novorozenců (poruchy střevní flory a průjmy, osídlení kvasinkami a možná senzibilizace).

Po dobře uváženém závěru, že tato léčivá látka je pro kojící matku důležitá, je třeba rozhodnout, zda má kojení ukončit.

Vankomycin je vylučován do mateřského mléka, a neměl by se proto používat u kojících žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky, uvedené níže, jsou definovány za použití MedDRA klasifikace a dle systému orgánového třídění:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (nelze odhadnout z dostupných údajů)

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří zánět žil a pseudo-alergické reakce v souvislosti s příliš rychlým intravenózním podáním vankomycinu.

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): trombocytopenie, neutropenie, agranulocytosa, eosinofilie

Poruchy imunitního systému

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): anafylaktické reakce, hypersenzitivní reakce

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): přechodná nebo trvalá ztráta sluchu

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): tinnitus, závratě

Srdeční poruchy

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$): srdeční zástava

Cévní poruchy

Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$): pokles krevního tlaku, tromboflebitida

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): vaskulitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$): dušnost, stridor

Gastrointestinální poruchy

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): nauzea

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$): pseudomembranózní enterokolitida

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$): vyrážka a zánět sliznic, svědění, kopřivka

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$): exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Lyellův syndrom, bulózní dermatitida vyvolaná IgA

Poruchy ledvin a močových cest

Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$): renální insuficience s primárními projevy zvýšené koncentrace kreatininu nebo močoviny v séru

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): intersticiální nefritida, akutní selhání ledvin

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$): zarudnutí horní poloviny těla a obličeje, bolest a křeče hrudních a zádočných svalů

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): léková horečka, svalový třes

Během infuze nebo krátce po rychlé infuzi může dojít k anafylaktické reakci. Reakce se zmírní, když je infuze přerušena, a poté obvykle zcela vymizí mezi 20 minutami až 2 hodinami.

Ototoxicita byla primárně pozorována u pacientů, kteří dostávali vysoké dávky přípravku nebo byli současně léčeni jinými ototoxickými přípravky nebo pokud měli preexistující poruchu funkce ledvin nebo sluchu.

4.9 Předávkování

Toxicita v důsledku předávkování byla hlášena. Podání dávky 500 mg i.v. dvouletému dítěti mělo za následek smrtelnou intoxikaci. Podání celkem 56 g během 10 dní dospělému pacientovi způsobilo selhání ledvin. V některých vysoce rizikových podmínkách (např. v případě závažného poškození ledvin) se mohou objevit vysoké hladiny vankomycinu v séru a ototoxické/ nefrotoxické účinky.

Opatření při předávkování

- Specifické antidotum není známo.
- Je nutná symptomatická terapie a udržování renálních funkcí.
- Vankomycin se hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou odstraňuje špatně. Ke snížení koncentrací vankomycinu v séru byla použita hemofiltrace nebo hemoperfuzce polysulfonovými pryskyřicemi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Glykopeptidové antibiotikum, ATC kód: J01XA01.

Mechanismus účinku

Vankomycin je glykopeptidové antibiotikum. Vankomycin má baktericidní účinek na proliferaci bakterií inhibicí biosyntézy buněčné stěny. Kromě toho narušuje permeabilitu bakteriální buněčné membrány a RNA syntézu.

PK / PD poměr

Stupeň baktericidní aktivity vankomycinu závisí na poměru plochy pod křivkou (AUC) a minimální inhibiční koncentrace (MIC).

Mechanismus vzniku rezistence

Získaná rezistence na glykopeptidy je založena na získávání různých van genových komplexů. Van geny byly vzácně nalezeny u *Staphylococcus aureus*, kde změny ve struktuře buněčné stěny mají za následek "střední" citlivost, což je obvykle nejvíce rozšířené.

Neexistuje žádná zkřížená rezistence mezi vankomycinem a jinými antibiotiky, ale dochází ke zkřížené rezistenci s jinými glykopeptidovými antibiotiky, jako je teikoplanin. Rozvoj sekundární rezistence během léčby je vzácný.

V některých zemích jsou případy rezistence pozorovány především u enterokoka. Výskyt multi-rezistentních kmenů *Enterococcus faecium* je obzvláště alarmující.

Synergismus

Kombinace vankomycinu s aminoglykosidovým antibiotikem synergicky působí proti četným kmenům *Staphylococcus aureus*, neenterokokových D-streptokoků, enterokoků a streptokoků skupiny viridans. Kombinace vankomycinu s cefalosporinem synergicky působí proti některým oxacilin-rezistentním kmenům *Staphylococcus epidermidis* a kombinace vankomycinu s rifampicinem působí synergicky na některé kmeny *Staphylococcus aureus*. Protože kombinace vankomycinu s cefalosporinem při působení proti některým kmenům *Staphylococcus epidermidis* a kombinace vankomycinu s rifampicinem při působení proti některým kmenům *Staphylococcus aureus* se může i antagonistovat, je vhodné předem synergismus otestovat. Je třeba získat bakteriální vzorky pro kultivaci s cílem izolace a identifikace vyvolávajících mikrobu a zjištění jejich citlivosti na vankomycin.

Hraniční hodnoty

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) stanovené Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) jsou pro *Staphylococcus spp.* a *Streptococcus spp.* citlivé ≤ 2 mg/l a rezistentní > 2 mg/l; pro *Enterococcus spp.* citlivé ≤ 4 mg/l a rezistentní > 4 mg/l; pro nepřibuzné druhy citlivé ≤ 2 mg/l a rezistentní > 4 mg/l.

Citlivost

Prevalence získané rezistence se může lišit geograficky a v čase pro vybrané kmeny a jsou potřebné i místní informace o rezistenci zejména při léčbě závažných infekcí. Podle potřeby by mělo být k dispozici odborné poradenství, jestliže lokální výskyt rezistence je takový, že prospěšnost léčiva je přinejmenším u některých typů infekce sporná.

Vankomycin má úzké spektrum účinku.

Běžně citlivé kmeny
<i>Staphylococcus spp</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus spp</i>
<i>Corynebacterium spp</i>
<i>Enterococcus spp</i>
Kmeny, u nichž získaná rezistence může být problém
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Přirozeně rezistentní organizmy
Gram-negativní bakterie, mykobakterie, houby

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce:

Po intravenózním podání se vankomycin distribuuje téměř do všech tkání a difunduje do pleurální, perikardiální, ascitické a synoviální tekutiny i do srdečního svalu a srdečních chlopní. Dosahuje zde srovnatelných koncentrací jako v krevní plazmě. Údaje o koncentracích v kosti (ve spongióze, v kompaktě) jsou velmi rozdílné. Zdánlivý distribuční objem za rovnovážného stavu je určen jako hodnota 0,43 (až 0,9) l/kg. Skrz nezářetlivé meniny prochází vankomycin hematoencefalickou bariérou jen v nepatrné míře. Vankomycin je z 30 až 55 % a někdy i více vázán na plazmatické bílkoviny.

Vylučování:

Metabolizuje se pouze v malém rozsahu. Po parenterálním podání se vylučuje téměř kompletně jako mikrobiologicky aktivní látka (přibližně 75-90 % během 24 hodin) glomerulární filtrací ledvinami. Biliární exkrece je nevýznamná (méně než 5 % podané dávky).

U pacientů s normální funkcí ledvin je poločas v séru zhruba 4-6 (5-11) hodin, u dětí 2,2-3 hodiny. Při poruše renálních funkcí se poločas vankomycinu může značně prodloužit (až na 7,5 dne). V takových případech je vzhledem k ototoxicitě vankomycinu indikováno monitorování plazmatických koncentrací.

Průměrné plazmatické koncentrace po i.v. infuzi 1 g vankomycinu po dobu 60 minut byly kolem 63 mg/l ke konci infuze, zhruba 23 mg/l za 2 hodiny a asi 8 mg/l po 11 hodinách.

Plazmatická clearance vankomycinu úzce koreluje s glomerulární filtrací.

Celková systémová a renální clearance vankomycinu mohou být u starších pacientů sníženy.

Jak ukazují studie u anefrických pacientů, metabolická clearance se zdá být velmi malá.

U člověka dosud nebyly identifikovány žádné metabolity vankomycinu.

Podává-li se vankomycin v průběhu peritoneální dialýzy intraperitoneálně, vstoupí do systémové cirkulace v průběhu 6 hodin cca 60 % podaného množství. Po i.p. podání vankomycinu v dávce 30 mg/kg tělesné hmotnosti je dosaženo sérových hladin přibližně 10 mg/l.

Po perorálním podání se vysoce polární vankomycin prakticky neabsorbuje. Po perorální aplikaci se objeví v aktivní formě ve stolici, a představuje proto vhodné chemoterapeutikum při pseudomembranózní a stafylokokové kolitidě.

Vankomycin snadno přestupuje přes placentu a je distribuován do pupečnickové krve.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Žádné zvířecí reprodukční testy nebyly s látkou provedeny, takže není známo, zda může ovlivnit reprodukci. Konvenční teratologické studie provedené u samic potkanů neukázaly žádné teratogenní účinky a ke stejnému závěru došla i studie provedená u samic králíka. V těchto živočišných druzích byly specifickým cílovým orgánem pro toxicitu látky ledviny.

Vankomycin byl zkoumán v řadě standardních testů *in vitro* a *in vivo* k určení mutagenního potenciálu látky zahrnující ověření nespecifického poškození DNA, náhodných mutací, chromozomálních aberací a ztráty chromozómu.

U látky nebyla prokázána genotoxicita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tento léčivý přípravek neobsahuje žádné pomocné látky.

6.2 Inkompatibility

Roztoky vankomycinu mají nízké pH. To může způsobit chemickou nebo fyzikální nestabilitu po smísení s jinými látkami. Míšení s alkalickým roztokem je třeba se vyhnout.

Vankomycin je chemicky inkompatibilní s dexamethason-fosfátem, sodnou solí heparinu, methicilinem, sodnou solí fenobarbitalu a hydrogenuhličitanem sodným..

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

6.3 Doba použitelnosti

Prášek

3 roky

Rekonstituovaný roztok

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 48 hodin při pokojové teplotě ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) a při teplotě 2° až 8°C .

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by tato doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2° až 8°C , pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C .

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

Rekonstituce a stabilita viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

10 nebo 20 ml injekční lahvička z bezbarvého skla typu I s pryžovou zátkou a hliníkovým víčkem s plastovým flip-off uzávěrem, krabička.

Velikost balení: 1 a 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek musí být rekonstituován a vzniklý koncentrát musí být před podáním dále naředěn.

Vancomycin 500 mg prášek pro přípravu infuzního roztoku se rozpustí v 10 ml sterilní vody na injekci.

Vancomycin 1000 mg prášek pro přípravu infuzního roztoku se rozpustí ve 20 ml sterilní vody na injekci.

Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 50 mg vankomycinu.

Vzhled rekonstituovaného roztoku

Po rozpuštění je roztok čirý a bezbarvý až slabě hnědě nažloutlý bez viditelných částic.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku, viz bod 6.3.

Příprava konečného naředěného infuzního roztoku

Rekonstituované roztoky obsahující 50 mg/ml vankomycinu je třeba dále ředit.

Vhodná rozpouštědla jsou:

5 % glukóza na injekce

0,9 % chlorid sodný na injekce

Intermitentní infuze:

Rekonstituované roztoky, které obsahují 500 mg vankomycinu (50 mg/ml), musí být dále naředěny alespoň 100 ml rozpouštědla (do 5 mg/ml).

Rekonstituované roztoky, které obsahují 1000 mg vankomycinu (50 mg/ml), musí být dále naředěny nejméně 200 ml rozpouštědla (do 5 mg/ml).

Koncentrace vankomycinu v infuzním roztoku nemá překročit 5 mg/ml.

Potřebná dávka má být podávána pomalu intravenózně rychlostí nejvýše 10 mg / minutu po dobu nejméně 60 minut nebo i déle.

Kontinuální infuze:

Toto podání má být použito pouze v případě, kdy léčba intermitentní infuzí není možná. 1000 mg až 2000 mg rekonstituovaného vankomycinu se naředí v dostatečném množství výše uvedených vhodných rozpouštědel a aplikuje se v podobě kapací infuze tak, aby pacient dostal předepsanou denní dávku v průběhu 24 hodin.

Perorální podání: rekonstituované roztoky, které obsahují 500 mg a 1000 mg vankomycinu, lze naředit 30 ml vody a pacient je buď vypije, nebo mu mohou být podány nazogastrickou sondou.

Vzhled zředěného roztoku

Po naředění je roztok čirý, bez cizích částic.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

Před podáním je nutno rekonstituované a naředěné roztoky vizuálně zkontrolovat z hlediska přítomnosti částic a změn barvy. Pouze čiré a bezbarvé roztoky bez částic mohou být použity.

Likvidace

Lahvičky jsou určeny pouze pro jednorázové použití. Nepoužitý přípravek musí být zlikvidován.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

VANCOMYCIN PHARMASWISS 500 mg: 15/774/10-C

VANCOMYCIN PHARMASWISS 1000 mg: 15/775/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

3.11.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

22.12.2010