CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vancomycin PharmaSwiss, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka o pojemności 10 ml: zawiera 500 mg wankomycyny (*Vancomycinum*) w postaci chlorowodorku wankomycyny (512,57 mg).

1 ml sporządzonego roztworu zawiera 50 mg wankomycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.
Jednorodny proszek barwy od białej do jasnobrązowej.

pH sporządzonego roztworu wynosi 2,5 do 4,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vancomycin PharmaSwiss, podawany dożylnie, wskazany jest w leczeniu ciężkich, mogących zagrażać życiu, wywołanych przez wrażliwe drobnoustroje Gram-dodatnie zakażeń, których nie można leczyć lub które 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):
- zapalenie 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, poddawanym dużym zabiegom chirurgicznym (np. operacji na sercu, naczyniach), jeśli nie można podać właściwego antybiotyku z grupy beta-laktamów.

Vancomycin PharmaSwiss można również podawać doustnie w leczeniu:
- ciężkich przypadków rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, związanego z antybiotykoterapią, zazwyczaj wywoływanego przez *Clostridium difficile*.

UWAGA. Wankomycyna podawana dożylnie nie jest skuteczna w leczeniu rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy.

Należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie dożylne
Wankomycynę w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji można podawać dożylnie. Każdą dawkę należy podawać z prędkością nie przekraczającą 10 mg/min lub przez okres co najmniej 60 minut (należy wybrać dłuższy czas podania leku).
Dawkę należy ustalić indywidualnie w zależności od masy ciała, wieku i czynności nerek pacjenta.

Poniżej podano zalecane schematy dawkowania.

<u>Pacjenci z prawidłową czynnością nerek</u>

Pacjenci dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat
Zalecana dawka dożylna wynosi 2000 mg na dobę, podawana w dawkach po 500 mg co 6 godzin lub po 1000 mg co 12 godzin. Całkowity czas podawania leku zależy od rodzaju i ciężkości zakażenia oraz reakcji pacjenta na leczenie.

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 zakażeniom 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 40 do 60 mg/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych podawanych co 6 do 8 godzin.

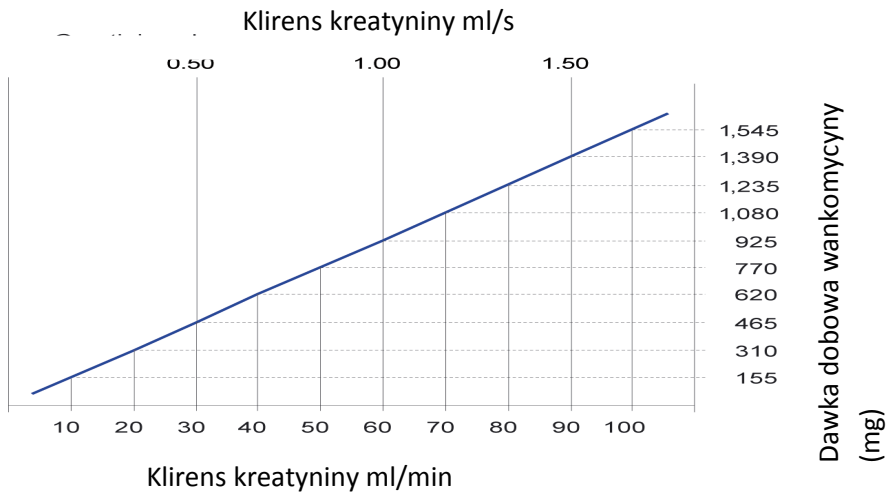
Niemowlęta i noworodki
Zalecana dawka początkowa wynosi 15 mg/kg mc., a następnie 10 mg/kg mc. co 12 godzin w pierwszym tygodniu życia i co 8 godzin u dzieci od drugiego tygodnia życia do 1 miesiąca. Zaleca się uważne kontrolowanie stężenia wankomycyny w surowicy (patrz niżej).

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 zaburzeniami czynności wątroby
Brak dowodów potwierdzających konieczność zmniejszenia 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 (jeśli 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

<u>Dawkowanie u pacjentów poddawanych hemodializie</u>
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

<u>Kontrolowanie stężenia wankomycyny w surowicy</u>
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 (równowartość 20 i 26,9 mmol/l) (maksymalnie 50 mg/l - równowartość 33,6 mmol/l), zaś stężenie minimalne (na krótko przed podaniem następnej dawki) powinno mieć wynosić od 5 do 10 mg/l.
Stężenia leku zwykle należy kontrolować dwa lub trzy razy w tygodniu.

Podawanie doustne
W rzekomobłoniastym zapaleniu okrężnicy, będącym jedynym wskazaniem do doustnego podawania wankomycyny, zazwyczaj stosowana dawka wynosi 125 mg, (2,5 ml) co 6 godzin przez 7 do 10 dni. Całkowita dawka dobowa nie powinna przekraczać 2000 mg.
W leczeniu rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy u dzieci, zazwyczaj stosowana dawka wynosi 40 mg/kg mc. w trzech lub dawkach podzielonych, podawana przez 7 do 10 dni. Całkowita dawka dobowa nie powinna przekraczać 2 g.

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.

Doustną dawkę wankomycyny można rozcieńczyć w 30 ml wody i podać pacjentowi do wypicia lub podać przez zgłębnik żołądkowy.

Informacje dotyczące przygotowania roztworu, 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. Z doświadczenia podczas stosowania innych antybiotyków wynika, 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 na podstawie stężenia 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 lekami 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 poda 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 Ciąża i laktacja

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.
W badaniu noworodków urodzonych przez kobiety przyjmujące lek podczas ciąży, nie notowano żadnych przypadków głuchoty czuciowo-nerwowej ani nefrotoksyczności. U jednego dziecka, którego matka otrzymywała wankomycynę w trzecim trymestrze ciąży, wystąpiła przewodzeniowa utrata słuchu, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego ze stosowaniem leku.

Laktacja
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. Wankomycyna przenika do mleka kobiecego, dlatego nie jest zalecana do stosowania u kobiet karmiących.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Wankomycyna nie wpływa lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.
Wymienione niżej działania niepożądane określono według konwencji MedDRA i klasyfikacji układów i narządów:
bardzo często (≥ 1/10)
często (≥ 1/100 to < 1/10)
niezbyt często (≥ 1/1000 to < 1/100)
rzadko (≥ 1/10 000 to < 1/1000)
bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (niemożliwa do oszacowania na podstawie dostępnych danych)

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zapalenie żył i reakcje rzekomoanafilaktyczne związane ze zbyt szybkim dożylnym podaniem 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 Lyella, 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 lub wkrótce po zakończeniu szybkiej infuzji leku mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne. Reakcje te zmniejszały się po przerwaniu infuzji, na ogół w ciągu od 20 minut do 2 godzin po zakończeniu.

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 leczenie objawowe i podtrzymywanie czynności 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
Grupa farmakoterapeutyczna: 1.1.11. – przeciwzakaźne produkty lecznicze – inne leki przeciwbakteryjne
Kod ATC: J01XA01 – przeciwzakaźne produkty lecznicze do stosowania ogólnego – leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego – inne leki przeciwbakteryjne – glikopeptydy przeciwbakteryjne

Mechanizm 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.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)
Stopień bakteriobójczego działania wankomycyny zależy od stosunku pola pod krzywą (AUC) do minimalnego stężenia hamującego wzrost drobnoustroju (MIC).

Mechanizm(-y) 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 stosowania z antybiotykami aminoglikozydowymi wykazuje 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.

Stężenia 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; niezwiązane z gatunkiem bakterii: wrażliwe ≤2 mg/l i oporne >4 mg/l.

Wrażliwość
Występowanie oporności nabytej może różnić się w zależności od rejonu geograficznego oraz zmieniać się w czasie dla poszczególnych szczepów; przydatne jest gromadzenie lokalnych danych na temat występowania oporności, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby, należy zasięgnąć porady specjalisty, jeżeli lokalne rozpowszechnienie oporności kwestionuje przydatność leku, co najmniej w pewnych rodzajach zakażeń.

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* *Clostridium difficile* **Drobnoustroje z opornością wrodzoną** Bakterie gram-ujemne, mikobakterie, 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%.

Wydalanie. Wankomycyna jest metabolizowana tylko w niewielkim zakresie. Po podaniu pozajelitowym wankomycyna jest wydzielana przez nerki w procesie przesączania kłębuszkowego, 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

Nie przeprowadzono żadnych badań nad wpływem leku na reprodukcję zwierząt, dlatego nie wiadomo czy wankomycyna może wpływać na reprodukcję. Konwencjonalne badanie teratologiczne przeprowadzone na samicach szczura wykazało brak działania teratogennego; podobne obserwacje

poczyniono w identycznym badaniu na samicach królika. U tych gatunków zwierząt docelowym narządem działań toksycznych były nerki.

Wankomycynę badano w serii standardowych testów *in vitro* i *in vivo,* aby określić możliwe działanie mutagenne, ze sprawdzeniem niespecyficznego uszkodzenia DNA, sporadycznie występujących mutacji, uszkodzenia i utraty chromosomów.
Nie wykazano genotoksycznego działania leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Nie dotyczy.

6.2 Niezgodności

Roztwór wankomycyny ma małe pH, co może być przyczyną niestabilności fizycznej lub chemicznej po zmieszaniu z innymi związkami. Należy unikać mieszania preparatu z roztworem alkalicznym.

Wankomycyna wykazuje niezgodność chemiczną z fosforanem deksametazonu, solą sodową heparyny, solą sodową metycyliny, solą sodową fenobarbitalu i wodorowęglanem sodu.

6.3 Okres ważności

Proszek
3 lata

Sporządzony roztwór
Udowodniono stabilność chemiczną i fizyczną roztworu otrzymanego po rozpuszczeniu (rozcieńczeniu) do 48 godzin w temperaturze pokojowej (≤25ºC) i w temperaturze 2ºC-8ºC.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć niezwłocznie po przygotowaniu.
W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania sporządzonego roztworu, którego nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2ºC-8ºC, chyba że rozcieńczenia dokonano z zachowaniem zasad aseptyki w kontrolowanych, walidowanych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25ºC.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Rozcieńczenie i stabilność produktu, patrz punkt 6.6.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania bezpośrednie: fiolki o pojemności 10 lub 20 ml, z bezbarwnego szkła (typu I), z korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*.

Opakowania zewnętrzne: pudełka tekturowe.

Wielkości opakowań: 1 i 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt należy rozpuścić, a następnie otrzymany koncentrat należy rozcieńczyć przed użyciem.

Sporządzanie koncentratu
Rozpuścić Vancomycin PharmaSwiss, 500 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji w 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

1 ml roztworu otrzymanego koncentratu zawiera 50 mg wankomycyny.

Wygląd koncentratu
Koncentrat otrzymany po rozpuszczeniu proszku jest przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtawobrązowego i nie zawiera widocznych cząstek.

Warunki przechowywania roztworu – patrz punkt 6.3.

Sporządzanie końcowego, rozcieńczonego roztworu do infuzji
Koncentrat wankomycyny o stężeniu 50 mg/ml należy następnie rozcieńczyć.

Odpowiednie rozcieńczalniki:
5% roztwór glukozy do wstrzykiwań
0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań

Infuzja przerywana
Koncentrat zawierający 500 mg wankomycyny (50 mg/ml) należy rozcieńczyć w co najmniej 100 ml rozcieńczalnika (do 5 mg/ml).
Stężenie wankomycyny w roztworze do infuzji nie powinno być większe niż 5 mg/ml.
Zalecaną dawkę należy podawać powoli, drogą dożylną, z prędkością nie większą niż 10 mg/minutę, przez co najmniej 60 minut lub nawet dłużej.

Infuzja ciągła
Infuzję ciągłą należy stosować wyłącznie, jeśli podawanie infuzji przerywanej nie jest możliwe.
Koncentrat zawierający 1000 mg do 2000 mg wankomycyny należy rozcieńczyć w wystarczającej objętości odpowiedniego rozcieńczalnika i podawać w postaci infuzji, tak, by pacjent otrzymał przepisaną dawkę dobową w ciągu 24 godzin.

Podawanie doustne
Roztwór zawierający 500 mg lub 1000 mg wankomycyny można rozcieńczyć w 30 ml wody i podawać pacjentowi do wypicia lub podawać przez zgłębnik żołądkowy.

Wygląd rozcieńczonego roztworu
Po rozcieńczeniu roztwór jest przeźroczysty i nie zawiera cząstek.

Warunki przechowywania rozcieńczonego roztworu – patrz pkt. 6.3.
Przed podaniem, należy sprawdzić wizualnie kolor i obecność cząstek w rozcieńczonym roztworze.
Należy używać tylko klarowne, bezbarwne i pozbawione cząstek roztwory.

Usuwanie
Fiolki są tylko do jednorazowego użycia. Niewykorzystany produkt należy usunąć.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7
Republika Czeska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17849

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

18.02.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.02.2011 r.