

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Acviscin, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg wankomycyny (525 000 j.m.), w postaci wankomycyny chlorowodorku (521,571 mg).

Po rozpuszczeniu proszku w 10 ml wody do wstrzykiwań, otrzymany koncentrat roztworu do infuzji zawiera 50 mg/ml wankomycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Proszek barwy białej lub białawej.

Po rozpuszczeniu proszku pH koncentratu wynosi 2,5–4,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wankomycyna do stosowania dożylnego wskazana jest w leczeniu następujących, wywołanych przez bakterie Gram-dodatnie wrażliwe na wankomycynę ciężkich zakażeń, których nie można leczyć innymi antybiotykami lub których leczenie nie powiodło się, lub wywołujące je bakterie są oporne na inne antybiotyki, takie jak penicyliny i cefalosporyny:

- zapalenie wsierdza,
- zakażenia kości (zapalenie kości i szpiku),
- zapalenie płuc,
- zakażenia tkanek miękkich.

Zapalenie wsierdza wywołane przez paciorkowce jelitowe, *Streptococcus viridans* lub *S. bovis* należy leczyć wankomycyną w skojarzeniu z aminoglikozydem.

Wankomycynę można stosować w zapobieganiu okołoperacyjnemu bakteryjnemu zapaleniu wsierdza u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia bakteryjnego zapalenia wsierdza, gdy poddawani są oni rozległym operacjom (np. operacjom kardiologicznym i naczyniowym) i nie mogą otrzymywać odpowiednich przeciwbakteryjnych leków beta-laktamowych.

Podjęwszy decyzję o leczeniu wankomycyną, należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę i czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od rodzaju i ciężkości schorzenia podstawowego oraz takich czynników, jak wiek pacjenta i czynność nerek.

W celu ułatwienia dostosowania dawkowania można dokonywać pomiaru stężenia wankomycyny.

Pomiar stężenia leku w surowicy

Po wielokrotnym dożylnym podaniu dawek leku, maksymalne stężenie w surowicy krwi, mierzone po dwóch godzinach od zakończenia infuzji, wynosi 18-26 mg/l. Najmniejsze stężenie mierzone bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki powinno wynosić 5-10 mg/l. Ototoksyczność jest związana ze stężeniem leku w surowicy wynoszącym 80-100 mg/l, ale rzadko się ją obserwuje, kiedy stężenie leku w surowicy krwi utrzymuje się na poziomie 30 mg/l lub poniżej.

Pacjenci z prawidłową czynnością nerek

Pacjenci dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat

Zalecana dobową dawką podawaną dożylnie wynosi 2000 mg (2 g), podawane jako 500 mg co 6 godzin lub 1000 mg (1 g) co 12 godzin. Poprawa zazwyczaj następuje w ciągu 48 do 72 godzin. Całkowity czas podawania leku zależy od rodzaju i ciężkości zakażenia oraz odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie.

W leczeniu bakteryjnego zapalenia wsierdza na ogół akceptowany schemat dawkowania, to 1000 mg (1 g) wankomycyny podawanej dożylnie co 12 godzin przez 4 tygodnie w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi antybiotykami.

W zależności od czynnika chorobotwórczego konieczne może być dłuższe leczenie, trwające do 6 tygodni. Należy uwzględnić narodowe wytyczne.

Jeżeli wankomycynę podaje się w skojarzeniu z aminoglikozydami (np. gentamycyną), należy starannie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy neurotoksyczności i ototoksyczności.

W razie wystąpienia zaburzeń czynności nerek należy zmodyfikować dawkowanie (patrz punkt 4.5).

Zapobieganie okołoperacyjnemu bakteryjnemu zapaleniu wsierdza. Pacjenci dorośli otrzymują 1000 mg (1 g) wankomycyny dożylnie przed operacją (przed wprowadzeniem do znieczulenia) oraz w zależności od czasu trwania i rodzaju operacji, można podać dawkę 1000 mg (1 g) wankomycyny dożylnie 12 godzin po operacji.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku od drugiego miesiąca do 12 lat

40 mg/kg mc./dobę: dawkę należy podzielić, zazwyczaj na cztery dawki (np. 10 mg/kg mc. co 6 godzin). Każdą dawkę należy podawać przez co najmniej 60 minut.

Noworodki (donoszone)

W wieku 0-7 dni: początkowa dawka wynosi 15 mg/kg mc., następnie należy podawać 10 mg/kg mc. co 12 godzin.

W wieku 7-30 dni: początkowa dawka wynosi 15 mg/kg mc., następnie należy podawać 10 mg/kg mc. co 8 godzin.

Każdą dawkę należy podawać przez co najmniej 60 minut.

U tych pacjentów konieczne może być staranne monitorowanie stężenia wankomycyny w surowicy.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na słabszą czynność nerek konieczne może być większe niż przewidywane zmniejszenie dawki leku (patrz poniżej). Należy kontrolować czynność narządu słuchu, patrz punkt 4.4.

Ciąża

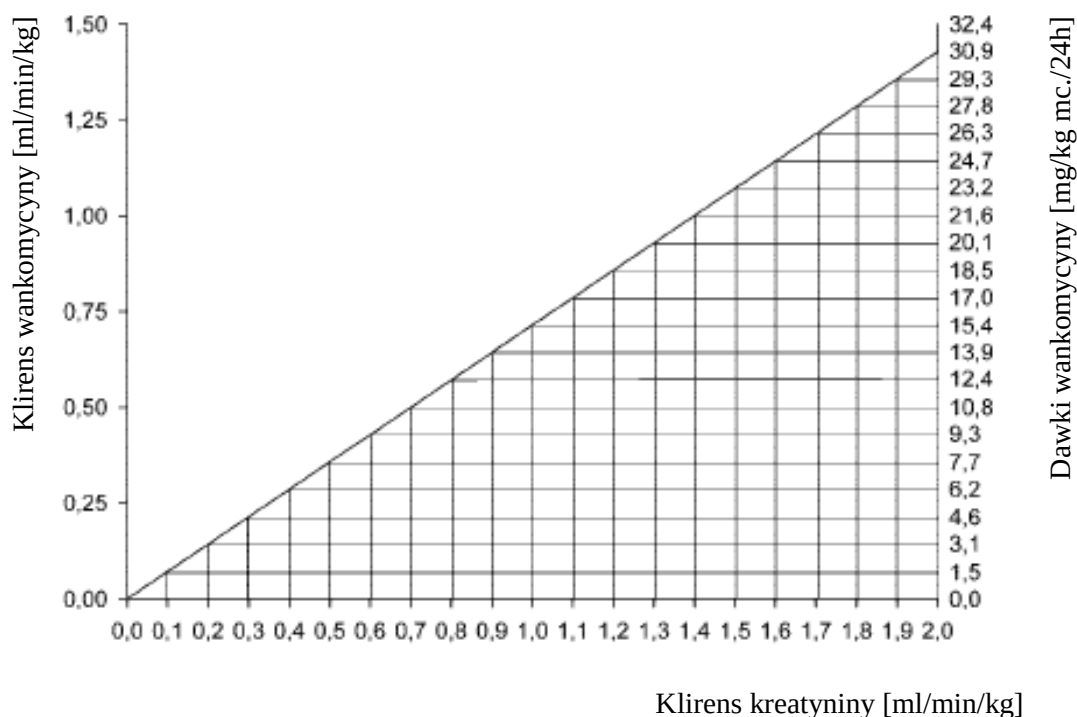
Opisywano, że w celu osiągnięcia stężenia terapeutycznego w surowicy u pacjentek w ciąży, konieczne może być zastosowanie znacząco zwiększonych dawek.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy zmodyfikować dawkę w celu uniknięcia toksycznych stężeń w surowicy. Należy regularnie kontrolować stężenia wankomycyny w surowicy krwi. U większości pacjentów z zaburzeniem czynności nerek można zastosować poniższy nomogram w celu ustalenia odpowiedniej dawki, w zależności od klirensu kreatyniny.

Początkowa dawka powinna zawsze wynosić co najmniej 15 mg/kg mc.

Poniższy nomogram nie dotyczy pacjentów dializowanych, z nieczynnymi nerkami.



Jeśli wartość klirensu kreatyniny nie jest znana, wartość klirensu kreatyniny na podstawie wieku pacjenta, płci oraz stężenia kreatyniny w osoczu można obliczyć za pomocą następującego wzoru:

Mężczyźni:
$$\frac{\text{masa ciała [kg]} \times 140 - \text{wiek [lata]}}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/100 ml]}}$$

Kobiety: $0,85 \times \text{wartość obliczona na podstawie powyższego wzoru.}$

Wartość klirensu kreatyniny należy ustalać zawsze, gdy jest to możliwe.

Pacjenci poddawani hemodializie

Należy regularnie kontrolować stężenie wankomycyny w surowicy.

U pacjentów z anurią (gdy nerki nie funkcjonują) poddawanych dializie dawka początkowa wynosi 15 mg/kg mc., a dawka podtrzymująca wynosi około 1,9 mg/kg mc./24 godziny. Ponieważ wygodne jest podawanie indywidualnych dawek podtrzymujących wynoszących 250 mg do 1 g, u pacjentów ze znaczącym zaburzeniem czynności nerek dawkę można podawać raczej co kilka dni niż codziennie. U pacjentów z anurią zaleca się stosowanie dawki 1 g co 7-10 dni.

Jeśli podczas hemodializy stosowane są membrany polisulfonowe (dializa wysokoprzepływowa), okres półtrwania wankomycyny ulega skróceniu. U pacjentów regularnie poddawanych hemodializie konieczne może być podanie dodatkowej dawki podtrzymującej.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Dane dotyczące pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby są ograniczone. Dostępne dane nie wykazują konieczności modyfikacji dawkowania u osób z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Do podawania wyłącznie w infuzji dożylniej.

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

Nie zaleca się stosowania stężeń powyżej 5 mg/ml. U pacjentów, u których konieczne jest ograniczenie podaży płynów, można zastosować roztwór o stężeniu do 10 mg/ml; stosowanie tak dużych stężeń może powodować zwiększenie ryzyka działań niepożądanych związanych z podawaniem leku w postaci infuzji. Infuzje należy podawać przez co najmniej 60 minut. U pacjentów dorosłych, u których stosuje się dawki większe niż 500 mg, zaleca się, aby szybkość infuzji nie przekraczała 10 mg/min. Jednak działania niepożądane związane z podawaniem leku w postaci infuzji mogą wystąpić niezależnie od szybkości podawania i stężenia.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Podanie leku w postaci szybkiego wstrzyknięcia (np. w ciągu kilku minut) może spowodować nadmierne obniżenie ciśnienia krwi, w tym wstrząs oraz rzadko zatrzymanie akcji serca, reakcje przypominające reakcje histaminowe oraz wysypkę grudkowo-krostkową lub rumieniową (tzw. zespół czerwonego człowieka lub zespół czerwonej szyi). Wankomycynę należy wstrzykiwać w postaci rozcieńzonego roztworu przez okres nie krótszy niż 60 minut w celu uniknięcia reakcji związanych z szybką infuzją. Po zakończeniu infuzji objawy te zazwyczaj szybko ustępują (patrz punkty 4.2 i 4.8).

W razie wystąpienia ciężkich, ostrych reakcji nadwrażliwości (np. anafilaksji), leczenie wankomycyną należy natychmiast przerwać i rozpocząć zazwyczaj stosowane postępowanie ratunkowe.

Wankomycynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których wystąpiły reakcje uczuleniowe na teikoplaninę, ponieważ odnotowano przypadki krzyżowych reakcji nadwrażliwości pomiędzy wankomycyną i teikoplaniną.

Wankomycynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z niewydolnością nerek, ponieważ możliwość wystąpienia działania toksycznego jest znacznie wyższa w przypadku długotrwałego wysokiego stężenia we krwi. Dawkę należy zmniejszyć odpowiednio do stopnia wydolności nerek. Ryzyko toksyczności wzrasta znacząco, jeśli występuje duże stężenie leku we krwi lub stosowana jest długotrwała terapia. Należy regularnie kontrolować stężenie wankomycyny we krwi oraz czynność nerek.

Ototoksyczność, która może być przemijająca lub trwała (patrz punkt 4.8), odnotowano u pacjentów z wcześniej występującą głuchotą, otrzymujących dożylnie nadmierne dawki lub leczonych jednocześnie inną substancją czynną o działaniu ototoksycznym, np. aminoglikozydem. Głuchota może być poprzedzona występowaniem szumów usznych. Doświadczenie z innymi antybiotykami sugeruje, że głuchota może postępować pomimo zakończenia leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka ototoksyczności, zalecana jest okresowa kontrola stężenia we krwi oraz okresowe badanie słuchu.

Należy unikać stosowania wankomycyny u pacjentów z wcześniejszą utratą słuchu. Jeżeli wankomycynę stosuje się u tych pacjentów, należy dostosować dawkę na podstawie okresowych badań stężenia leku we krwi. Pacjenci w podeszłym wieku są bardziej podatni na uszkodzenie słuchu.

Dzieci i młodzież

U wcześniaków i niemowląt wskazane może być potwierdzenie oczekiwanego stężenia wankomycyny w surowicy. Jednoczesne stosowanie wankomycyny i leków znieczulających wiązało się z występowaniem u dzieci rumienia i zaczerwienienia podobnego jak po podaniu histaminy (patrz punkt 4.5).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Następujące wraz z wiekiem naturalne osłabienie przesączania kłębuszkowego może prowadzić do zwiększenia stężenia wankomycyny w surowicy, jeśli dawka nie jest właściwie dostosowana (patrz punkt 4.2).

Środki ostrożności

Wankomycyna silnie podrażnia tkanki i po zastosowaniu domięśniowym wywołuje martwicę w miejscu podania. U pacjentów otrzymujących wankomycynę może wystąpić ból oraz zakrzepowe zapalenie żył, rzadko o ciężkim przebiegu. Częstość występowania i nasilenie zakrzepowego zapalenia żył można zminimalizować, podając produkt leczniczy powoli w postaci rozcieńczonego roztworu (patrz punkt 6.6) oraz regularnie zmieniając miejsce podania infuzji.

Częstość występowania reakcji związanych z infuzją (niedociśnienie, zaczerwienienie, rumień, pokrzywka i świąd) zwiększa się podczas jednoczesnego podawania leków znieczulających. Można ją zmniejszyć, podając wankomycynę w infuzji trwającej ponad 60 minut, przed wprowadzeniem znieczulenia.

Dawki należy stopniowo zwiększać na podstawie stężenia w surowicy. Należy regularnie kontrolować stężenie we krwi i przeprowadzać badania czynności nerek.

Zwykle zaleca się kontrolowanie stężenia 2-3 razy w tygodniu.

Regularne kontrolowanie stężenia wankomycyny we krwi wskazane jest podczas długotrwałego stosowania, szczególnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub osłabieniem słuchu, jak również podczas jednoczesnego stosowania substancji o działaniu odpowiednio nefrotoksycznym lub ototoksycznym.

U pacjentów z końcową niewydolnością nerek oraz pacjentów w wieku powyżej 60 lat należy okresowo wykonywać badania słuchu i oznaczać stężenie wankomycyny we krwi. U każdego pacjenta otrzymującego lek należy okresowo wykonywać badania hematologiczne, badania moczu oraz badania czynności nerek.

Znaczące klinicznie stężenie leku w osoczu notowano u niektórych pacjentów po podaniu doustnym wielokrotnych dawek wankomycyny, podczas leczenia czynnego rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy wywołanego przez *C. difficile*. Dlatego też u tych pacjentów konieczne może być monitorowanie stężenia leku w surowicy.

Długotrwałe stosowanie wankomycyny może prowadzić do nadmiernego rozrostu niewrażliwych na lek drobnoustrojów. Niezbędna jest staranna obserwacja pacjenta. Jeżeli nadkażenie występuje w trakcie leczenia, należy zastosować odpowiednie środki. U pacjentów otrzymujących dożylnie wankomycynę rzadko występowało rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy wywołane *C. difficile*. Dlatego też ważne jest, aby wziąć pod uwagę tę diagnozę u pacjentów, u których po podaniu wankomycyny występuje biegunka. Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę jelit.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki znieczulające

Jednoczesne podawanie wankomycyny i leków znieczulających wiązało się z występowaniem rumienia, zaczerwienienia skóry przypominającego zaczerwienienie po podaniu histaminy oraz reakcji rzekomoanafilaktycznych.

Występowanie reakcji w miejscu podania można zminimalizować podając wankomycynę w infuzji trwającej ponad 60 minut, przed wprowadzeniem do znieczulenia.

Inne potencjalnie nefrotoksyczne i ototoksyczne produkty lecznicze

Jednoczesne lub bezpośrednio po podaniu wankomycyny stosowanie innych leków znieczulających podawanych układowo lub miejscowo o potencjalnym działaniu neurotoksycznym lub nefrotoksycznym, takich jak gentamycyna, amfoterycyna B, streptomycyna, neomycyna, kanamycyna, amikacyna, tobramycyna, bacytracyna, polimyksyna B, kolistyna, wiomycyna lub cisplatyna, może nasilać nefrotoksyczność i (lub) ototoksyczność wankomycyny i dlatego konieczne jest staranne kontrolowanie. Modyfikacja dawki w razie stosowania z aminoglikozydem, patrz również punkt 4.2.

Leki zmniejszające napięcie mięśni

Podczas jednoczesnego stosowania wankomycyny i leków hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe występuje zwiększone ryzyko blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczającego doświadczenia dotyczącego stosowania wankomycyny w okresie ciąży u ludzi. Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję zwierząt nie wykazały żadnego wpływu na rozwój embrionu, płodu, ani na przebieg ciąży (patrz punkt 5.3).

Wankomycyna przenika jednak przez łożysko i nie można wykluczyć możliwości jej ototoksycznego i nefrotoksycznego wpływu na rozwój embrionalny i noworodkowy. Dlatego też wankomycynę należy podawać w okresie ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności oraz po starannym rozważeniu ryzyka i korzyści wynikających z leczenia.

Laktacja

Wankomycyna jest wydzielana z mlekiem ludzkim. Należy zachować ostrożność podając ją matkom karmiącym z uwagi na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt (zaburzenia flory jelitowej z biegunką, rozwój grzybów drożdżopodobnych i możliwość uczulenia).

Biorąc pod uwagę, jak ważne jest stosowanie tego leku u karmiących matek, należy rozważyć decyzję o przerwaniu karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wankomycyna wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Lista działań niepożądanych wymienionych poniżej została zdefiniowana na podstawie następującej konwencji MedDRA oraz klasyfikacji układów i narządów:

bardzo często ($\geq 1/10$);

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęstsze działania niepożądane to: zapalenie żył i reakcje pseudoalergiczne związane ze zbyt szybkim podawaniem dożylnym wankomycyny.

Działania niepożądane związane z infuzją

W trakcie szybkiej infuzji lub bezpośrednio po niej mogą wystąpić reakcje rzekomoanafilaktyczne, w tym niedociśnienie, duszność, pokrzywka lub świąd. Mogą wystąpić: zaczerwienienie skóry w obrębie górnych partii ciała (zespół czerwonego człowieka), ból i skurcze mięśni klatki piersiowej lub pleców. Reakcje słabną po zakończeniu podawania leku, na ogół w ciągu 20 minut do 2 godzin.

Wankomycynę należy podawać powoli (przez ponad 60 minut – patrz punkt 4.4).

Ototoksyczność odnotowano głównie u pacjentów otrzymujących duże dawki lub jednocześnie leczonych innymi produktami leczniczymi o działaniu ototoksycznym, lub u których wcześniej występowało osłabienie czynności nerek lub słuchu.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: trombocytopenia, neutropenia, agranulocytoza, eozynofilia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktyczne, reakcje nadwrażliwości.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbędnie często: przemijająca lub trwała utrata słuchu.

Rzadko: szumy uszne, zawroty głowy.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: zatrzymanie akcji serca.

Zaburzenia naczyniowe

Często: obniżenie ciśnienia krwi, zakrzepowe zapalenie żył.

Bardzo rzadko: zapalenie żył.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszność, świst krtaniowy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: nudności, biegunka.

Bardzo rzadko: rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy i jelit.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka i podrażnienie błon śluzowych, świąd, pokrzywka.

Bardzo rzadko: złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, linijna IgA dermatoma, pęcherzowa, zespół Lyella.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: niewydolność nerek objawiająca się głównie zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy krwi.

Rzadko: śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zapalenie żył, zaczerwienienie w obrębie górnych partii ciała i twarzy, ból i skurcze mięśni klatki piersiowej i pleców.

Rzadko: gorączka polekowa, dreszcze.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki występowania wysypki polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS, ang. drug rash with eosinophilia and systemic symptoms).

4.9 Przedawkowanie

Notowano objawy toksyczności po przedawkowaniu. Dawka 500 mg podana dożylnie dziecku w wieku 2 lat spowodowała śmiertelne zatrucie. Podanie w sumie 56 g w ciągu 10 dni osobie dorosłej prowadziło do niewydolności nerek. W niektórych sytuacjach charakteryzujących się dużym ryzykiem (np. w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek) mogą wystąpić duże stężenia leku w surowicy oraz działanie oto- i nefrotoksyczne.

Leczenie stosowane po przedawkowaniu

- Specyficzne antidotum nie jest znane.
- Wymagane jest leczenie objawowe przy jednoczesnym podtrzymywaniu czynności nerek.
- Wankomycyna jest w małym stopniu usuwana z organizmu za pomocą hemodializy lub dializy otrzewnowej. W celu zmniejszenia stężenia wankomycyny w surowicy stosowano hemofiltrację lub hemoperfuzję z zastosowaniem żywic polisulfonowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: glikopeptydy przeciwbakteryjne, kod ATC: J01X A01

Mechanizm działania

Wankomycyna jest trójcyklicznym antybiotykiem glikopeptydowym. Hamuje syntezę ściany komórkowej wrażliwych bakterii przez wiązanie z dużym powinowactwem z D-alanylo-D-alaniną, końcówką jednostki prekursora peptydu ściany komórkowej. Lek wykazuje działanie bakteriobójcze w stosunku do drobnoustrojów w fazie podziału.

Zależności farmakologiczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Uważa się, że działanie wankomycyny jest zależne od czasu, tj. działanie bakteriobójcze zależy od długości okresu, w którym stężenie leku przekracza MIC, czyli minimalne stężenie hamujące wzrost docelowych drobnoustrojów.

Mechanizm oporności

Nabyta oporność na glikopeptydy jest oparta na różnych kompleksach genowych *van* i zmianie celu z D-alanylo-D-alaniny na D-alanylo-D-mleczan lub D-alanylo-D-serynę, słabo wiążącymi się z wankomycyną z powodu braku krytycznego miejsca wiązania wodorowego. Ten rodzaj oporności jest szczególnie widoczny u *Enterococcus faecium*.

Zmniejszona wrażliwość lub oporność na wankomycynę u gronkowców nie jest dobrze zrozumiana. Konieczne są do tego pewne elementy genetyczne i wielokrotne mutacje.

Notowano oporność krzyżową z teikoplaniną.

Wrażliwość

Wankomycyna działa na bakterie Gram-dodatnie. Bakterie Gram-ujemne są odporne.

Stężenia graniczne MIC oddzielające drobnoustroje wrażliwe od opornych są następujące:

Zalecenia EUCAST (Europejskiego Komitetu Badania Wrażliwości Drobnoustrojów)

	Wrażliwe	Oporne
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤2 mg/l	>2 mg/l
Gram-dodatnie bakterie beztlenowe	≤2 mg/l	≤2 mg/l
Niezwiązane z gatunkiem *	≤2 mg/l	>4 mg/l

* Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem określono głównie na podstawie danych PK/PD i są niezależne od rozmieszczenia wartości MIC poszczególnych gatunków. Odnoszą się jedynie do gatunków, dla których nie ustalono konkretnego stężenia granicznego, ale nie odnoszą się do gatunków, w przypadku których badanie wrażliwości nie jest zalecane.

Przewaga występowania nabytej oporności poszczególnych gatunków może różnić się w zależności od położenia geograficznego oraz czasu. Niezbędne jest zapoznanie się z lokalnymi wytycznymi na temat oporności, zwłaszcza w leczeniu ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć porady eksperta, jeśli występowanie oporności na danym terenie jest tak duże, że użyteczność leku w co najmniej niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa.

Gatunki
<u>Gatunki zwykle wrażliwe</u>
Gram-dodatnie
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus koagulazo-ujemne</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Clostridium spp.</i>
<u>Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej</u>
<i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gatunki o oporności wrodzonej</u>
Bakterie Gram-ujemne
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Mycobacteria</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Rickettsia spp.</i>

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Wankomycyna występuje w rozmaitych płynach organizmu, w tym w płynie opłucnowym, osierdziowym, maziowym i puchlinowym. Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 1 g, stężenie w osoczu 1 godzinę po 1 do 2-godzinnej infuzji u dorosłych pacjentów wynosi od 15 do 30 µg/ml.

Objętość dystrybucji wynosi 0,4-1 l/kg. W literaturze opisywano, że stopień wiązania wankomycyny z białkami mieści się w przedziale od 10% do 50%. Czynniki wpływające na ogólne działanie wankomycyny obejmują jej rozmieszczenie w tkankach, masowość zakażenia oraz stopień wiązania z białkami.

Metabolizm

Wankomycyna jest metabolizowana jedynie w niewielkim stopniu. Po podaniu pozajelitowym jest prawie całkowicie wydalana przez nerki w wyniku przesączania kłębuszkowego, w postaci mikrobiologicznie czynnej (ok. 75-90% w ciągu 24 godzin). Wydalanie z żółcią jest nieznaczne (mniej niż 5% dawki).

Eliminacja

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek okres półtrwania w surowicy wynosi ok. 4-6 godzin, a u dzieci 2,2-3 godzin. U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania w surowicy może się znacznie zwiększyć (do 7,5 doby).

U pacjentów w podeszłym wieku całkowity klirens układowy i nerkowy wankomycyny może ulec zmniejszeniu z uwagi na następujące wraz z wiekiem naturalne osłabienie przesączania kłębuszkowego.

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 człowieka.

Ograniczone dane na temat działania mutagennego wykazują negatywne wyniki, długoterminowe badania na zwierzętach dotyczące wpływu wankomycyny na tworzenie się guzów są niedostępne.

W badaniach teratogenności, w których szczury i króliki otrzymywały dawki w przybliżeniu odpowiadające dawkom stosowanym u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała (mg/m^2), nie stwierdzono żadnych działań teratogennych.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwór wankomycyny ma małą wartość pH, co może prowadzić do chemicznej lub fizycznej niestabilności w przypadku mieszania go z innymi substancjami. Należy unikać mieszania z roztworami zasadowymi. Dlatego też każdy roztwór do podawania pozajelitowego należy przed zastosowaniem obejrzyć, czy nie zawiera widocznych stałych cząsteczek i przebarwień.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Okres ważności proszku w opakowaniu do sprzedaży: 2 lata.

Okres ważności sporządzonego koncentratu

Koncentrat należy rozcieńczyć natychmiast po przygotowaniu.

Okres ważności rozcieńczonego produktu

Stabilność chemiczną i fizyczną rozcieńczonego produktu wykazano przez 48 godzin zarówno w temperaturze 2-8°C jak i 25°C, po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu lub 5% roztworze glukozy.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu, chyba że rozpuszczenie i rozcieńczenie miały miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Jeżeli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem spoczywa na użytkowniku, a w trakcie przechowywania produkt należy chronić przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek zapakowany do sprzedaży

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać fiolkę w tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej i wieczkiem typu *flip-off* z aluminium.

Wielkość opakowań: 1 fiolka i 10 fiolek z 500 mg wankomycyny, w tekturowym pudełku.

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

Proszek należy rozpuścić, a uzyskany koncentrat należy natychmiast dalej rozcieńczyć przed użyciem.

Sposób przygotowywania koncentratu

Rozpuścić zawartość każdej fiolki 500 mg w 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Jeden ml sporządzonego koncentratu zawiera 50 mg wankomycyny. Wartość pH sporządzonego koncentratu wynosi 2,5 do 4,5.

Wygląd sporządzonego koncentratu

Przejrzysty, bezbarwny lub bladożółty roztwór, wolny od włókien i widocznych stałych cząsteczek. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

Przygotowanie końcowego rozcieńczonego roztworu do infuzji

Sporządzony koncentrat, zawierający 50 mg/ml wankomycyny, należy dalej rozcieńczyć w zależności od sposobu podania.

Odpowiednie rozcieńczalniki, to:

5% roztwór glukozy do wstrzykiwań,

0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań.

Infuzja przerywana

Sporządzony koncentrat, zawierający 500 mg wankomycyny (50 mg/ml), należy dalej rozcieńczyć w co najmniej 100 ml rozcieńczalnika.

Stężenie wankomycyny w roztworze do infuzji nie powinno przekraczać 5 mg/ml.

Odpowiednią dawkę należy podawać powoli w postaci infuzji dożylniej, z szybkością nie większą niż 10 mg/minutę, przez co najmniej 60 minut lub nawet dłużej.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

Roztwory uzyskane po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają widocznych stałych cząsteczek i przebarwień. Należy użyć jedynie klarowny, bezbarwny lub bladożółty roztwór niezawierający widocznych stałych cząsteczek.

Usuwanie

Fiolki służą do jednorazowego użycia. Nieużyty produkt należy wyrzucić.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

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

17077

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

04/08/2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

17/12/2012