CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vancomycin Billev 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.
Biały lub prawie biały proszek.

Przygotowany roztwór ma pH około 3.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Roztwór wankomycyny podawany dożylnie wskazany jest w leczeniu ciężkich, potencjalnie zagrażających życiu, wywołanych przez wrażliwe drobnoustroje Gram-dodatnie zakażeń, których nie można leczyć lub nie reagują na leczenie innymi skutecznymi, mniej toksycznymi lekami przeciwbakteryjnymi, takimi jak penicyliny i cefalosporyny.

Stosowanie wankomycyny należy ograniczyć do tych przypadków, w których istnieją ścisłe wskazania do jej zastosowania, w celu zminimalizowania ryzyka wytworzenia lekooporności.

Stosowanie wankomycyny jest użyteczne w leczeniu następujących ciężkich zakażeń wywołanych przez wrażliwe szczepy drobnoustrojów (patrz punkt 5.1):
- zapalenia wsierdzia,
- zakażenia kości (zapalenie szpiku kostnego),
- zapalenie płuc,
- zakażenia tkanek miękkich.

Zapalenie wsierdzia wywołane przez paciorkowce, *Streptococcus viridans* lub *S. bovis* należy leczyć wankomycyną w skojarzeniu z antybiotykiem aminoglikozydowym.

Wankomycynę można stosować w okresie okołooperacyjnym w celu zapobiegania bakteryjnemu zapaleniu wsierdzia u pacjentów z wysokim ryzykiem bakteryjnego zapalenia wsierdzia, poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym (np. operacji na sercu, naczyniach), jeśli nie można podać właściwego antybiotyku beta-laktamowego.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wankomycynę w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać dożylnie. Każdą dawkę należy podawać z szybkością nie większą niż 10 mg/min lub przez co najmniej 60 minut .((zależnie od tego, co trwa dłużej

Dawkę należy dobrać indywidualnie dla każdego pacjenta, uwzględniając jego masę ciała, wiek i czynność nerek.

Poniżej podano zalecane schematy dawkowania.

Pacjenci z prawidłową czynnością nerek

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat
Zalecana dawka dobowa wynosi 2000 mg, podawana dożylnie w dawkach podzielonych po 500 mg co 6 godzin lub po 1000 mg co 12 godzin.

W bakteryjnym zapaleniu wsierdzia ogólnie akceptowany schemat leczenia obejmuje dożylne podawanie 1000 mg wankomycyny co 12 godzin przez 4 tygodnie w monoterapii albo w skojarzeniu z innymi antybiotykami (gentamycyną z ryfampicyną, gentamycyną, streptomycyną). Zapalenie wsierdzia wywołane przez enterokoki leczy się przez 6 tygodni wankomycyną w skojarzeniu z antybiotykiem aminoglikozydowym (zgodnie z krajowymi zaleceniami).

Zapobieganie bakteryjnemu zapaleniu wsierdzia w okresie okołooperacyjnym. Dorośli otrzymują dożylnie 1000 mg wankomycyny przed operacją (przed wprowadzeniem do znieczulenia) i, zależnie od czasu i rodzaju zabiegu, można podać dożylnie kolejną dawkę 1000 mg 12 godzin po operacji.

Dzieci w wieku od jednego miesiąca do 12 lat
Zalecana dawka dożylna wynosi 10 mg/kg mc. co 6 godzin lub 20 mg/kg mc. co 12 godzin.

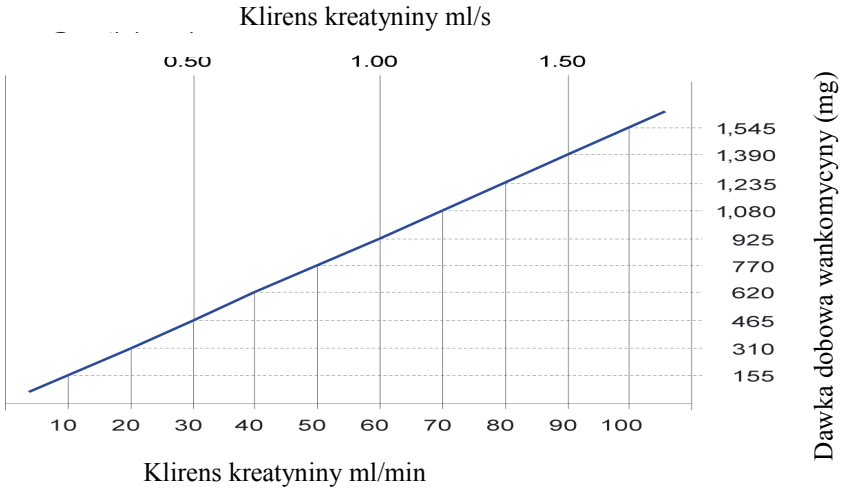
Niemowlęta i noworodki
Zalecana dawka początkowa wynosi 15 mg/kg mc., a następnie 10 mg/kg mc. co 12 godzin w pierwszym tygodniu życia i co 8 godzin u dzieci od drugiego tygodnia życia do 1 miesiąca. Zaleca się uważne kontrolowanie stężenia wankomycyny w surowicy (patrz niżej).

Pacjenci w podeszłym wieku
Może być konieczne zastosowanie mniejszych dawek podtrzymujących ze względu na związane z wiekiem pacjenta osłabienie czynności nerek.

Pacjenci otyli
Może być konieczna modyfikacja zwykle stosowanych dawek dobowych.

Pacjenci z niewydolnością wątroby
Nie ma dowodów, by konieczne było zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczna jest modyfikacja dawki, a w tym celu można skorzystać ze wskazówek w poniższym nomogramie. Zaleca się uważne kontrolowanie stężenia wankomycyny w surowicy (patrz niżej).



Nomogram dotyczący dawkowania u dorosłych z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek dawka początkowa nie może być mniejsza niż 15 mg/kg mc. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek preferuje się raczej podawanie dawki podtrzymującej między 250 mg a 1000 mg co kilka dni, niż codzienne podawanie .mniejszych dawek dobowych

Pacjentom z bezmoczem (których nerki praktycznie nie funkcjonują) należy podawać dawkę 15 mg/kg mc. aż do chwili uzyskania terapeutycznego stężenia leku w surowicy. Dawka podtrzymująca wynosi 1,9 mg/kg mc. na 24 godziny. W celu ułatwienia procedury dorosłym pacjentom ze znacznie zaburzoną czynnością nerek można podawać dawkę podtrzymującą 250 do 1000 mg co kilka dni .zamiast dawek podawanych codziennie

Dawkowanie u pacjentów poddawanych hemodializie
U pacjentów bez czynnych nerek, regularnie poddawanych hemodializie, można również zastosować następujące dawkowanie:
.dawka nasycająca 1000 mg, dawka podtrzymująca 1000 mg podawana co 7-10 dni

Jeśli podczas hemodializy stosowane są polisulfonowe błony dializacyjne (dializatory wysokoprzepływowe), okres półtrwania wankomycyny jest skrócony. U pacjentów poddawanych regularnym zabiegom hemodializy może być konieczne stosowanie dodatkowej dawki **.**podtrzymującej

Kontrolowanie stężenia wankomycyny w surowicy
Stężenie wankomycyny w surowicy należy oznaczać drugiego dnia leczenia, bezpośrednio przed podaniem następnej dawki oraz 1 godzinę po infuzji. Terapeutyczne stężenie wankomycyny we krwi, mierzone po 1 godzinie od zakończenia infuzji, powinno wynosić od 30 do 40 mg/l (maksymalnie 50 mg/l), zaś stężenie minimalne (na krótko przed podaniem następnej dawki) powinno mieć wartość od 5 do 10 mg/l.
Stężenie leku zwykle należy kontrolować dwa lub trzy razy w tygodniu.

Sposób podawania
Wankomycynę można podawać pozajelitowo jedynie w postaci powolnej infuzji dożylnej (podawanej z szybkością nie większą niż 10 mg/min przez co najmniej 60 minut) po odpowiednim rozcieńczeniu **.((**500 mg w co najmniej 100 ml lub 1000 mg w co najmniej 200 ml
U niektórych pacjentów, u których konieczne jest ograniczenie objętości podawanych płynów, można zastosować roztwór 500 mg w 50 ml lub 1000 mg w 100 ml. Jednak stosowanie bardziej stężonych roztworów zwiększa ryzyko działań niepożądanych związanych z podawaniem leku w postaci infuzji.

Informacje na temat przygotowania roztworu do infuzji, patrz punkt 6.6.

Czas trwania leczenia
Długość leczenia zależy od ciężkości zakażenia oraz od klinicznego i bakteriologicznego przebiegu choroby.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na wankomycynę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia
U pacjentów z ostrym bezmoczem lub uszkodzeniem ślimaka wankomycynę można stosować wyłącznie wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne i brak innego, bardziej bezpiecznego sposobu .leczenia

W razie wystąpienia ciężkich, ostrych reakcji nadwrażliwości (np. anafilaksji) leczenie wankomycyną trzeba natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednie standardowe postępowanie ratunkowe (np. podanie leków przeciwhistaminowych, kortykosteroidów i, w razie konieczności, oddechu .(wspomaganego

Szybkie podanie (*bolus*), np. w ciągu kilku minut, może wywołać ciężkie niedociśnienie tętnicze (w tym wstrząs i rzadko zatrzymanie czynności serca), reakcję histaminopodobną i wysypkę plamkowo-grudkową lub rumieniową (zespół „czerwonego człowieka" lub „zespół czerwonej szyi"). Wankomycynę należy podawać powoli (przez co najmniej 60 minut) w rozcieńczonym roztworze (2,5 do 5,0 g/l), z szybkością nie większą niż 10 mg/min, aby uniknąć reakcji związanych z szybkim .podaniem leku. Przerwanie infuzji z reguły powoduje natychmiastowe ustąpienie opisanych reakcji

Wankomycynę należy podawać wyłącznie dożylnie ze względu na ryzyko martwicy. Ryzyko podrażnienia żyły zostaje zminimalizowane przez podanie leku w postaci rozcieńczonej i przez .zmiany miejsca wstrzyknięcia

Podawanie wankomycyny we wstrzyknięciu dootrzewnowym podczas zabiegu ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej wiązało się z wystąpieniem zespołu chemicznego zapalenia otrzewnej.

Działanie nefrotoksyczne. Wankomycynę trzeba stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością nerek ze względu na znacznie większą możliwość rozwoju działań toksycznych w przypadku dłuższego utrzymywania się dużego stężenia leku we krwi. Podczas leczenia tych pacjentów oraz osób otrzymujących jednocześnie inne leki o działaniu nefrotoksycznym (np. antybiotyki aminoglikozydowe) konieczne jest wielokrotne badanie czynności nerek i przestrzeganie odpowiednich schematów dawkowania w celu zminimalizowania ryzyka toksycznego działania na nerki (patrz punkt 4.2).

Działanie ototoksyczne. Działanie toksyczne na narząd słuchu (które może być przemijające lub trwałe, patrz punkt 4.8) opisywano u pacjentów z wcześniejszą głuchotą, otrzymujących dożylnie zbyt duże dawki leku lub otrzymujących jednocześnie inne substancje czynne o działaniu ototoksycznym, takie jak antybiotyki aminoglikozydowe. Głuchotę mogą poprzedzać szumy uszne. Doświadczenie z innymi antybiotykami sugeruje, że utrata słuchu może postępować mimo przerwania leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka ototoksycznego działania wankomycyny należy okresowo oznaczać jej stężenie we krwi i badać słuch pacjenta.

Środki ostrożności
Wankomycyna działa silnie drażniąco na tkanki i powoduje martwicę w miejscu wstrzyknięcia po podaniu domięśniowym. U wielu pacjentów otrzymujących lek może wystąpić ból i zapalenie żył, czasami ciężkie. Częstość występowania i nasilenie zapalenia żył można zminimalizować przez powolne podawanie rozcieńczonego leku (patrz punkt 6.6) i regularną zmianę miejsca podawania leku. Częstość reakcji związanych z infuzją (niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, rumień, pokrzywka i świąd) zwiększa się podczas jednoczesnego podawania leków znieczulających. Reakcje

takie można osłabić podając wankomycynę w infuzji trwającej 60 minut, przed wprowadzeniem do znieczulenia.

Wankomycynę należy podawać ostrożnie pacjentom uczulonym na teikoplaninę, ze względu na możliwość występowania krzyżowej reakcji alergicznej.

Wankomycyna może nasilać hamujące działanie na czynność mięśnia sercowego leków stosowanych w znieczuleniu. W trakcie znieczulenia trzeba odpowiednio rozcieńczyć lek i podawać go powoli z równoczesną ścisłą kontrolą czynności serca. Należy wstrzymać się od zmiany pozycji ciała pacjenta do czasu zakończenia infuzji, aby umożliwić odpowiednie rozmieszczenie się leku w organizmie.

U pacjentów otrzymujących wankomycynę przez dłuższy czas lub jednocześnie z innymi lekami, które mogą spowodować neutropenię lub agranulocytozę, należy w regularnie kontrolować liczbę leukocytów.

U każdego pacjenta otrzymującego wankomycynę należy przeprowadzać okresowe badania krwi, moczu oraz czynności wątroby i nerek.

Przedłużone stosowanie wankomycyny może prowadzić do nadkażenia opornymi drobnoustrojami, dlatego stan pacjentów leczonych przez dłuższy czas należy regularnie kontrolować. Jeśli podczas leczenia stwierdzone zostanie nadkażenie, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Podczas stosowania niemal każdego z leków przeciwbakteryjnych, w tym wankomycyny, opisywano wystąpienie rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. Dlatego ważne jest uwzględnienie takiego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpi biegunka w następstwie podawania wankomycyny. Podawanie leków hamujących perystaltykę jelit jest przeciwwskazane.

Zaleca się regularne kontrolowanie stężenia wankomycyny we krwi, jeśli lek stosowany jest przez dłuższy czas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zmniejszoną zdolnością słyszenia oraz u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie leki o działaniu, odpowiednio, nefro- lub ototoksycznym.

Dawki produktu leczniczego należy zwiększać w oparciu o stężenie leku w surowicy. Należy regularnie kontrolować stężenie leku w surowicy i czynność nerek.
Na ogół zaleca się kontrolowanie stężenia wankomycyny w surowicy 2-3 razy w tygodniu.

Pacjenci w podeszłym wieku są szczególnie podatni na uszkodzenie słuchu i należy przeprowadzać u nich badania słuchu, jeśli przekroczyli 60 lat. Należy unikać jednoczesnego lub sekwencyjnego podawania innych substancji o działaniu neurotoksycznym.

Wankomycynę należy stosować ze szczególną ostrożnością u wcześniaków i dzieci ze względu na niedojrzałość ich nerek i możliwość zwiększenia się stężenia leku w surowicy. Dlatego stężenie wankomycyny we krwi należy uważnie kontrolować. Jednoczesne stosowanie wankomycyny i środków znieczulających u dzieci wiązało się z wystąpieniem rumienia i reakcji rzekomoanafilaktycznych. Jeśli podanie wankomycyny jest konieczne ze względu na zapobieganie zakażeniom okołooperacyjnym, zleca się podanie środka znieczulającego po zakończeniu infuzji wankomycyny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym lub ototoksycznym
Jednoczesne lub sekwencyjne podawanie wankomycyny z innymi potencjalnie neurotoksycznymi i (lub) nefrotoksycznymi substancjami czynnymi, zwłaszcza z gentamycyną, amfoterycyną B, streptomycyną, neomycyną, kanamycyną, amikacyną, tobramycyną, wiomycyną, bacytracyną, polimiksyną B, kolistyną i cisplatyną może nasilać nefrotoksyczne i (lub) ototoksyczne działanie wankomycyny, więc konieczna jest uważna obserwacja pacjenta.

Ze względu na działanie synergiczne (np. z gentamycyną) maksymalną dawkę wankomycyny należy zmniejszyć wówczas do 500 mg co 8 godzin.

Leki znieczulające
Jednoczesne stosowanie wankomycyny i leków znieczulających związane było z występowaniem rumienia, zaczerwienienia skóry, podobnego jak w reakcji na histaminę, i reakcji rzekomoanafilaktycznych. Reakcje te można zmniejszyć, jeśli wankomycynę podaje się ponad 60 minut przed wprowadzeniem do znieczulenia.

Leki zwiotczające mięśnie
Jeśli wankomycyna podawana jest w czasie lub bezpośrednio po zakończeniu operacji, działanie (blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego) stosowanych jednocześnie leków zwiotczających mięśnie (takich jak sukcynylocholina) może być nasilone i przedłużone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak wystarczającego doświadczenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania wankomycyny u kobiet w ciąży. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt nie wykazały żadnego wpływu na rozwój zarodka, płodu lub przebieg ciąży (patrz punkt 5.3).
Wankomycyna przenika przez łożysko i nie można wykluczyć ryzyka ototoksycznego i nefrotoksycznego działania na płód i noworodka. Z tego względu wankomycynę można podawać w okresie ciąży tylko w razie bezwzględnej konieczności i po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Karmienie piersią
Wankomycyna przenika do mleka kobiecego i dlatego można ją stosować w okresie karmienia piersią tylko w sytuacji, gdy nie powiodło się leczenie innymi antybiotykami. Wankomycynę należy podawać ostrożnie matkom karmiącym ze względu na możliwość reakcji niepożądanych u dziecka (zaburzenia flory bakteryjnej z biegunką, kolonizacja grzybami drożdżopodobnymi i możliwość alergizacji). Biorąc pod uwagę znaczenie leku dla karmiącej matki, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane wymienione niżej określono według konwencji MedDRA i klasyfikacji układowo-narządowej:
bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są zapalenie żyły i objawy przypominające reakcje alergiczne, spowodowane zbyt szybkim podaniem dożylnym wankomycyny.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000): trombocytopenia, neutropenia, agranulocytoza, eozynofilia.

Zaburzenia układu immunologicznego
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000): reakcje anafilaktyczne, reakcje nadwrażliwości.

Zaburzenia ucha i błędnika
Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100): przemijająca lub trwała utrata słuchu.

Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000): szumy uszne, zawroty głowy.

Zaburzenia serca
Bardzo rzadko (<1/10 000): zatrzymanie czynności serca.

Zaburzenia naczyniowe
Często (≥1/100 do <1/10): zmniejszenie ciśnienia tętniczego, zakrzepowe zapalenie żył.
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000): zapalenie naczyń krwionośnych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Często (≥1/100 do <1/10): duszność, świst krtaniowy.

Zaburzenia żołądka i jelit
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000): nudności.
Bardzo rzadko (<1/10 000): rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Często (≥1/100 do <1/10): wysypka i zapalenie błon śluzowych, świąd, pokrzywka.
Bardzo rzadko (<1/10 000): złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lella, linijna IgA dermatoza pęcherzowa.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Często (≥1/100 do <1/10): niewydolność nerek, objawiająca się głównie zwiększeniem stężenia kreatyniny lub mocznika w surowicy.
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000): śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często (≥1/100 do <1/10): zaczerwienienie górnej części ciała i twarzy, bóle i kurcze mięśni klatki piersiowej i pleców.
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000): gorączka polekowa, dreszcze.

Podczas szybkiej infuzji lub wkrótce po niej mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne. Reakcje te ustępują po przerwaniu podawania leku, zwykle w ciągu 20 minut do 2 godzin po zakończeniu podawania.

Ototoksyczność notowano przede wszystkim u pacjentów otrzymujących duże dawki lub jednocześnie leczonych innymi lekami o działaniu ototoksycznym, lub z wcześniej występującym osłabieniem czynności nerek lub słuchu.

4.9 Przedawkowanie

Opisano działanie toksyczne spowodowane przedawkowaniem. Dożylne podanie wankomycyny w dawce 500 mg spowodowało u 2-letniego dziecka śmiertelne zatrucie. U dorosłego podanie dawki całkowitej 56 g w ciągu 10 dni spowodowało niewydolność nerek. W szczególnych warunkach dużego ryzyka (np. w ciężkich zaburzeniach czynności nerek) wankomycyna może osiągnąć duże stężenie w surowicy i może działać oto- i nefrotoksycznie.

Postępowanie w przypadku przedawkowania
- Nie jest znana specyficzna odtrutka.
- Konieczne jest zastosowanie leczenia objawowego podtrzymującego czynność nerek.
- Wankomycyna w niewielkim stopniu jest usuwana z krwi metodą hemodializy lub dializy otrzewnowej. W celu zmniejszenia stężenia wankomycyny w surowicy stosuje się hemofiltrację lub hemoperfuzję z użyciem żywic polisulfonowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Właściwości ogólne

Klasyfikacja ATC
Grupa farmakoterapeutyczna: glikopeptydy przeciwbakteryjne.
Kod ATC: J01XA01

Sposób działania
Wankomycyna jest antybiotykiem glikopeptydowym. Działa bakteriobójczo na namnażające się drobnoustroje przez hamowanie biosyntezy ściany komórkowej. Ponadto zaburza przepuszczalność błony komórkowej bakterii i syntezę RNA.

Mechanizm oporności
Nabyta odporność na antybiotyki glikopeptydowe polega na nabyciu przez bakterie różnych kompleksów genu *van*. Geny *van* rzadko stwierdza się u szczepów *Staphylococcus aureus*, u których zmiany struktury ściany komórkowej powodują „pośrednią" wrażliwość, najczęściej heterogenną. Drobnoustroje oporne na wankomycynę nie wykazują krzyżowej oporności na inne antybiotyki, ale wykazują oporność krzyżową na inne antybiotyki glikopeptydowe, takie jak teikoplanina. Podczas leczenia rzadko dochodzi do powstania wtórnej oporności.
W niektórych krajach obserwuje się narastającą liczbę przypadków oporności, zwłaszcza wśród enterokoków; szczególnie alarmująca jest oporność na wiele antybiotyków szczepów *Enterococcus faecium*.

Synergizm
Wankomycyna podczas skojarzonego stosowabia z antybiotykami aminoglikozydowymi wyjkazuje synergiczne działanie na wiele szczepów gronkowca złocistego, paciorkowców grupy D nienależących do rodzaju *Enterococcus,* enterokoków i paciorkowców z grupy *Viridans*. Wankomycyna w skojarzeniu z cefalosporynami działa synergicznie na niektóre szczepy *Staphylococcus epidermidis* oporne na oksacylinę, zaś wankomycyna w skojarzeniu z ryfampicyną działa synergicznie na *Staphylococcus epidermidis* i częściowo synergicznie na niektóre szczepy gronkowca złocistego. Wankomycyna w skojarzeniu z cefalosporynami może również wykazywać działanie antagonistyczne na niektóre szczepy *Staphylococcus epidermidis*, a w skojarzeniu z ryfampicyną - na niektóre szczepy gronkowca złocistego; przydatne jest sprawdzenie synergizmu przed podaniem leków.
Należy pobrać próbkę kultur bakteryjnych, w celu wyizolowania i zidentyfikowania drobnoustroju wywołującego zakażenie oraz określenia jego wrażliwości na wankomycynę.

Wartości graniczne

Graniczne wartości minimalnych stężeń hamujących (MIC) wg EUCAST (Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości) dla gronkowców i paciorkowców: wrażliwe ≤2 mg/l i oporne >2 mg/l; dla enterokoków: wrażliwe ≤4 mg/l i oporne >4 mg/l; nie związane z gatunkiem bakterii: wrażliwe ≤2 mg/l i oporne >4 mg/l.

Wrażliwość
Rozpowszechnienie oporności może się różnić dla danego gatunku drobnoustroju w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Pożądane są dane lokalne na temat oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Wankomycyna ma wąskie spektrum działania.

Gatunki zwykle wrażliwe
Staphylococcus spp. *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus spp*. *Corynebacterium spp*. *Enterococcus spp.*
Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
Enterococcus faecium
Organizmy z opornością wrodzoną
Bakterie Gram-ujemne, *Mycobacterium spp.*, grzyby

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- **Dystrybucja**. Po podaniu dożylnym wankomycyna jest rozmieszczana prawie we wszystkich tkankach i przenika do opłucnej, osierdzia, płynu puchlinowego i płynu maziowego, a także do mięśnia sercowego i zastawek serca. Osiąga tam stężenia porównywalne do występujących w osoczu. Dane dotyczące stężenia wankomycyny w kościach (w warstwie zbitej i gąbczastej) znacznie się różnią. Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 0,43 l/kg (do 0,9 l/kg). Wankomycyna przenika przez barierę krew-mózg w niewielkim stopniu, jeśli nie występuje stan zapalny opon mózgowych. Wankomycyna wiąże się z białkami osocza w co najmniej 30-55%.
- **Eliminacja**. Wankomycyna jest metabolizowana tylko w niewielkim zakresie. Po podaniu pozajelitowym wankomycyna jest wydzielana przez nerki w procesie przesączania kłębuszkowaego, prawie całkowicie w postaci substancji mikrobiologicznie czynnej (około 75-90% w ciągu 24 godzin). Wydzielanie z żółcią jest nieznaczne (mniej niż 5% dawki).

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek okres półtrwania w surowicy wynosi około 4-6 (5-11) godzin, u dzieci od 2,2 do 3 godzin. U osób z zaburzoną czynnością nerek okres półtrwania wankomycyny może być znacząco wydłużony (do 7,5 doby). Ze względu na ototoksyczne działanie wankomycyny wskazana jest w tych przypadkach kontrola stężenia leku w osoczu podczas całego okresu leczenia.

Średnie stężenie w osoczu wankomycyny podanej w dawce 1000 mg w trwającej 60 minut infuzji dożylnej wynosiło około 63 mg/l pod koniec infuzji, około 23 mg/l po 2 godzinach i około 8 mg/l po 11 godzinach.

Klirens wankomycyny z osocza odpowiada w przybliżeniu szybkości przesączania kłębuszkowego.

U pacjentów w podeszłym wieku całkowity i nerkowy klirens wankomycyny może być zmniejszony.

Z badań u pacjentów bez nerek wynika, że klirens metaboliczny wydaje się być bardzo mały. Dotychczas nie stwierdzono metabolitów wankomycyny u ludzi.

Jeżeli wankomycyna podawana jest dootrzewnowo podczas dializy otrzewnowej, około 60% leku osiąga krążenie ogólne w ciągu 6 godzin. Po podaniu dootrzewnowym 30 mg/kg mc., uzyskuje się stężenie w surowicy około 10 mg/l.

Po podaniu doustnym wankomycyna, jako substancja o dużej polarności, prawie nie jest wchłaniana. Po podaniu doustnym pojawia się ona w postaci czynnej w kale, dlatego jest odpowiednim lekiem do stosowania w rzekomobłoniastym zapaleniu okrężnicy i gronkowcowym zapaleniu jelit.

Wankomycyna łatwo przenika przez łożysko i do krwi pępowinowej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Ograniczone dane nie wykazują mutagennego działania wankomycyny, a długotrwałe badania na zwierzętach dotyczące działania rakotwórczego nie są dostępne. W badaniach teratogenności, w których szczurom i królikom podawano dawki odpowiadające w przybliżeniu dawkom stosowanym u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała (mg/m^2 pc.), nie obserwowano bezpośredniego lub pośredniego działania teratogennego.
Badania na zwierzętach dotyczące stosowania wankomycyny w okresie około- i pourodzeniowym i dotyczące wpływu na płodność nie są dostępne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwory wankomycyny mają małe pH. Może to powodować brak stabilności chemicznej lub fizycznej po zmieszaniu z innymi substancjami. Dlatego każdy roztwór do podawania pozajelitowego należy przed użyciem obejrzeć w celu stwierdzenia, czy nie wytrąca się osad lub nie nastąpiła zmiana zabarwienia.
Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Leczenie skojarzone
Podczas skojarzonego leczenia wankomycyną i innymi antybiotykami lub chemioterapeutykami, leki należy podawać oddzielnie.

Wykazano niezgodność fizyczną mieszanin roztworów wankomycyny i antybiotyków beta-laktamowych. Prawdopodobieństwo wytrącania się osadu zwiększa się ze wzrostem stężenia wankomycyny. Między podaniem tych antybiotyków zaleca się odpowiednie przepłukanie linii do podawania dożylnego. Zaleca się również rozcieńczenie roztworów wankomycyny do stężenia 5 mg/ml lub mniejszego.

6.3 Okres ważności

Proszek
3 lata

Przygotowany roztwór
Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 24 godziny w temperaturze 25ºC oraz przez 96 godzin w temperaturze od 2ºC do 8ºC.

Roztwór po rozcieńczeniu
Roztwory do infuzji rozcieńczone do 5 mg/ml 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań lub 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań zachowują trwałość chemiczną i fizyczną przez 48 godzin w lodówce (2ºC-8ºC) lub przez 24 godziny w temperaturze 25ºC.
Roztwory do infuzji rozcieńczone do 5 mg/ml 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań z 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań zachowują trwałość chemiczną i fizyczną przez 48 godzin w lodówce (2ºC-8ºC) lub przez 24 godziny w temperaturze 25ºC.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej produkt należy zużyć natychmiast, chyba że sporządzenie roztworu i jego rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Jeśli roztwór nie jest zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania .odpowiedzialność ponosi użytkownik

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek
Przechowywać w temperaturze poniżej 25ºC.

Warunki przechowywania przygotowanego i rozcieńczonego roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylowej oraz z Aluminium/PP wieczkiem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 1, 5, 10 i 100 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się na rynku.

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

Przed podaniem produkt leczniczy należy rozpuścić, a powstały koncentrat rozcieńczyć.

Przygotowanie roztworu do infuzji
Produkt leczniczy Vancomycin Billev, 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, należy rozpuścić w 20 ml wody do wstrzykiwań.
Jeden ml otrzymanego roztworu zawiera 50 mg wankomycyny.

Wygląd przygotowanego roztworu
Przygotowany roztwór jest przejrzysty i bezbarwny do lekko żółtawobrązowego, nie zawiera widocznych cząstek.

Warunki przechowywania przygotowanego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

Przygotowanie rozcieńczonego roztworu do infuzji
Przygotowany w opisany wyżej sposób roztwór, zwierający wankomycynę w stężeniu 50 mg/ml, należy dalej rozcieńczyć.
Odpowiednimi rozcieńczalnikami są:
5% roztwór glukozy do wstrzykiwań lub
0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub
5% roztwór glukozy z 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.

Infuzja przerywana
Przygotowany roztwór zawierający 1000 mg wankomycyny (50 mg/ml) należy następnie rozcieńczyć przez dodanie co najmniej 200 ml rozcieńczalnika (do 5 mg/ml).
Stężenie wankomycyny w roztworze do infuzji nie powinno przekraczać 5 mg/ml.
Lek w żądanej dawce należy podawać powoli dożylnie, z szybkością nie większą niż 10 mg/minutę, przez co najmniej 60 minut lub nawet dłużej.

Infuzja ciągła
Infuzję ciągłą należy stosować jedynie wtedy, gdy nie jest możliwe podawanie leku w infuzji przerywanej. Należy rozcieńczyć 1000 mg do 2000 mg rozpuszczonej wankomycyny w wystarczającej ilości wymienionego wyżej odpowiedniego rozcieńczalnika i podawać w infuzji tak, aby pacjent otrzymał przepisaną dawkę dobową w ciągu 24 godzin.

Wygląd rozcieńczonego roztworu
Roztwór po rozcieńczeniu jest przejrzysty i bezbarwny, bez widocznych cząstek.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

Przed podaniem należy obejrzeć, czy przygotowany i rozcieńczony roztwór nie zawiera osadu i czy nie zmienił barwy. Do użycia nadaje się tylko przejrzysty i bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek.

Usuwanie niewykorzystanego leku
Fiolki przeznaczony są do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Billev Pharma aps Fuglebakgaard Elmegardsvej 1A
Torslev
DK-3630 Jagerspris, Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17021

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

22.06.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO