

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vancomycin–MIP 500, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji i roztworu doustnego
Vancomycin–MIP 1000, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji i roztworu doustnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg wankomycyny (w postaci 510 mg chlorowodorku wankomycyny), co odpowiada 500 000 j.m. wankomycyny.

Każda fiolka zawiera 1000 mg wankomycyny (w postaci 1020 mg chlorowodorku wankomycyny), co odpowiada 1 000 000 j.m. wankomycyny.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji i roztworu doustnego.

W zależności od struktury krystalicznej substancji czynnej, liofilizat może mieć barwę od białawej do lekko różowej, a nawet brązowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Podanie dożylne

Wankomycyna jest wskazana do stosowania u pacjentów z wszystkich grup wiekowych w leczeniu następujących zakażeń (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):

- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (ang. complicated skin and soft tissue infections, cSSTI),
- zakażenia kości i stawów,
- pozaszpitalne zapalenie płuc (ang. community acquired pneumonia, CAP),
- szpitalne zapalenie płuc (ang. hospital acquired pneumonia, HAP), w tym respiratorowe zapalenie płuc (ang. ventilator-associated pneumonia, VAP),
- zakaźne zapalenie wsierdza,
- bakteremia występująca w skojarzeniu z którymkolwiek, potwierdzonym lub podejrzanym, z wyżej wymienionych stanów.

Podanie doustne

Wankomycyna jest wskazana do stosowania u pacjentów z wszystkich grup wiekowych w leczeniu zakażeń spowodowanych przez *Clostridium difficile* (ang. Clostridium difficile infection, CDI) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania produktów przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W odpowiednich przypadkach wankomycyna powinna być stosowana w skojarzeniu z innymi produktami przeciwbakteryjnymi.

Podanie dożylne

Dawka początkowa powinna być ustalona w oparciu o całkowitą masę ciała. Kolejne modyfikacje dawki powinny być uzależnione od stężenia w surowicy z zamiarem osiągnięcia docelowego stężenia terapeutycznego. Przy ustalaniu kolejnych dawek i odstępów pomiędzy nimi należy też wziąć pod uwagę czynność nerek.

Pacjenci w wieku 12 i więcej lat

Zalecana dawka to 15 do 20 mg/kg mc. co 8 do 12 godz. (nie należy stosować dawki większej niż 2 g na dawkę).

W przypadku pacjentów w ciężkim stanie można zastosować dawkę nasycającą 25-30 mg/kg mc., aby ułatwić szybkie osiągnięcie docelowego minimalnego stężenia wankomycyny w surowicy.

Noworodki w wieku od pierwszego miesiąca życia i dzieci w wieku poniżej 12 lat:

Zalecana dawka to 10 do 15 mg/kg mc. co 6 godz. (patrz punkt 4.4).

Noworodki urodzone o czasie (od urodzenia do 27 dni wieku pourodzeniowego) oraz wcześniaki (od urodzenia do oczekiwanej daty porodu plus 27 dni)

W celu ustalenia schematu dawkowania dla noworodków, należy zwrócić się o poradę do lekarza doświadczonego w leczeniu noworodków. Jeden z możliwych schematów dawkowania wankomycyny u noworodków przedstawiony jest w poniższej tabeli (patrz punkt 4.4):

PMA (tygodnie)	Dawka (mg/kg mc.)	Odstęp pomiędzy dawkami (godz.)
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

PMA: wiek postkonceptyjny [czas, jaki upłynął od pierwszego dnia ostatniego krwawienia miesiączkowego do porodu (wiek ciążowy) plus czas, jaki upłynął od urodzenia (wiek pourodzeniowy)].

Czas trwania leczenia

Sugerowany czas trwania leczenia podany jest w tabeli poniżej. W każdym przypadku czas leczenia powinien być dostosowany do typu i ciężkości zakażenia oraz do indywidualnej odpowiedzi klinicznej.

Wskazanie	Czas trwania leczenia
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich - bez martwicy - z martwicą	7 do 14 dni 4 do 6 tygodni*
Zakażenia kości i stawów	4 do 6 tygodni**
Pozaszpitalne zapalenie płuc	7 do 14 dni
Szpitalne zapalenie płuc, w tym respiratorowe zapalenie płuc	7 do 14 dni
Zakażne zapalenia wsierdza	4 do 6 tygodni***

*Kontynuować do momentu, w którym niepotrzebne będzie dalsze usuwanie martwiczych tkanek, stan kliniczny pacjenta się poprawi i pacjent nie będzie gorączkował od 48-72 godzin.

** W przypadku okołoprotezowych zakażeń stawów należy rozważyć dłuższe cykle doustnego leczenia supresyjnego w przypadku zakażeń protez stawów odpowiednimi antybiotykami.

***Czas trwania i konieczność stosowania leczenia skojarzonego zależy od typu zastawki i mikroorganizmu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na związane z wiekiem ograniczenie czynności nerek konieczne może być stosowanie mniejszych dawek podtrzymujących.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów dorosłych i u dzieci pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy brać pod uwagę wstępną dawkę początkową, a następnie oznaczenia minimalnego stężenia wankomycyny w surowicy, zamiast zaplanowanego schematu leczenia, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub przechodzącym leczenie nerkozastępcze (ang. renal replacement therapy, RRT), ze względu na liczne zmienne czynniki wpływające na stężenie wankomycyny u takich pacjentów.

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie wolno zmniejszać dawki początkowej. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek preferowane jest wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami zamiast podawania mniejszych dawek.

Należy właściwie ocenić jednocześnie podawane inne produktów leczniczych, które mogą zmniejszyć klirens wankomycyny i (lub) nasilić jej działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

Wankomycyna jest w niewielkim stopniu usuwana przez hemodializę przerywaną. Jednakże zastosowanie błon filtracyjnych o dużej przepuszczalności lub ciągłego leczenia nerkozastępczego (ang. continuous renal replacement therapy, CRRT) zwiększa klirens wankomycyny i zasadniczo konieczne jest podawanie dawek uzupełniających (zwykle po sesji hemodializy, w przypadku hemodializy przerywanej).

Pacjenci dorośli

Modyfikacje dawki u dorosłych pacjentów mogą być oparte na szybkości filtracji kłębuszkowej oszacowanej (ang. glomerular filtration rate estimated, eGFR) na podstawie następującego wzoru:

Mężczyźni: $[Masa\ (kg) \times 140 - \text{wiek}\ (lata)] / 72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy}\ (mg/dl)$

Kobiety: $0,85 \times \text{wartość wyliczona wg powyższego wzoru}$.

Zwykła dawka początkowa dla dorosłych pacjentów do 15 do 20 mg/kgmc.; dawkę tę można podawać co 24 godziny pacjentom z klirens kreatyniny w zakresie 20 do 49 ml/min. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 20 ml/min) lub pacjentów przechodzących terapię nerkozastępczą, odpowiednie odstępy pomiędzy dawkami i wielkość kolejnych dawek w dużym stopniu zależą od stosowanej metody RRT i powinny być ustalone w oparciu o wartości minimalnego stężenia wankomycyny w surowicy oraz przetrwałą czynność nerek (patrz punkt 4.4). W zależności od sytuacji klinicznej, można rozważyć wstrzymanie kolejnej dawki do czasu oznaczenia stężenia wankomycyny we krwi.

U pacjentów w stanie krytycznym z zaburzeniami czynności nerek nie należy zmniejszać wstępnej dawki nasycającej.

Dzieci i młodzież

Modyfikacje dawki u pacjentów dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych mogą być oparte na szybkości filtracji kłębuszkowej oszacowanej (eGFR) na podstawie zmodyfikowanego wzoru Schwarza:

$$\text{eGFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = (\text{wzrost w cm} \times 0,413) / \text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)}$$

$$\text{eGFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = (\text{wzrost w cm} \times 36,2) / \text{stężenie kreatyniny w surowicy (}\mu\text{mol/l)}$$

W przypadku noworodków i niemowląt w wieku poniżej 1 roku należy zwrócić się po poradę eksperta, bowiem wzór Schwarza nie ma zastosowania u takich pacjentów.

Orientacyjne zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży podane w tabeli poniżej podlegają tym samym zasadom, co zalecenia dla dorosłych pacjentów.

GFR (mL/min/1.73 m²)	Dawka dożylna	Częstość
50-30	15 mg/kg mc.	Co 12 godzin
29-10	15 mg/kg mc.	Co 24 godziny
< 10	10-15 mg/kg mc.	Ponowne podanie w zależności od stężenia*
Hemodializa przerywana		
Dializa otrzewnowa		
Ciągłe leczenie nerkozastępcze	15mg/kg mc.	Ponowne podanie w zależności od stężenia*

*odpowiednie odstępy pomiędzy dawkami i wielkość kolejnych dawek w dużym stopniu zależą od stosowanej metody RRT i powinny być ustalone w oparciu o wartości stężenia wankomycyny w surowicy przed podaniem oraz resztkową czynność nerek. W zależności od sytuacji klinicznej, można rozważyć wstrzymanie kolejnej dawki do czasu oznaczenia stężenia wankomycyny we krwi.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Ciąża

W przypadku kobiet w ciąży konieczne może być znaczne zwiększenie dawek w celu osiągnięcia terapeutycznego stężenia w surowicy (patrz punkt 4.6).

Pacjenci otyli

u pacjentów otyłych dawkę początkową należy dostosować indywidualnie wg całkowitej masy ciała, tak samo jak u pacjentów o prawidłowej masie ciała.

Podanie doustne

Pacjenci w wieku 12 i więcej lat

Leczenie zakażeń spowodowanych przez *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile* infection, CDI).

Zalecana dawka wankomycyny to 125 mg co 6 godzin przez 10 dni w przypadku pierwszego epizodu nie ciężkiego CDI. Dawka ta może być zwiększona do 500 mg co 6 godzin przez 10 dni w przypadku ciężkiej lub powikłanej choroby. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 2 g.

U pacjentów z wielokrotnymi nawrotami można rozważyć leczenie aktualnego epizodu CDI wankomycyną w dawce 125 mg cztery razy na dobę przez 10 dni, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki aż do 125 mg na dobę lub stosowanie schematu pulsacyjnego, tzn. 125-500 mg/dobę co 2-3 dni przez co najmniej 3 tygodnie.

Noworodki, niemowlęta i dzieci w wieku poniżej 12 lat

Zalecana dawka wankomycyny to 10 mg/kg mc. co 6 godzin przez 10 dni. Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 2 g.

Konieczne może być dostosowanie czasu trwania leczenia wankomycyną do klinicznego przebiegu choroby w danym przypadku. W miarę możliwości należy przerwać stosowanie produktu przeciwbakteryjnego podejrzanego o spowodowanie CDI. Należy zapewnić odpowiednie uzupełnianie płynów i elektrolitów.

Kontrolowanie stężenia wankomycyny w surowicy

Częstość terapeutycznego kontrolowania leku (TDM) należy dostosować indywidualnie do sytuacji klinicznej i reakcji na leczenie; częstość pobierania próbek może wynosić od codziennego pobierania u niektórych niestabilnych hemodynamicznie pacjentów do raz na tydzień u stabilnych pacjentów z widoczną reakcją na leczenie. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek stężenie wankomycyny w surowicy powinno być oznaczone w drugim dniu leczenia, bezpośrednio przed kolejną dawką.

U pacjentów poddawanych hemodializie przerywanej, stężenie wankomycyny należy oznaczyć przed rozpoczęciem sesji hemodializy.

Kontrolowanie stężenia wankomycyny w surowicy po podaniu doustnym należy wykonać u pacjentów z zapalnymi chorobami jelit (patrz punkt 4.4).

Minimalne terapeutyczne stężenie wankomycyny we krwi powinno wynosić 10-20 mg/l, w zależności od miejsca zakażenia i wrażliwości patogenu. Laboratoria kliniczne zwykle zalecają stężenie minimalne 15-20 mg/l, zapewniające lepsze pokrycie mikroorganizmów zakwalifikowanych jako wrażliwe z wartością MIC ≥ 1 mg/l (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W przewidywaniu indywidualnego dawkowania koniecznego do osiągnięcia odpowiedniej wartości AUC przydatne mogą być metody oparte na modelach. Podejście oparte na modelach można zastosować przy wyliczaniu indywidualnej dawki początkowej, jak i przy modyfikacji dawek w oparciu o wyniki TDM (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie dożylnie

Wankomycyna jest zwykle podawana dożylnie w postaci infuzji przerywanej; zalecenia dotyczące dawkowania przedstawione w tym punkcie dla drogi dożylnej odnoszą się do tego sposobu podawania.

Wankomycyna powinna być podawana wyłącznie w powolnej infuzji dożylnej trwającej co najmniej godzinę lub przy maksymalnej szybkości 10 mg/min (dłuższy okres) w wystarczająco rozcieńczonym roztworze (co najmniej 100 ml na 500 mg czyli 200 ml na 1000 mg) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z ograniczeniem podaży płynów mogą otrzymywać roztwór 500 mg/50 ml (1000 mg/100 ml), jednakże przy takim większym stężeniu zwiększone jest ryzyko działań niepożądanych związanych z infuzją.

Informacje na temat przygotowania roztworu podane są w punkcie 6.6.

Można rozważyć stosowanie ciągłej infuzji wankomycyny, np. u pacjentów z niestabilnym klirensen wankomycyny.

Podanie doustne

Sposób sporządzania roztworu do podawania doustnego, patrz punkt 6.6.

Ze sporządzonego roztworu można pobierać dawki pojedyncze (np. 2,5 ml = 125 mg wankomycyny) i w niewielkim rozcieńczeniu podawać pacjentowi do wypicia lub wprowadzić przez sondę żołądkową. Do takiego roztworu można dodać środek poprawiający smak, np. powszechnie stosowane syropy.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).

Wankomycyny nie należy podawać domięśniowo ze względu na ryzyko wystąpienia martwicy w miejscu podania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Możliwe jest wystąpienie ciężkich reakcji nadwrażliwości, które niekiedy mogą doprowadzić do zgonu (patrz punkty 4.3 i 4.8). W przypadku reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać leczenie wankomycyną i zastosować odpowiednie leczenie ratunkowe.

U pacjentów otrzymujących wankomycynę przez dłuższy okres lub jednocześnie z innymi lekami, które mogą spowodować neutropenię lub agranulocytozę, należy regularnie kontrolować liczbę leukocytów. Wszyscy pacjenci otrzymujący wankomycynę powinni w regularnych odstępach czasu przechodzić testy hematologiczne, analizę moczu oraz testy czynności wątroby i nerek.

Wankomycynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z reakcją alergiczną na teikoplaninę w wywiadzie, bowiem może dojść do krzyżowej reakcji nadwrażliwości, w tym wstrząsu anafilaktycznego zakończonego zgonem.

Zakres aktywności przeciwbakteryjnej

Zakres aktywności przeciwbakteryjnej wankomycyny jest ograniczony do mikroorganizmów Gram-dodatnich. Nie nadaje się do stosowania w monoterapii w leczeniu pewnych typów zakażeń, chyba że odpowiedzialny patogen jest zidentyfikowany i jest wrażliwy na wankomycynę lub jest istniejąco uzasadnione podejrzenie, że najbardziej prawdopodobny patogen(y) nadaje się do leczenia wankomycyną.

Racjonalne stosowanie wankomycyny powinno uwzględniać zakres aktywności przeciwbakteryjnej, profil bezpieczeństwa oraz zasadność standardowego leczenia przeciwbakteryjnego u konkretnego pacjenta.

Ototoksyczność

Działanie ototoksyczne, które może być przejściowe lub trwałe (patrz punkt 4.8), było obserwowane u pacjentów z uprzednią głuchotą, pacjentów, którzy otrzymywali nadmierne dawki dożylnie lub otrzymywali jednocześnie leczenie innym lekiem o działaniu ototoksycznym, takim jak antybiotyki aminoglikozydowe. Należy też unikać wankomycyny u pacjentów z istniejącym uprzednio ubytkiem słuchu. Wystąpienie głuchoty może być poprzedzone szumem w uszach. Doświadczenie dotyczące

innych antybiotyków wskazuje, że taka głuchota może postępować pomimo przerwania leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka ototoksyczności należy regularnie kontrolować stężenie wankomycyny we krwi; zalecane są też regularne testy słuchu.

Pacjenci w podeszłym wieku są szczególnie podatni na uszkodzenie narządu słuchu. U pacjentów w podeszłym wieku należy kontrolować czynność układu przedsionkowego i słuch podczas leczenia i po jego zakończeniu. Należy unikać podawania innych substancji o działaniu ototoksycznym podczas leczenia i bezpośrednio po jego zakończeniu.

Reakcje związane z infuzją

Szybkie podanie w bolusie (tzn. w ciągu kilku minut) może być związane ze znacznym niedociśnieniem tętniczym (włącznie ze wstrząsem i, w rzadkich przypadkach, zatrzymaniem serca), reakcją histaminopodobną oraz wysypką grudkowo-plamistą lub rumieniową (zespół czerwonego człowieka lub zespół czerwonej szyi). Wankomycynę należy podawać w powolnej infuzji w rozcieńczonym roztworze (2,5 do 5 mg/ml) przy szybkości nieprzekraczającej 10 mg/min, trwającej co najmniej 60 minut, aby uniknąć reakcji związanych z szybką infuzją. Zatrzymanie infuzji zwykle powoduje szybkie ustąpienie takich reakcji.

Częstość występowania reakcji związanych z infuzją (niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, rumień, pokrzywka i świąd) wzrasta w razie jednoczesnego podawania środków znieczulających. Można zmniejszyć ryzyko ich wystąpienia podając wankomycynę w infuzji trwającej co najmniej 60 minut przed indukcją znieczulenia.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs, ang. severe cutaneous adverse reactions)

W związku z leczeniem wankomycyną notowano przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym Zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis), reakcji polekowych z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP, ang. acute generalized exanthematous pustulosis), mogących zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Większość z tych reakcji wystąpiła w ciągu kilku dni do ośmiu tygodni od rozpoczęcia leczenia wankomycyną.

Podczas przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować reakcje skórne. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie wankomycyny i rozważyć inne leczenie. Jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie skórne działania niepożądane związane ze stosowaniem wankomycyny, nie należy wznawiać nigdy leczenia wankomycyną.

Reakcje związane z miejscem podania

U wielu pacjentów otrzymujących dożylnie wankomycynę może wystąpić ból i zapalenie żyły; są one niekiedy ciężkie. Częstość występowania i ciężkość zapalenia żyły można zminimalizować podając produkt leczniczy powoli w postaci rozcieńzonego roztworu (patrz punkt 4.2) i zmieniając regularnie miejsce infuzji.

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania wankomycyny podawanej drogą dokanałową, dolędźwiową ani dokomorową.

Nefrotoksyczność

Wankomycynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym z bezmoczem, bowiem ryzyko wystąpienia działań toksycznych jest znacznie większe w razie długotrwałego dużego stężenia we krwi. Ryzyko działań toksycznych jest większe przy większym stężeniu we krwi oraz przy długotrwałym leczeniu.

Regularne kontrolowanie stężenia wankomycyny we krwi jest wskazane w razie leczenia długotrwałego i dużymi dawkami, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zaburzeniami dotyczącymi narządu słuchu, jak również w razie jednoczesnego podawania substancji o działaniu, odpowiednio, nefrotoksycznym lub ototoksycznym (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zaburzenia oka

Wankomycyna nie jest zatwierdzona do stosowania do komory przedniej oka lub do ciała szklistego, w tym w zapobieganiu wewnętrznemu zapaleniu oka.

W pojedynczych przypadkach obserwowano wystąpienie krwotoczno-okluzyjnego zapalenia naczyń siatkówki (HORV, ang. hemorrhagic occlusive retinal vasculitis), w tym trwałą utratę wzroku, po zastosowaniu wankomycyny do komory przedniej oka lub do ciała szklistego podczas operacji zaćmy.

Dzieci i młodzież

Aktualne zalecenia dotyczące dawkowania dożylnego w populacji dzieci i młodzieży, a zwłaszcza u dzieci w wieku poniżej 12 lat, mogą doprowadzić do wystąpienia subterapeutycznego stężenia wankomycyny u znacznej liczby dzieci. Jednakże nie oceniono właściwie stosowania wankomycyny w większych dawkach, a dawki większe niż 60 mg/kg mc. nie są generalnie zalecane.

Wankomycynę należy stosować ze szczególną ostrożnością u noworodków i niemowląt urodzonych przed czasem ze względu na niedojrzałość ich nerek i możliwość zwiększenia stężenia wankomycyny w surowicy. W związku z tym u takich dzieci należy dokładnie kontrolować stężenie wankomycyny we krwi. Jednoczesne podawanie wankomycyny i środków znieczulających u dzieci wiąże się z występowaniem rumienia i histaminopodobnego uderzenia gorąca. Podobnie stosowanie jednocześnie z produktami o działaniu nefrotoksycznym, takimi jak antybiotyki aminoglikozydowe, NLPZ (np. ibuprofen w celu zamknięcia przetrwałego przewodu tętniczego Botalla) lub amfoterycyna B wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działania nefrotoksycznego (patrz punkt 4.5), w związku z czym wskazane jest częstsze kontrolowanie stężenia wankomycyny w surowicy i czynności nerek.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Naturalne zmniejszanie filtracji kłębuszkowej postępujące z wiekiem może powodować zwiększone stężenie wankomycyny w surowicy, jeżeli dawkowanie nie zostanie dostosowane (patrz punkt 4.2).

Interakcje lekowe ze środkami znieczulającymi

Wankomycyna może nasilić depresję mięśnia sercowego wywołaną przez środki znieczulające. W okresie znieczulenia dawka musi być dobrze rozcieńczona i podawana powoli, przy dokładnym monitorowaniu czynności serca. Należy odczekać ze zmianą pozycji pacjenta do zakończenia infuzji, aby umożliwić dostosowanie posturalne (patrz punkt 4.5).

Rzekomobłoniaste zapalenie jelit

W razie ciężkiej uporczywej biegunki należy wziąć pod uwagę możliwość rzekomobłoniastego zapalenia jelit, które może zagrażać życiu (patrz punkt 4.8). Nie wolno podawać przeciwbiegunkowych produktów leczniczych.

Nadkażenie

Długotrwałe stosowanie wankomycyny może spowodować nadmierny wzrost niewrażliwych mikroorganizmów. Dokładna obserwacja pacjenta ma zasadnicze znaczenie. W razie wystąpienia nadkażenia podczas leczenia, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Podanie doustne

Dożylnie podawanie wankomycyny jest nieskuteczne w leczeniu zakażenia spowodowanego przez *Clostridium difficile*. W tym wskazaniu wankomycyna powinna być podawana doustnie.

Nie zaleca się testów w kierunku kolonizacji ani obecności toksyny *Clostridium difficile* u dzieci poniżej 1 roku życia ze względu na dużą częstość występowania bezobjawowej kolonizacji, chyba że występuje ciężka biegunka u niemowląt z czynnikami ryzyka zastoju, takimi jak choroba Hirschsprunga, operowana atrezja odbytu lub inne ciężkie zaburzenia motoryki. Należy zawsze prowadzić diagnostykę w kierunku innej etiologii, a zapalenie jelit spowodowane przez *Clostridium difficile* musi być potwierdzone.

Możliwość wchłaniania ogólnoustrojowego

Wchłanianie może być zwiększone u pacjentów z zapalnymi chorobami błony śluzowej jelit lub rzekomobłoniastym zapaleniem jelita grubego wywołanego przez *Clostridium difficile*. Pacjenci tacy mogą być zagrożeni wystąpieniem działań niepożądanych, zwłaszcza w razie jednoczesnych zaburzeń czynności nerek. Im większy jest zakres zaburzeń czynności nerek, tym większe jest ryzyko działań niepożądanych typowych dla pozajelitowego podawania wankomycyny. W przypadku pacjentów z zapalnymi chorobami błony śluzowej jelit należy kontrolować stężenie wankomycyny w surowicy.

Nefrotoksyczność

W przypadku leczenia pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów otrzymujących jednocześnie antybiotyk aminoglikozydowy lub inne leki o działaniu nefrotoksycznym należy seryjnie oznaczać parametry czynności nerek.

Ototoksyczność

W przypadku pacjentów z istniejącym ubytkiem słuchu lub pacjentów otrzymujących jednocześnie produkt o działaniu ototoksycznym, np. antybiotyk aminoglikozydowy, pomocne może być seryjne oznaczanie stanu słuchu.

Interakcje lekowe ze produktami hamującymi motorykę jelit i inhibitorami pompy protonowej

Należy unikać stosowania produktów hamujących motorykę jelit, a inhibitory pompy protonowej stosować tylko po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka.

Powstanie opornych szczepów bakterii

Doustne stosowanie wankomycyny zwiększa ryzyko pojawienia się w przewodzie pokarmowym populacji enterokoków opornych na wankomycynę. W związku z tym zaleca się rozważne stosowanie wankomycyny podawanej doustnie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki nefrotoksyczne i ototoksyczne

Wankomycyna i inne leki o działaniu ototoksycznym lub nefrotoksycznym (na przykład piperacylina z tazobaktamem) mogą nasilać wzajemnie swoje działanie ototoksyczne i (lub) nefrotoksyczne (patrz punkt 4.4). Szczególna ostrożność konieczna jest podczas stosowania aminoglikozydów jednocześnie z wankomycyną lub bezpośrednio po niej. W takich przypadkach maksymalną dawkę wankomycyny należy ograniczyć do 500 mg co 8 godzin.

Środki znieczulenia ogólnego

Podczas jednoczesnego podania wankomycyny i środków znieczulenia ogólnego zwiększa się ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych, jak spadek ciśnienia, zaczerwienienie skóry, rumień, pokrzywka i świąd (patrz punkt 4.8).

Leki zmniejszające napięcie mięśni

Jeśli wankomycyna jest podawana podczas lub bezpośrednio po operacji, w której zastosowano leki zmniejszające napięcie mięśni (np. sukcynylocholina), może nastąpić wzmocnienie i wydłużenie działania tych leków (blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wankomycyna przenika przez łożysko. Brak wystarczających obserwacji na temat stosowania wankomycyny w okresie ciąży i karmienia piersią u ludzi. Wankomycynę można podawać kobietom ciężarnym jedynie wówczas, gdy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu leku na występowanie wad rozwojowych.

Karmienie piersią

Brak wystarczających obserwacji na temat stosowania wankomycyny w karmienia piersią u ludzi. Wankomycyna przenika do mleka ludzkiego i dlatego w okresie stosowania leku należy przerwać karmienie piersią, w przeciwnym wypadku u niemowląt karmionych piersią mogą wystąpić objawy niepożądane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane to zapalenie żyły, reakcje rzekomoalergiczne oraz przekrwienie górnej części ciała (tzw. zespół czerwonego człowieka lub zespół czerwonej szyi) związane ze zbyt szybką dożylną infuzją wankomycyny.

W związku ze stosowaniem wankomycyny notowano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCARs, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis), reakcji polekowych z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) oraz ostrej uogólnionej osutki kropkowanej (AGEP, ang. acute generalized exanthematous pustulosis).

Wchłanianie wankomycyny z przewodu pokarmowego jest zaniedbywalne. Jednakże w przypadku ciężkiego stanu zapalnego błony śluzowej jelita, zwłaszcza przy współistniejących zaburzeniach czynności nerek, mogą występować działania niepożądane obserwowane przy podawaniu wankomycyny drogą pozajelitową.

Tabela działań niepożądanych

W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Wymienione poniżej działania niepożądane zdefiniowane są z użyciem następującej konwencji MedDRA i klasyfikacji układów i narządów MedDRA:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	
Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	
Rzadko	Odwracalna neutropenia ¹ , agranulocytoza, eozynofilia, trombocytopenia, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego:	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne ²
Zaburzenia ucha i błędnika:	
Niezbyt często	Przejęściowa lub trwała utrata słuchu ⁴
Rzadko	Zawroty głowy pochodzenie ośrodkowego, szum w uszach ³ , zawroty głowy
Zaburzenia serca:	
Bardzo rzadko	Zatrzymanie serca
Zaburzenia naczyń:	
Często	Zmniejszenie ciśnienia tętniczego
Rzadko	Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:	
Często	Duszność, świst krtaniowy
Zaburzenia żołądka i jelit:	
Rzadko	Nudności
Bardzo rzadko	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita i okrężnicy
Nieznana	Wymioty, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	
Często	przekrwienie górnej części ciała (zespół czerwonego człowieka), wykwity i zapalenie błon śluzowych, świąd, pokrzywka
Bardzo rzadko	Złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, Toksyczne martwiczce oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis), linijna IgA dermatoma pęcherzowa ⁵
Nieznana	Zespół DRESS (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi) Ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:	
Często	Zaburzenia czynności nerek, objawiające się przede wszystkim jako zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy.
Rzadko	Śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek
Nieznana	Ostra martwica kanalików nerkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	
Często	Zapalenie żyły, zaczerwienienie górnej części ciała i twarzy
Rzadko	Gorączka polekowa, dreszcze, ból i skurcze mięśni klatki piersiowej i grzbietu

Opis wybranych działań niepożądanych

1. Odwracalna neutropenia zwykle pojawia się tydzień lub później po rozpoczęciu leczenia dożylnego lub gdy łączna dawka przekroczy 25 g.
2. Podczas szybkiej infuzji lub wkrótce po jej zakończeniu może wystąpić reakcja anafilaktyczna/rzekomooanafilaktyczna, w tym świszczący oddech. Reakcje takie ustępują po przerwaniu podawania, zwykle w ciągu 20 minut do 2 godzin. Wankomycynę należy podawać w powolnej infuzji (patrz punkty 4.2 i 4.4). Po wstrzyknięciu domięśniowym może wystąpić martwica.
3. Szum w uszach, przypuszczalnie poprzedzający wystąpienie głuchoty, powinien być traktowany jako wskazanie do przerwania leczenia.
4. Działanie ototoksyczne obserwowano głównie u pacjentów otrzymujących duże dawki, u pacjentów leczonych równocześnie innymi produktem o działaniu ototoksycznym, takim jak

antybiotyk aminoglikozydowy lub u pacjentów z istniejącymi uprzednio zaburzeniami czynności nerek lub słuchu.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa u dzieci i dorosłych jest zasadniczo zgodny. Opisywano przypadki działania nefrotoksycznego u dzieci, zwykle w związku ze stosowaniem innych środków nefrotoksycznych, takich jak antybiotyki aminoglikozydowe.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl/>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane przypadki przedawkowania. U pacjentów z dużą niewydolnością nerek może wystąpić wysokie stężenie leku w osoczu i działanie oto- i nefrotoksyczne.

Leczenie stosowane w razie przedawkowania leku:

- specyficzne antidotum nie jest znane;
- duże stężenie wankomycyny w osoczu można skutecznie zmniejszyć za pomocą hemodializy z zastosowaniem membran polisulfonowych, a także metodą hemofiltracji lub hemoperfuzji z zastosowaniem żywic polisulfonowych;
- w razie przedawkowania leku konieczne jest leczenie objawowe oraz utrzymanie czynności nerek.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Podanie pozajelitowe

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; antybiotyki glikopeptydowe; kod ATC: J 01 XA 01.

Podanie doustne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki do stosowania w zakażeniach przewodu pokarmowego; antybiotyki; kod ATC: A 07 AA 09.

Mechanizm działania

Wankomycyna jest trójpierścieniowym antybiotykiem glikopeptydowym, których hamuje syntezę ściany komórkowej wrażliwych bakterii przez wiązanie się z dużym powinowactwem z D-alanylo-D-alaninowym końcem cząsteczek prekursorowych ściany komórkowej. Lek wywiera powolne działanie bakteriobójcze wobec dzielących się mikroorganizmów. Ponadto zaburza on przepuszczalność błony komórkowej bakterii i syntezę RNA.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wankomycyna wykazuje aktywność niezależną od stężenia, gdzie pole powierzchni pod krzywą (AUC) podzielone przez minimalne stężenie hamujące (ang. minimum inhibitory concentration, MIC)

mikroorganizmu docelowego stanowi główny przewidywalny parametr skuteczności. Na podstawie danych z *in vitro*, dotyczących zwierząt oraz ograniczonych danych dotyczących ludzi stosunek AUC/MIC wynoszący 400 został ustalony jako docelowa wartość PK/PD konieczna do uzyskania skuteczności klinicznej wankomycyny. W celu osiągnięcia tego celu, gdy MIC jest $\geq 1,0$ mg/l, konieczne jest stosowanie dawek z górnej części zakresu i utrzymanie dużego minimalnego stężenia w surowicy (15-20 mg/l), patrz punkt 4.2.

Mechanizm oporności

Nabyta odporność na antybiotyki glikopeptydowe występuje najczęściej u enterokoków i polega na nabyciu różnych kompleksów genów *van*, które zmieniają punkt uchwytu (D-alanylo-D-alanina) w D-alanylo-D-mleczan lub D-alanylo-D-serynę, z którymi wankomycyna słabo się wiąże. W niektórych przypadkach obserwuje się coraz większą liczbę przypadków oporności, zwłaszcza wśród enterokoków; szczególnie niepokojące jest występowanie wielolekoopornych szczepów *Enterococcus faecium*.

Geny *van* obserwuje się rzadko w przypadku *Staphylococcus aureus*, gdzie zmiany struktury ściany komórkowej powodują pośrednią wrażliwość, która jest najczęściej heterogenna. Zgłaszano także występowanie szczepów metycylineoopornego *Staphylococcus aureus* (MRSA) o zmniejszonej wrażliwości na wankomycynę. Zmniejszona wrażliwość lub oporność szczepów *Staphylococcus* na wankomycynę nie jest dobrze poznana. Wymaga to kilku elementów genetycznych i wielu mutacji.

Nie występuje oporność krzyżowa pomiędzy wankomycyną a innymi klasami antybiotyków. Występuje oporność krzyżowa z innymi antybiotykami glikopeptydowymi, takimi jak teikoplanina. Przypadki wtórnego wystąpienia oporności podczas leczenia są rzadkie.

Działanie synergistyczne

Skojarzenie wankomycyny z antybiotykiem aminoglikozydowym wykazuje działanie synergistyczne wobec wielu szczepów *Staphylococcus aureus*, paciorkowców z grupy D nienależących do enterokoków, enterokoków oraz paciorkowców z grupy *Viridans*. Skojarzenie wankomycyny z cefalosporyną wykazuje działanie synergistyczne wobec niektórych szczepów *Staphylococcus epidermidis* opornych na oksacylinę, a skojarzenie wankomycyny z ryfampicyną wykazuje działanie synergistyczne wobec *Staphylococcus epidermidis* i działanie częściowo synergistyczne wobec niektórych szczepów *Staphylococcus aureus*. Ponieważ wankomycyna w skojarzeniu z cefalosporyną może też wywierać działanie antagonistyczne wobec niektórych szczepów *Staphylococcus epidermidis*, a w skojarzeniu z ryfampicyną niektórych szczepów *Staphylococcus aureus*, przydatne jest uprzednie przeprowadzenie testów działania synergistycznego.

Należy pobrać próbki do posiewu bakterii w celu wyizolowania i identyfikacji mikroorganizmów sprawczych i określenia ich wrażliwości na wankomycynę.

Wartości graniczne w testach wrażliwości

Wankomycyna jest aktywna wobec bakterii Gram-dodatnich, takich jak gronkowce, paciorkowce, enterokoki, pneumokoki i *Clostridium*. Bakterie Gram-ujemne są odporne.

Występowanie nabytej oporności wybranych gatunków może się różnić w zależności od rejonu geograficznego i czasu, w związku z czym przydatne są lokalne informacje na temat oporności, zwłaszcza w razie leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć porady eksperta, jeżeli lokalne występowanie oporności jest na tyle powszechne, że użyteczność leku, przynajmniej wobec pewnego typu zakażeń, jest wątpliwa. Informacje te stanowią tylko przybliżone wytyczne co do szansy występowania wrażliwości drobnoustrojów na wankomycynę.

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) określone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST) są następujące:

	Wrażliwy	Oporny
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹ .	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Gronkowce koagulazoujemne ¹	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Streptococcus</i> spp. (grupy A, B, C i G)	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Gram-dodatnie beztlenowce	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L

¹*S. aureus* z wartością MIC wankomycyny wynoszącą 2 mg/ml znajduje się na granicy rozkładu typu dzikiego i odpowiedź kliniczna może być zaburzona.

Często wrażliwe gatunki
Gram-dodatnie <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> oporny na metycylinę Gronkowce koagulazoujemne <i>Staphylococcus</i> spp <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp.
Gatunki beztlenowe <i>Clostridium</i> spp. z wyjątkiem <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Gatunki, u których może wystąpić nabyta oporność
<i>Enterococcus faecium</i>
Naturalnie odporne
Wszystkie bakterie Gram-ujemne Gram-dodatnie gatunki tlenowe <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Lactobacillus</i> ze zdolnością heterofermentacji <i>Leuconostoc</i> spp <i>Pediococcus</i> spp.
Gatunki beztlenowe <i>Clostridium innocuum</i>
Występowanie oporności na wankomycynę zależy od konkretnego szpitala, w związku z czym należy się zwrócić o odpowiednie informacje do miejscowego laboratorium mikrobiologicznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W leczeniu zakażeń ogólnoustrojowych wankomycyna jest podawana dożylnie.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek dożylna infuzja wielu dawek po 1 g wankomycyny (15 mg/kg mc.) trwająca 60 minut zapewnia przeciętne stężenie w osoczu 50-60 mg/l, 20-25 mg/l oraz 5-10 mg/l, odpowiednio, bezpośrednio po, oraz 2 i 10 godzin po infuzji. Stężenia w osoczu osiągane po podaniu wielokrotnym jest podobne do osiąganego po podaniu jednej dawki.

Wankomycyna zwykle nie jest wchłaniana do krwi po podaniu doustnym. Jednakże może dojść do wchłaniania po podaniu doustnym u pacjentów z (rzekomobłoniastym) zapaleniem jelita grubego. Może to doprowadzić do kumulacji wankomycyny w organizmie pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 60 l/1,73 m² pola powierzchni ciała. Przy stężeniu wankomycyny w surowicy wynoszącym od 10 mg/l do 100 mg/l, stopień wiązania leku z białkami osocza oceniany metodą ultrafiltracji wynosi około 30-55%.

Wankomycyna przenika łatwo przez łożysko i dociera do krwi pępowinowej. W przypadku opon mózgowo-rdzeniowych nieobjętych stanem zapalnym wankomycyna przechodzi przez barierę krew-mózg tylko w małym stopniu.

Metabolizm

Lek metabolizowany jest w bardzo małym stopniu. Po podaniu pozajelitowym wydalany jest niemal wyłącznie jako substancja mikrobiologicznie czynna (około 75-90% w ciągu 24 godzin) na drodze filtracji kłębuszkowej przez nerki.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 4-6 godzin u pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz 2,2-3 godzin u dzieci. Klirens osoczowy wynosi około 0,058 l/kg mc. na h, a klirens nerkowy około 0,048 l/kg mc na h. W ciągu pierwszych 24 godzin około 80% podanej dawki wydalone jest z moczem na drodze filtracji kłębuszkowej. Zaburzenia czynności nerek opóźniają wydalanie wankomycyny. U pacjentów bez czynności nerek średni okres półtrwania wynosi 7,5 dnia. Ze względu na ototoksyczne działanie wankomycyny, w takich przypadkach zaleca się kontrolowanie stężenia w osoczu.

Wydalenie z żółcią jest nieznaczne (mniej niż 5% dawki).

Wankomycyna nie jest eliminowana w znaczącym stopniu przez hemodializę ani dializę otrzewnową, jednakże istnieją doniesienia nt. zwiększenia klirensu wankomycyny przez hemoperfuzję i hemofiltrację.

Po podaniu doustnym tylko mała część podanej dawki jest odzyskiwana z moczu. Z drugiej strony duże stężenie wankomycyny stwierdzane jest w stolcu (>3100 mg/kg przy dawkach 2 g/dobę).

Liniowość/nieliniowość

Stężenia wankomycyny zasadniczo wzrasta proporcjonalnie do zwiększającej się dawki. Stężenie w osoczu w warunkach podawania wielokrotnego jest podobne do występującego po podaniu jednorazowym.

Charakterystyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wankomycyna jest usuwana głównie na drodze filtracji kłębuszkowej. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony, a klirens całkowity jest zmniejszony. W związku z tym należy wyliczyć optymalną dawkę w oparciu o zalecenia dotyczące dawkowania podane w punkcie 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Farmakokinetyka wankomycyny nie jest zmieniona u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Kobiety w ciąży

W przypadku kobiet w ciąży konieczne może być znaczne zwiększenie dawek w celu osiągnięcia terapeutycznego stężenia w surowicy (patrz punkt 4.6).

Pacjenci z nadwagą

Dystrybucja wankomycyny może być zmieniona u pacjentów z nadwagą ze względu na zwiększenie objętości dystrybucji i klirensu nerkowego, jak również zmiany wiązania z białkami osocza. W tych podpopulacjach stwierdzono większe stężenie wankomycyny w surowicy, niż oczekiwane u zdrowych dorosłych mężczyzn (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka wankomycyny wykazuje dużą zmienność międzyosobniczą u wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie. U noworodków objętość dystrybucji wankomycyny po podaniu dożylnym wynosi od 0,38 do 0,97 l/kg, podobnie jak u dorosłych, natomiast klirens wynosi od 0,63 do 1,4 ml/kg/min. Okres półtrwania wynosi od 3,5 do 10 godzin i jest dłuższy niż u dorosłych, co odzwierciedla zwykle mniejsze wartości klirensu u noworodków.

U niemowląt i starszych dzieci objętość dystrybucji waha się w zakresie 0,26-1,05 l/kg, natomiast klirens waha się w zakresie 0,33-1,87 ml/kg/min.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Genotoksyczność i rakotwórczość

Przeprowadzono jedynie ograniczone badanie mutagennego działania wankomycyny. Dotychczasowe testy dały wyniki negatywne.

Długoterminowe badania na zwierzętach nie wykazały wpływu wankomycyny na tworzenie się guzów.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W ramach badania teratogenności podawano szczurom dawkę do 200 mg/kg masy ciała, a królikom dawkę do 120 mg/kg masy ciała. Nie stwierdzono żadnych działań teratogennych.

Nie przeprowadzono badań nad zastosowaniem leku w okresie około- i poporodowym oraz nad jego wpływem na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwory wankomycyny mają małą wartość pH. Mieszanie ich z innymi substancjami może prowadzić do chemicznej lub fizycznej niestabilności. Każdy roztwór do podawania pozajelitowego należy przed zastosowaniem obejrzeć, czy nie zawiera strąceń i przebarwień. Zmącenie roztworu

występuje, jeśli roztwór wankomycyny zostanie zmieszany z następującymi substancjami: aminofilina, barbiturany, benzylopenicylina, wodorobursztynian chloramfenikolu, sól sodowa chlorotiazydu, 21-dwuwodorofosforan dwusodowy deksametazonu, sól sodowa heparyny, 21 wodorobursztynian hydrokortyzonu, sól sodowa metycyliny, wodorowęglan sodowy, sól sodowa nitrofurantoiny, sól sodowa nowobiocyny, sól sodowa fenytoiny, sól sodowa sulfadiazyny, dwuetanoloamina sulfafurazolu.

Zgodność z płynami dożylnymi

Do sporządzenia roztworu do infuzji mogą być stosowane następujące płyny:

- woda do wstrzykiwań;
- 5% roztwór glukozy;
- 0,9% roztwór NaCl.

Roztwór wankomycyny należy zasadniczo podawać osobno, chyba że wykazano jego fizykochemiczną zgodność z danym roztworem do wstrzykiwań.

Leczenie skojarzone

Jeśli stosuje się leczenie skojarzone wankomycyną i innymi antybiotykami lub chemioterapeutykami, produkty te należy podawać osobno.

6.3 Okres ważności

2 lata

Trwałość roztworu do podawania doustnego

Przygotowany roztwór doustny można przechowywać przez 96 godzin w temperaturze 2°C-8°C.

Trwałość roztworu do infuzji

Przygotowany roztwór do infuzji zachowuje trwałość przez 24 godziny w lodówce, tj. w temperaturze 2°C-8°C. Roztwór do infuzji najlepiej wykorzystać niezwłocznie po przygotowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, chronić od światła.
Przechowywanie sporządzonych roztworów, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z bezbarwnego szkła, zamknięte korkiem z bromobutyłu, szarym lub czerwonym, z aluminiowym kapslem i propylenowym flipem, w pudełkach tekturowych zawierających 1 fiolkę lub 5 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Sposób sporządzania roztworu do podawania doustnego

Zawartość jednej fiolki Vancomycin-MIP 500 należy rozpuścić w 10 ml wody.

Zawartość jednej fiolki Vancomycin-MIP 1000 należy rozpuścić w 20 ml wody.

Do sporządzonego roztworu można przed podaniem dodać środek poprawiający smak, np. powszechnie stosowane syropy.

Sposób sporządzania roztworu do podawania dożylnego

Przed użyciem substancję suchą należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań. Otrzymany roztwór należy dalej rozcieńczyć ze zgodnymi roztworami do wstrzykiwań (patrz punkt 6.2).

Zawartość fiolki Vancomycin–MIP 500 rozpuszcza się w 10 ml wody do wstrzykiwań, po czym rozcieńcza się dalej innymi roztworami do infuzji do objętości co najmniej 100 ml.
Zawartość fiolki Vancomycin–MIP 1000 rozpuszcza się w 20 ml wody do infuzji, po czym rozcieńcza się dalej innymi roztworami do wlewu do infuzji co najmniej 200 ml.
Proszek należy rozpuścić w takiej ilości rozpuszczalnika, aby stężenie roztworu do infuzji nie było większe niż 5 mg/ml (czyli 125 mg/25 ml lub 250 mg/50 ml lub 500 mg/100 ml lub 1 g/200 ml).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MIP Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Orzechowa 5
80-175 Gdańsk

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vancomycin-MIP 500: pozwolenie nr 10213
Vancomycin-MIP 1000: pozwolenie nr 10214

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.03.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.12.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO