

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vancomycin AptaPharma, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Vancomycin AptaPharma, 1000 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Vancomycin AptaPharma, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Każda fiolka zawiera 500 mg wankomycyny chlorowodoru, co odpowiada 500 000 IU wankomycyny.
Po rekonstytucji za pomocą 10 mL wody do wstrzykiwań powstały w wyniku tego koncentrat roztworu zawiera wankomycynę w stężeniu 50 mg/mL.

Vancomycin AptaPharma, 1000 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Każda fiolka zawiera 1 g wankomycyny chlorowodoru, co odpowiada 1 000 000 IU wankomycyny.
Po rekonstytucji za pomocą 20 mL wody do wstrzykiwań powstały w wyniku tego koncentrat roztworu zawiera wankomycynę w stężeniu 50 mg/mL.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały, prawie biała lub różowawa sterylna liofilizowana porowata masa.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Podanie dożylnie

Wankomycyna jest wskazana do stosowania u pacjentów 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);
- zakażenie wsierdza.

Wankomycyna jest wskazana również do stosowania u pacjentów ze wszystkich grup wiekowych w okołooperacyjnej profilaktyce przeciwbakteryjnej u pacjentów z wysokim ryzykiem bakteryjnego zapalenia wsierdza w razie poważnej operacji.

Podanie doustne

Wankomycyna jest wskazana do stosowania u pacjentów ze 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 leczniczych przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Podanie dożylnie

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

Pacjenci w wieku 12 lat i powyżej

Zalecana dawka to 15 do 20 mg/kg mc. co 8 do 12 godzin (nie należy stosować więcej 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.

Niemowlęta i dzieci w wieku od pierwszego miesiąca do poniżej 12 lat

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

Noworodki urodzone w terminie (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 (godziny)
<29	15	24
29 – 35	15	12
>35	15	8

PMA (ang. post-menstrual age): wiek postkoncepcyjny [czas, jaki upłynął od pierwszego dnia ostatniego krwawienia miesiączkowego do porodu (wiek ciążowy) plus czas, jaki upłynął od urodzenia (wiek pourodzeniowy)].

Okłooperacyjna profilaktyka bakteryjnego zapaleniu wsierdza we wszystkich grupach wiekowych

Zalecana dawka to dawka początkowa 15 mg/kg mc. podana przed indukcją znieczulenia.

W zależności od czasu trwania operacji konieczne może być podanie drugiej dawki wankomycyny.

Czas trwania leczenia

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

Wskazanie	Czas trwania leczenia
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	
- bez martwicy	7 do 14 dni
- z martwicą	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
Zakażenie wsierdza	4 do 6 tygodni***

- * Kontynuować do momentu, w którym nie będzie konieczne dalsze usuwanie martwiczych tkanek, stan kliniczny pacjenta poprawi się i pacjent nie będzie gorączkował od 48 do 72 godzin.
- ** W przypadku okołoprotezowych zakażeń stawów należy rozważyć dłuższe cykle doustnego leczenia supresyjnego 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 oraz u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek należy brać pod uwagę wstępną dawkę początkową, a następnie oznaczenia najmniejszego skutecznego 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 między kolejnymi dawkami zamiast podawania mniejszych dawek.

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

Wankomycyna jest w niewielkim stopniu usuwana przez hemodializę przerywaną. Jednak 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).

Dorośli

Modyfikacje dawki u dorosłych pacjentów mogą być oparte na oszacowanej szybkości filtracji kłębuszkowej (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: $0,85 \times \text{wartość wyliczona wg powyższego wzoru}$

Zwykle stosowana dawka początkowa u dorosłych pacjentów to 15 do 20 mg/kg mc.; dawkę tę można podawać co 24 godziny pacjentom z klirensiem 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 między dawkami i wielkość kolejnych dawek w dużym stopniu zależą od stosowanej procedury RRT i powinny być ustalone w oparciu o wartości najmniejszego skutecznego 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 (25 do 30 mg/kg mc.).

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

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

GFR (mL/min/1,73 m ²)	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		
Ciągle leczenie nerkozastępcze	15 mg/kg mc.	Ponowne podanie w zależności od stężenia*

* Odpowiednie odstępy między 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 otrzymane przed podaniem oraz resztkową czynność nerek. Zależnie od sytuacji klinicznej, można rozważyć wstrzymanie kolejnej dawki do czasu oznaczenia stężenia wankomycyny w surowicy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Ciąża

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

Pacjenci otyli

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

Podanie doustne

Pacjenci w wieku 12 lat i starsi

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

W przypadku pierwszego epizodu nieciężkiego CDI zalecana dawka wankomycyny to 125 mg co 6 godzin przez 10 dni. Dawka ta może być zwiększona do 500 mg co 6 godzin przez 10 dni w przypadku ciężkiej lub powikłanej choroby. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 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 zmniejszenie 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. doustnie co 6 godzin przez 10 dni. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 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 uzupełnienie płynów i elektrolitów.

Kontrolowanie stężenia wankomycyny w surowicy

Częstość kontroli terapeutycznego stężenia produktu leczniczego (ang. therapeutic drug monitoring, 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 co najmniej raz na tydzień u stabilnych pacjentów z widoczną reakcją na leczenie. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek stężenie wankomycyny w surowicy należy monitorować 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 chorobami zapalnymi 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 stosowania

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 z maksymalną szybkością 10 mg/min (zależnie od tego, której okres trwania jest dłuższy) w wystarczająco rozcieńczonym roztworze (co najmniej 100 mL na 500 mg lub co najmniej 200 mL na 1000 mg), patrz punkt 4.4.

Pacjenci z ograniczeniem podaży płynów mogą otrzymywać roztwór 500 mg/50 mL lub 1000 mg/100 mL, jednak przy takim większym stężeniu zwiększone jest ryzyko działań niepożądanych związanych z infuzją.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

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

Podanie doustne

Zawartość fiolki do podania pozajelitowego może również być użyta do sporządzenia roztworu doustnego.

Każdą dawkę można rozpuścić w 30 mL wody i podać pacjentowi do wypicia lub podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (patrz również punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wankomycyny nie należy podawać domięśniowo ze względu na ryzyko 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 czas 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 zakończonych zgonem.

Zakres aktywności przeciwbakteryjnej

Zakres aktywności przeciwbakteryjnej wankomycyny jest ograniczony do mikroorganizmów Gram-dodatnich. Nie nadaje się ona do stosowania w monoterapii w leczeniu pewnych typów zakażeń, chyba że odpowiedzialny za nie patogen jest zidentyfikowany i jest wrażliwy na wankomycynę lub istnieje uzasadnione podejrzenie, że najbardziej prawdopodobny patogen(y) będzie wrażliwy na leczenie 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 antybiotyk aminoglikozydowy. 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 mimo przerwania leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka ototoksyczności należy regularnie kontrolować stężenie wankomycyny we krwi i 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 akcji 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) z szybkością nieprzekraczającą 10 mg/min, trwającej co najmniej 60 minut, aby uniknąć reakcji związanych z szybką infuzją. Zatrzymanie infuzji zwykle powoduje szybkie ustąpienie takich reakcji.

Częstość reakcji związanych z infuzją (niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, rumień, pokrzywka i świąd) wzrasta w razie jednoczesnego podawania środków znieczulających (patrz punkt 4.5). Można zmniejszyć ich ryzyko podając wankomycynę w infuzji trwającej co najmniej 60 minut przed indukcją znieczulenia.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (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 niepożądane reakcje skórne 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, 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.

Podanie pozajelitowe

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 lub 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. Jednak nie oceniono właściwie bezpieczeństwa stosowania wankomycyny w większych dawkach, a dawki większe niż 60 mg/kg mc./dobę nie są generalnie zalecane.

Wankomycynę należy stosować ze szczególną ostrożnością u wcześniaków i noworodków urodzonych w terminie 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 podawany w celu zamknięcia przetrwałego przewodu tętniczego) lub amfoterycyna B wiąże się ze zwiększeniem ryzyka 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

Dożylne 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 w wieku poniżej 1. roku ze względu na dużą częstość 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 wankomycyny może być zwiększone u pacjentów z zapalnymi chorobami błony śluzowej jelit lub rzekomobłoniastym zapaleniem jelita grubego wywołanym 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, takim jak aminoglikozyd pomocne może być seryjne oznaczanie stanu słuchu.

Interakcje lekowe z produktami hamującymi motorykę jelit i inhibitorami pompy protonowej

Należy unikać stosowania produktów hamujących motorykę jelit, a stosowanie inhibitorów pompy protonowej powinno być ponownie rozważone.

Powstanie opornych szczepów bakterii

Doustne stosowanie wankomycyny zwiększa ryzyko pojawienia się w przewodzie pokarmowym populacji enterokoków (łac. *Enterococci*) opornych na wankomycynę. W związku z tym zaleca się ostrożne stosowanie wankomycyny podawanej doustnie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie wankomycyny i leków znieczulających związane było z występowaniem rumienia, zaczerwienienia skóry, podobnego jak w reakcji na histaminę i reakcji rzekomoanafilaktycznej (patrz punkt 4.4).

Istnieją doniesienia, że częstość występowania działań niepożądanych związanych z infuzją wzrasta wraz z jednoczesnym podawaniem środków znieczulających. Reakcje związane z infuzją można zminimalizować, podając wankomycynę w infuzji trwającej 60 minut, przed wprowadzeniem do znieczulenia. W przypadku podawania w znieczuleniu dawki należy rozcieńczyć do 5 mg/mL lub mniej i podawać powoli, dokładnie monitorując pracę serca. Zmiany pozycji należy opóźnić do zakończenia infuzji, aby umożliwić dostosowanie pozycji.

Jeśli wankomycyna jest podawana w trakcie lub bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym, działanie (blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego) jednocześnie stosowanych środków zwiotczających mięśnie (takich jak sukcyńlocholina) może ulec nasileniu i przedłużeniu.

Jednoczesne lub sekwencyjne ogólnoustrojowe lub miejscowe stosowanie innych potencjalnie ototoksycznych lub nefrotoksycznych leków, takich jak amfoterycyna B, aminoglikozydy, bacytracyna, polimiksyna B, kolistyna, wiomycyna, cisplatyna, diuretyki pętlowe, NLPZ i piperacylina z tazobaktamem może nasilać toksyczne działanie wankomycyny, dlatego konieczne jest zachowanie ostrożności i odpowiednia obserwacja pacjenta (patrz punkt 4.4) (dotyczy postaci pozajelitowych).

Podanie doustne: należy rozważyć odstawienie inhibitorów pompy protonowej i leków hamujących motorykę serca zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia *Clostridium difficile*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wankomycyny u kobiet w ciąży. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt nie wykazały żadnego szkodliwego działania na płód (patrz punkt 5.3).

Jednak wankomycyna przenika przez łożysko i nie można wykluczyć ryzyka ototoksycznego i nefrotoksycznego działania na zarodek lub noworodka (patrz punkt 5.1). Z tego względu wankomycynę można podawać w okresie ciąży tylko w razie konieczności i po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Karmienie piersią

Chlorowodorek wankomycyny przenika do mleka ludzkiego. U matek karmiących piersią wankomycynę należy podawać bardzo ostrożnie ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u dziecka (zaburzenia flory bakteryjnej z biegunką, kolonizacja grzybami drożdżopodobnymi i możliwość alergizacji).

Biorąc pod uwagę znaczenie podawania wankomycyny dla karmiącej matki, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wankomycyna nie ma lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Preparaty pozajelitowe do stosowania doustnego: Wchłanianie wankomycyny z przewodu pokarmowego jest nieznaczne. Jednak w przypadku ciężkiego stanu zapalnego błony śluzowej jelita, zwłaszcza przy współistniejących zaburzeniach czynności nerek, mogą występować działania niepożądane obserwowane przy podawaniu wankomycyny drogą pozajelitową.

W związku ze stosowaniem wankomycyny notowano przypadki ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (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 osutkikrostkowej (AGEP, ang. acute generalized exanthematous pustulosis) (patrz punkt 4.4).

Tabela działań niepożądanych

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

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

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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (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	Prześciowa lub trwała utrata słuchu ⁴
Rzadko	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego, szum w uszach ³ , zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
Zaburzenia serca	
Bardzo rzadko	Zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	
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
Częstość 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, linijna IgA dermatoza pęcherzowa ⁵ , toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis)
Częstość nieznana	Zespół DRESS (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms; 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
Częstość 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 pleców
--------	--

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 i (lub) rzekomoanafilaktyczna, 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 jednocześnie innym 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, zwykle w związku ze stosowaniem innych leków 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

Zalecane jest leczenie objawowe podtrzymujące filtrację kłębuszkową.

Wankomycyna jest w niewielkim stopniu usuwana z krwi metodą hemodializy lub dializy otrzewnowej. Opisywano ograniczoną korzyść z zastosowania hemofiltracji z użyciem żywicy Amberlite XAD-4.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Podanie pozajelitowe

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; glikopeptydy przeciwbakteryjne;

Kod ATC: J01XA01.

Mechanizm działania

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

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. Do 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 oporność na antybiotyki glikopeptydowe występuje najczęściej u enterokoków i polega na nabyciu różnych kompleksów genów *van*, które zmieniają punkt uchwytu (D-alanylo-D-alanin) w D-alanylo-D-mleczan lub D-alanylo-D-serynę, z którymi wankomycyna słabo się wiąże.

W niektórych krajach 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 również występowanie szczepów metycylinoopornego *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 między wankomycyną a innymi klasami antybiotyków. Występuje oporność krzyżowa z innymi antybiotykami glikopeptydowymi, takimi jak teikoplanina. Przypadki wtórnego rozwoju oporności podczas leczenia są rzadkie.

Działanie synergiczne

Skojarzenie wankomycyny z antybiotykiem aminoglikozydowym wykazuje działanie synergiczne wobec wielu szczepów *Staphylococcus aureus*, paciorkowców z grupy D nienależących do enterokoków, enterokoków oraz paciorkowców z grupy *Viridans*. Skojarzenie wankomycyny z cefalosporyną wykazuje działanie synergiczne wobec niektórych szczepów *Staphylococcus epidermidis* opornych na oksacylinę, a skojarzenie wankomycyny z ryfampicyną wykazuje działanie synergiczne wobec *Staphylococcus epidermidis* i działanie częściowo synergiczne 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 synergicznego.

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 Europejską komisję ds. badania wrażliwości na leki przeciwdrobnoustrojowe (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. grup 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/L 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 koagulazo-ujemne <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
Gatunki beztlenowe <i>Clostridium</i> spp. z wyjątkiem <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp
Gatunki, w przypadku których problem może stanowić nabyta oporność
<i>Enterococcus faecium</i>
Samoistnie 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 średnie 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 osiągnęte po podaniu wielokrotnym jest podobne do osiąganego po podaniu jednej dawki.

Wankomycyna zwykle nie jest wchłaniana do krwi po podaniu doustnym. Jednak 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 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 wydalanany jest niemal wyłącznie jako substancja mikrobiologicznie czynna (około 75-90% w ciągu 24 godzin) na drodze filtracji kłębuszkowej przez nerki.

Wydalanie

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 4-6 godzin u pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz 2,2-3 godziny u dzieci. Klirens osoczowy wynosi około 0,058 L/kg mc./godzinę, a klirens nerkowy około 0,048 L/kg mc./godzinę. W ciągu pierwszych 24 godzin około 80% podanej dawki wydalone jest z moczem na drodze filtracji kłębuszkowej. Zaburzenia czynności nerek opóźniają wydalenie 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 wankomycyny w osoczu.

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

Wankomycyna nie jest eliminowana w znaczącym stopniu przez hemodializę ani dializę otrzewnową, jednak istnieją doniesienia na temat 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 dawce 2 g/dobę).

Liniowość/nieliniowość

Stężenie 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.

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).

W kontrolowanym badaniu klinicznym oceniano potencjalne ototoksyczne i nefrotoksyczne działanie chlorowodoru wankomycyny na niemowlęta, gdy zwiększone dawki leku podawano dożylnie kobietom w ciąży z powodu ciężkich zakażeń gronkowcowych. We krwi pępowinowej znaleziono chlorowodorek wankomycyny. Nie odnotowano utraty słuchu odbiorczego ani nefrotoksyczności przypisywanej wankomycynie. Jedno niemowlę, którego matka otrzymywała wankomycynę w trzecim trymestrze ciąży, doświadczyło przewodzeniowego ubytku słuchu, którego nie można przypisać wankomycynie. Ponieważ wankomycyna była podawana tylko w drugim i trzecim trymestrze, nie wiadomo, czy powoduje uszkodzenie płodu.

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 subpopulacjach 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 w terminie. 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

Nie przeprowadzono długookresowych badań na zwierzętach oceniających właściwości rakotwórcze, ale w standardowych badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono właściwości mutagennych wankomycyny. Przeprowadzono badania teratologiczne, w których podawano szczurom dawkę 5-krotnie większą i królikom dawkę 3-krotnie większą niż dawka stosowana u ludzi i nie wykazały one żadnych dowodów na szkodliwość dla płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwory wankomycyny mają niskie pH i może to powodować nietrwałość chemiczną lub fizyczną w przypadku zmieszania go z innymi substancjami. Należy unikać mieszania wankomycyny z roztworami alkalicznymi.

Po zmieszaniu roztworów wankomycyny z antybiotykami beta-laktamowymi stwierdzano niezgodność fizyczną. Prawdopodobieństwo wytrącania się cząstek stałych rośnie wraz ze wzrostem stężenia wankomycyny. Przed podaniem tych antybiotyków zaleca się odpowiednie przepłukanie linii dożylnych. Zaleca się ponadto rozcieńczanie roztworów wankomycyny do stężeń wynoszących 5 mg/mL lub mniej.

Chociaż wankomycyna nie jest zarejestrowana do stosowania w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego, po podaniu wankomycyny i ceftazydymu we wstrzyknięciu do ciała szklistego za pomocą oddzielnych strzykawek i igieł w ramach leczenia zapalenia wnętrza gałki ocznej stwierdzano wytrącanie się cząstek stałych. Wytrącone cząstki stałe w ciele szklistym uległy całkowitemu, lecz powolnemu rozpuszczeniu w okresie 2 miesięcy. W tym czasie odnotowano też poprawę ostrości wzroku.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi roztworami do infuzji, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Proszek:

3 lata

Przygotowany roztwór:

Roztwór po rekonstytucji w wodzie do wstrzykiwań zachowuje stabilność przez 24 godziny

w temperaturze 2°C – 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia sporządzony roztwór należy zużyć natychmiast.

Roztwór po rozcieńczeniu:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową:

- przez okres 8 godzin w temperaturze 25°C, po rekonstytucji i dalszym rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) lub roztworem glukozy 50 mg/mL (5%);
- przez okres 4 dni w temperaturze 2°C – 8°C, po rekonstytucji i dalszym rozcieńczeniu płynem Ringera z dodatkiem mleczanu płynem Ringera z dodatkiem octanu;
- przez okres 14 dni w temperaturze 2°C – 8°C, po rekonstytucji i dalszym rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) lub roztworem glukozy (5%).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek zapakowany do sprzedaży

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie Vancomycin AptaPharma, 500 mg:

Fiolka o pojemności 10 mL z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej typu I, z białym aluminiowo-polipropylenowym wieczkiem, z samoprzylepną etykietą identyfikacyjną.

Opakowanie bezpośrednie Vancomycin AptaPharma, 1000 mg:

Fiolka o pojemności 20 mL z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej typu I, z niebieskim aluminiowo-polipropylenowym wieczkiem, z samoprzylepną etykietą identyfikacyjną.

Opakowanie zewnętrzne: tekturowe pudełko zawierające 1 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane pozostałości należy usunąć.

Przed użyciem proszek musi zostać zrekonstruowany, a powstały w wyniku tego koncentrat musi zostać rozcieńczony.

Przygotowanie zrekonstruowanego roztworu

Vancomycin AptaPharma, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Proszek rozpuścić w 10 mL sterylnej wody do wstrzykiwań.

Vancomycin AptaPharma, 1000 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Proszek rozpuścić w 20 mL sterylnej wody do wstrzykiwań.

1 mL zrekonstruowanego roztworu zawiera 50 mg wankomycyny.

Wygląd zrekonstruowanego roztworu

Po rekonstytucji, roztwór jest przezroczysty i bezbarwny bez widocznych cząstek stałych.
Po rekonstytucji otrzymuje się roztwór o pH pomiędzy 2,5 – 4,5.

Warunki przechowywania zrekonstruowanego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

WYMAGANE JEST DALSZE ROZCIEŃCZENIE. Należy zapoznać się z instrukcjami poniżej:

Przygotowanie gotowego rozcieńczonego roztworu do infuzji

Zalecaną metodą podania jest *infuzja przerywana*.

Vancomycin AptaPharma, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Zrekonstruowany roztwór zawierający 500 mg wankomycyny należy rozcieńczyć w co najmniej 100 mL rozcieńczalnika.

Vancomycin AptaPharma, 1000 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Zrekonstruowany roztwór zawierający 1000 mg wankomycyny należy rozcieńczyć w co najmniej 200 mL rozcieńczalnika.

Odpowiednie rozcieńczalniki to:

- 9 mg/mL (0,9%) roztwór chlorku sodu
- 50 mg/mL (5%) roztwór glukozy
- płyn Ringera z mleczanem
- płyn Ringera z octanem

Odpowiednią dawkę należy podawać w infuzji dożylną przez okres co najmniej 60 minut. W przypadku podania w krótszym czasie lub w wyższych stężeniach, oprócz zakrzepowego zapalenia żył istnieje możliwość wywołania znacznego niedociśnienia. Szybkie podanie może również wywołać zaczerwienienie i przejściową wysypkę na szyi i ramionach.

Infuzja ciągła (należy stosować tylko wtedy, gdy infuzja przerywana nie jest możliwa).

Do odpowiednio dużej objętości roztworu chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%), roztworu glukozy 50 mg/mL (5%), mleczanu Ringera lub octanu Ringera należy dodać:

- Dwie do czterech fiolek zawierających 500 mg wankomycyny (1-2 g) lub
- jedną do dwóch fiolek zawierających 1000 mg wankomycyny (1-2 g)

aby umożliwić powolne podanie požądanej dawki dobowej przez kroplówkę dożylną przez okres 24 godzin.

Zalecane są stężenia nie większe niż 5 mg/mL. U wybranych pacjentów wymagających ograniczenia podaży płynów można zastosować stężenie do 10 mg/mL (patrz punkt 4.2).

Każdą dawkę należy podawać z szybkością nie większą niż 10 mg/min.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3 „Okres ważności”. Przed podaniem roztworu po rekonstrukcji i rozcieńczeniu należy obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany barwy. Należy używać wyłącznie klarownego i bezbarwnego roztworu bez cząstek stałych.

Podanie doustne

Zawartość fiolek 500 mg do podania pozajelitowego może również być użyta do sporządzenia roztworu doustnego.

Zawartość fiolek 1 g do podania pozajelitowego może również być użyta do sporządzenia roztworu doustnego.

W czasie podawania, do roztworu można dodać zwykłe syropy smakowe w celu poprawy smaku.

Usuwanie:

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva Ulica 6
1000 Lubljana
Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vancomycin AptaPharma 500 mg	Pozwolenie nr
Vancomycin AptaPharma 1000 g	Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO