

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cedepos 125 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 125 mg vankomycin-hydrochloridu odpovídající 125000 IU vankomycinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky

Šedo/růžová tvrdá tobolka o velikosti $17,8 \pm 0,40$ mm obsahující bílou až téměř bílou směs ve formě ztuhlé taveniny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE 4.1 TERAPEUTICKÉ INDIKACE

Cedepos je indikován u pacientů ve věku 12 let a starších k léčbě infekce způsobené bakterií *Clostridium difficile* (CDI) (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající ve věku od 12 do méně než 18 let.

Doporučená dávka vankomycinu je 125 mg každých 6 hodin po dobu 10 dnů pro první epizodu nezávažné CDI. Tato dávka může být zvýšena na 500 mg každých 6 hodin po dobu 10 dnů v případě závažného nebo komplikovaného onemocnění. Maximální denní dávka nemá překročit 2 g.

U pacientů s mnohočetnými rekurencemi má být zvážena léčba aktuální epizody CDI vankomycinem, 125 mg čtyřikrát denně po dobu 10 dnů s následným snižováním dávky, tj. postupným snižováním až na 125 mg denně, nebo pulzním režimem, tj. 125–500 mg/den každé 2–3 dny po dobu alespoň 3 týdnů.

Délka léčby vankomycinem může být přizpůsobená klinickému průběhu u jednotlivých pacientů. Kdykoli je to možné, má být antibiotikum, u kterého existuje podezření, že způsobilo CDI, vysazeno. Má být aplikována adekvátní náhrada tekutin a elektrolytů.

U pacientů se zánětlivými střevními poruchami je třeba po perorálním podání monitorovat sérové koncentrace vankomycinu (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k velmi nízké systémové absorpci je úprava dávky nepravděpodobná, pokud nedojde k výrazné perorální absorpci v případě zánětlivých střevních poruch nebo pseudomembranózní kolitidy vyvolané bakterií *Clostridium difficile* (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Přípravek Cedepos není vhodný k léčbě dětí mladších 12 let nebo dospívajících, kteří nejsou schopni spolknout tobolky. Ve věku do 12 let má být použita léková forma odpovídající věku.

Způsob podání

Perorální podání.

Tobolky se nemají otevírat a mají se zapít velkým množstvím vody.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pouze perorální podání

Tento léčivý přípravek je určen pouze k perorálnímu podání a není systémově absorbován. Perorálně podávané tobolky vankomycinu nejsou účinné u jiných typů infekcí.

Potenciál systémové absorpce

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

Nefrotoxicita

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

Ototoxicita

K minimalizaci rizika ototoxicity u pacientů s existující ztrátou sluchu nebo u pacientů, kterým jsou souběžně podávána ototoxická léčiva, jako je aminoglykosid, je doporučeno pravidelné monitorování funkce sluchu.

Interakce s antiperistaltiky a s inhibitory protonové pumpy

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

Rozvoj bakteriální rezistence

Dlouhodobé užívání vankomycinu může vést k přerůstání necitlivých organismů. Pečlivé sledování pacienta je nezbytné. Pokud se během léčby objeví superinfekce, je třeba přijmout odpovídající opatření.

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), které mohou být život ohrožující nebo fatální, byly hlášeny v souvislosti s léčbou vankomycinem (viz bod 4.8). Většina z těchto reakcí se objevila během několika dní až osmi týdnů po zahájení léčby vankomycinem.

Při předepisování léku mají být pacienti informováni o známkách a příznacích a pečlivě monitorováni s ohledem na možný výskyt kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, musí se vankomycin okamžitě vysadit a má být zvážena alternativní léčba. Pokud se u pacienta při léčbě vankomycinem vyvinula SCAR, nesmí být léčba vankomycinem nikdy znovu zahájena.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U perorálně podávaného vankomycinu nebyly hlášeny žádné interakce. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a těžkou kolitidou může dojít k systémové absorpci, což vede k riziku interakcí, které jsou normálně pozorovány pouze po parenterálním podání. Například parenterální podání vankomycinu a anestetik může způsobit erytém a anafylaktické reakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

S používáním vankomycinu během těhotenství nejsou dostatečné zkušenosti. Nejsou k dispozici dostatečné bezpečnostní údaje o podávání vankomycinu těhotným ženám. Studie reprodukční toxicity u zvířat v dávkách ekvivalentních klinické dávce založené na tělesném povrchu (mg/m^2) nenaznačují žádné přímé nebo nepřímé účinky na embryonální vývoj, plod nebo gestaci.

Vankomycin má být podáván těhotným ženám pouze po pečlivém zhodnocení přínosu a rizika.

Kojení

Vankomycin se vylučuje do mateřského mléka, a proto se má během kojení podávat pouze v případě, že jiná antibiotika selhala. Během léčby vankomycinem se doporučuje přerušit kojení.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné definitivní studie fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ve vzácných případech způsobuje vankomycin vertigo a závratě. Pacientovi se doporučuje, aby neřídil ani neobsluhoval stroje, pokud zpozoruje některý z výše uvedených příznaků.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Absorpce vankomycinu z gastrointestinálního traktu je zanedbatelná. Při závažných zánětech střevní sliznice, zejména v kombinaci s poruchou funkce ledvin, se však mohou objevit nežádoucí účinky, které se vyskytují při parenterálním podání vankomycinu. Proto jsou zde zahrnuty níže uvedené nežádoucí účinky a frekvence související s parenterálním podáním vankomycinu.

Při parenterálním podání vankomycinu jsou nejčastějšími nežádoucími účinky flebitida, pseudoalergické reakce a zrudnutí horní části trupu („syndrom rudého muže“) v souvislosti s příliš rychlou intravenózní infuzí vankomycinu.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny sestupně podle klesající závažnosti. Níže uvedené nežádoucí účinky jsou definovány s použitím vyjadřování frekvence a tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA:

velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	
Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné	Reverzibilní neutropenie ¹ , agranulocytóza, trombocytopenie, eozinofilie, pancytopenie

Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Hypersenzitivní reakce, anafylaktické reakce ²
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Přechodná nebo trvalá ztráta sluchu ⁴
Vzácné	Vertigo, závratě, tinitus ³
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	Exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN), lineární IgA bulózní dermatóza
Není známo	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom), AGEP (akutní generalizovaná exantematózní pustulóza)
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Renální insuficience manifestovaná primárně jako zvýšené hladiny sérového kreatininu a sérové urey
Vzácné	Intersticiální nefritida, akutní selhání ledvin
Není známo	Akutní tubulární nekróza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Flebitida, zrudnutí horní části trupu a obličeje
Vzácné	Třes, léková horečka, bolest a svalové křeče hrudních a zádočných svalů

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

2 Intravenózní infuze vankomycinu se má podávat pomalu. Během nebo krátce po podání rychlé infuze se mohou objevit anafylaktické/anafylaktoidní reakce včetně sípání. Reakce odezní po ukončení podávání, obvykle během 20 minut až 2 hodin. Po intramuskulární injekci se může objevit nekróza.

3 Tinitus, který může předcházet nástupu hluchoty, má být považován za indikaci k ukončení léčby.

4 Ototoxicita byla primárně hlášena u pacientů, kterým byly podávány vysoké dávky nebo u pacientů, kteří souběžně dostávali léčbu jiným ototoxickým léčivým přípravkem jako jsou aminoglykosidy nebo u pacientů, kteří měli již dříve poruchu funkce ledvin nebo sluchu.

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).

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil je u dětí a dospělých pacientů obecně konzistentní. U dětí byla popsána nefrotoxicita obvykle ve spojení s jinými nefrotoxickými léčivy, jako jsou 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

Léčba předávkování

Doporučuje se podpůrná péče k udržování glomerulární filtrace.

Vankomycin se špatně odstraňuje dialýzou. Hemofiltrace a hemoperfuze s amberlitovou pryskyřicí XAD-4 má omezený přínos.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiaroeika, střevní protizánětlivá a protiinfekční léčiva, antibiotika, ATC kód: A07AA09

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.

Mechanismus rezistence

Získaná rezistence na glykopeptidy je nejčastější u enterokoků a je založená na získání různých „van” genových komplexů, které modifikují cílový D-alanyl-D-alanin na D-alanyl-D-laktát nebo D-alanyl-D-serin, které váží vankomycin slabě. V některých zemích je pozorován vzrůstající počet případů rezistence, zvláště u enterokoků; zvláště alarmující jsou multirezistentní kmeny *Enterococcus faecium*.

„Van” geny byly vzácně nalezeny u bakterie *Staphylococcus aureus*, kde změny buněčné stěny mají za následek „střední” citlivost, která je nejčastěji heterogenní. Rovněž byly hlášeny methicilin-rezistentní kmeny stafylokoka (MRSA) se sníženou citlivostí na vankomycin. Snížená citlivost nebo rezistence na vankomycin u rodu *Staphylococcus* není dostatečně známa. 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.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

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

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace stanovené Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing -EUCAST) jsou následující:

<i>Clostridium difficile</i> ¹	Citlivé	Rezistentní
	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹ Hraniční hodnoty jsou založeny na epidemiologických hraničních hodnotách (ECOFF), které odlišují izoláty divokého typu od izolátů se sníženou citlivostí

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání není vankomycin obvykle absorbován do krve. Absorpce však může být zvýšena u pacientů se zánětlivými onemocněními střevní sliznice nebo s pseudomembranózní kolitidou vyvolanou bakterií *Clostridium difficile*. To může vést k akumulaci vankomycinu u pacientů se současně existující poruchou funkce ledvin.

Eliminace

Perorální dávka se vylučuje téměř výhradně stolicí. Během opakovaného podávání dávky 250 mg každých 8 hodin v 7 dávkách překročily fekální koncentrace vankomycinu u dobrovolníků u většiny vzorků 100 mg/kg. Nebyly zjištěny žádné koncentrace v krvi a výtěžnost v moči nepřesáhla 0,76 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Omezená data o mutagenních účincích vykazují negativní výsledky; dlouhodobé studie na zvířatech týkající se karcinogenního potenciálu nejsou k dispozici. Ve studiích teratogenity, kde potkanům a králíkům byly aplikovány dávky přibližně odpovídající dávce pro člověka odvozené na základě tělesného povrchu (mg/m²), nebyly pozorovány žádné přímé ani nepřímé teratogenní účinky.

Studie na zvířatech týkající se použití během perinatálního/postnatálního období a ohledně účinků na fertilitu nejsou k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

makrogol 6000

Víčko a tělo tobolky

Tělo

želatina

žlutý oxid železitý (E 172) (

červený oxid železitý (E 172)

oxid titaničitý (E 171)

Víčko

želatina

oxid titaničitý (E 171)

černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al-PVC/PE/Aclar blistry po 4, 12, 20, 28 nebo 30 tobolekách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

HEATON k.s.

Na Pankráci 332/14

140 00 Praha 4

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/553/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17. 4. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 4. 2025