

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

Vancomycin Hospira, 1 g, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg (co odpowiada 500 000 j.m.) wankomycyny w postaci chlorowodoru. Po odtworzeniu za pomocą 10 ml wody do wstrzykiwań, stężenie wankomycyny w otrzymanym koncentracie wynosi 50 mg/ml.

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

Po odtworzeniu za pomocą 20 ml wody do wstrzykiwań, stężenie wankomycyny w otrzymanym koncentracie wynosi 50 mg/ml.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały do jasnobrazowego krystaliczny proszek.

Wartość pH wodnego roztworu wynosi: 2,8 – 4,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Podanie dożylnie

Leczenie ciężkich zakażeń wywołanych przez drobnoustroje Gram-dodatnie wrażliwe na wankomycynę, których nie można leczyć lub które są odporne na inne antybiotyki, jak penicyliny i cefalosporyny, lub leczenie zakażenia gronkowcem opornym na inne antybiotyki.

- zapalenie wsierdza;
- posocznica;
- zakażenia kości;
- zakażenia dolnych dróg oddechowych;
- zakażenia tkanek miękkich.

W przypadku ograniczonych, ropnych zakażeń wywołanych gronkowcami, antybiotyki należy stosować dodatkowo do właściwego postępowania chirurgicznego.

W przypadku zapalenia wsierdza wywołanego przez *S.viridans* lub *S.bovis*, wankomycyna jest skuteczna w monoterapii lub w połączeniu z aminoglikozydami. Jeśli zapalenie wsierdza jest wywołane przez enterokoki (*E.foecalis*), wankomycyna jest skuteczna tylko podawana

z aminoglikozydami. Wankomycyna jest skuteczna w leczeniu zapalenia wsierdza wywołanego przez pałeczki błonicy, a w skojarzeniu z ryfampicyną i (lub) aminoglikozydami w zapaleniu wsierdza pochodzącym z protezy zastawki serca, wywołanym przez *S.epidermidis* lub maczugowcami błonicy. W celu określenia patogenu powodującego zakażenie oraz jego wrażliwości na wankomycynę, należy wykonać posiew.

Podanie doustne

Po rozcieńczeniu proszku, Vancomycin Hospira można także stosować w przypadku niektórych zakażeń jelit:

- rzekomobłoniastego zapalenia jelit spowodowanego antybiotykoterapią (np. wywołanego przez *Clostridium difficile*);
- gronkowcowego zapalenia jelit.

W przypadku tych chorób wankomycyna stosowana pozajelitowo jest nieskuteczna.

Vancomycin Hospira jest stosowana we wszystkich grupach wiekowych.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania dożylnego po odtworzeniu lub doustnego po rozcieńczeniu.

Podawanie w przerywanej infuzji (preferowany sposób infuzji)

Dawkowanie

Pacjenci z prawidłową czynnością nerek

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

Dawka podawana dożylnie wynosi zazwyczaj 500 mg co 6 godzin lub 1000 mg co 12 godzin. Jeśli podawana jest w infuzji dawka 500 mg, należy stosować się ściśle i zapewnić, że jest podawana przez minimum 1 godzinę. W celu uniknięcia działań niepożądanych, maksymalna szybkość infuzji w przypadku podawania dawki 1000 mg wynosi 10 mg/min. Czynniki takie jak wiek lub otyłość mogą spowodować konieczność dostosowania zazwyczaj stosowanej dawki do 2 g na dobę.

Dzieci w wieku od 1 miesiąca do 12 lat

U dzieci należy stosować dawkę 10 mg/kg mc. w odstępach co 6 godzin. Każdą dawkę należy podawać w infuzji trwającej co najmniej 60 minut. Dawka dobową wynosi 40 mg/kg mc.

Noworodki (bez wcześniaków) i niemowlęta

Dawka dobową może być mniejsza u noworodków i niemowląt. Zaleca się podawanie początkowej dawki 15 mg/kg mc. i dawki podtrzymującej 10 mg/kg mc. co 12 godzin w pierwszym tygodniu życia, a następnie co 8 godzin do ukończenia 1 miesiąca życia. Może być konieczne monitorowanie stężenia leku w surowicy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i pacjenci w podeszłym wieku

W tych grupach pacjentów, w celu zapobiegania wystąpieniu toksycznych stężeń w surowicy należy dostosować dawkę. U pacjentów w podeszłym wieku oraz ciężko chorych pacjentów ze zmienną czynnością nerek, zaleca się oznaczanie stężenia wankomycyny w surowicy. Jeśli możliwy jest pomiar klirensu kreatyniny, w celu dostosowania dawki można stosować się do zaleceń podanych w następującej tabeli. Dawka wankomycyny (w mg) w takich przypadkach wynosi 15 x wskaźnik filtracji kłębuszkowej (w ml/min).

Tabela dawkowania u dorosłych z zaburzeniami czynności nerek

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka wankomycyny (mg/24 godziny)
100	1545
90	1390
80	1235
70	1080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

Jednakże, dawka początkowa powinna zawsze wynosić co najmniej 15 mg/kg mc.

Danych w tabeli nie można stosować u pacjentów, u których nerki praktycznie nie funkcjonują. W celu uzyskania stężenia terapeutycznego w surowicy, u takich pacjentów należy podać początkowo dawkę 15 mg/kg mc. Dawka podtrzymująca wynosi 1,9 mg/kg mc./25 godzin. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dawka podtrzymująca wynosi 250-1000 mg i może być dla uproszczenia podawana w odstępach co kilka dni zamiast dawki dobowej.

Jeśli tylko jest znane stężenie kreatyniny w surowicy, można wyliczyć odpowiadający temu klirens kreatyniny stosując następujące równanie:

Mężczyźni:

$$\frac{\text{masa ciała pacjenta (w kg)} \times (140 - \text{wiek})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)}}$$

Kobiety:

Równanie podane powyżej $\times 0,85$

Stężenie kreatyniny w surowicy musi odpowiadać stanowi stacjonarnemu czynności nerek. U następujących grup pacjentów przybliżone wyliczone dane są zazwyczaj większe, niż klirens kreatyniny: pacjenci z postępującymi zaburzeniami czynności nerek (np. w wyniku wstrząsu, ciężkiej niewydolności serca lub skąpomocz), pacjenci z otyłością lub pacjenci z chorobami wątroby, obrzękami lub wodobrzuszem, osłabieni, źle odżywieni lub unieruchomieni.

Jeśli to możliwe, należy oznaczać bezpośrednio klirens kreatyniny.

Sposób podawania

Podanie dożylnie po odtworzeniu.

Jest bardzo ważne, aby się upewnić że Vancomycin Hospira jest podawana bezpośrednio do żyły i w odpowiednim stężeniu, powoli, z maksymalną szybkością 10 mg/min i w każdym przypadku przez co najmniej 60 minut.

Dawka jest dostosowana indywidualnie, w zależności od masy ciała, wieku i stanu czynności nerek pacjenta. W celu dostosowania dawki można oznaczać stężenia wankomycyny.

Informacje dotyczące odtworzenia i rozcieńczenia produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma wskazań do zmniejszenia dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Podanie doustne

Dawkowanie

U dorosłych z zapaleniem jelit zazwyczaj podawana dawka wynosi od 500 mg do 2 g wankomycyny na dobę w 3 lub 4 dawkach. U dzieci podaje się dawkę 40 mg/kg mc. na dobę w 3 lub 4 dawkach. Nie należy podawać dawki dobowej wankomycyny większej niż 2 g.

Czas stosowania

Czas stosowania jest określony przez ciężkość zakażenia oraz przebieg kliniczny i bakteriologiczny. W przypadku zapalenia jelit, wankomycynę należy stosować (doustnie) przez 7 do 10 dni.

Sposób podawania

Podanie doustne po rozcieńczeniu.

Zawartość jednej fiolki można podać pacjentowi do wypicia w kilku porcjach lub poprzez sondę żołądkową.

Informacje dotyczące odtworzenia i rozcieńczenia produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

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

Należy się upewnić, że produkt Vancomycin Hospira jest podawany bezpośrednio do żyły i w odpowiednim stężeniu, z maksymalną szybkością 10 mg/min i w każdym przypadku przez co najmniej 60 minut.

Jeśli wankomycyna jest wstrzykiwana zbyt szybko, np. w ciągu kilku minut, może to spowodować gwałtowne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, w tym wstrząs i w rzadko występujących przypadkach zatrzymanie czynności serca, reakcje podobne do histaminowych, wykwity grudkowo-plamkowe („zespół czerwonego człowieka” lub „zespół czerwonej szyi”). Przerwanie infuzji zazwyczaj powoduje natychmiastowe zahamowanie takich reakcji.

Ze względu na ototoksyczne i nefrotoksyczne właściwości wankomycyny, lek należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami słuchu i (lub) czynności nerek.

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek lub leczonych jednocześnie podawaniem aminoglikozydów, należy regularnie kontrolować czynność nerek i bardzo uważnie ustalić dawkę w celu zmniejszenia nefrotoksyczności do minimum (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z wcześniej występującymi ubytkami słuchu, którzy otrzymywali duże dawki dożylnie lub byli jednocześnie leczeni innymi ototoksycznymi produktami leczniczymi jak aminoglikozydy, zgłaszano występowanie ototoksyczności, która była przejściowa lub trwała (patrz punkt 4.8). Głuchota może być poprzedzona wystąpieniem szumów usznych. Pacjenci w podeszłym wieku są bardziej narażeni na utratę słuchu. Doświadczenia z podawaniem innych antybiotyków sugerują, że głuchota postępuje niezależnie od przerwania leczenia. Należy regularnie oznaczać stężenia leku we krwi w celu zmniejszenia ryzyka ototoksyczności; zaleca się także regularne przeprowadzanie badania słuchu.

Ryzyko wystąpienia toksyczności jest znacznie większe, jeśli stężenie leku we krwi jest znacznie zwiększone (co może wystąpić w przypadku niewydolności nerek) lub podczas długotrwałego leczenia, a także w przypadku jednoczesnego leczenia z innymi nefrotoksycznymi lub ototoksycznymi produktami leczniczymi (np. aminoglikozydami).

W opisanych stanach oraz u pacjentów w wieku powyżej 60 lat wskazana jest regularna kontrola czynności nerek i stężenia wankomycyny we krwi (ze względu na zmniejszony klirens układowy i nerkowy). Regularna kontrola stężenia wankomycyny we krwi jest także wskazana podczas długotrwałego leczenia. Fizjologiczne zmniejszenie filtracji kłębuszkowej związane z wiekiem może powodować nadmiernie wysokie stężenia wankomycyny, jeśli dawka nie zostanie dostosowana do wieku.

Dawkę należy ustalać na podstawie stężenia leku w surowicy. Należy monitorować stężenie leku we krwi i regularnie wykonywać badania czynności nerek.

Ogólnie, zaleca się kontrolę stężenia leku 2 do 3 razy w tygodniu.

Inne czynniki zwiększające ryzyko toksyczności to zaawansowany wiek i utrata płynów. U pacjentów z chorobami mięśni, jak miastenia, lub u pacjentów z chorobą Parkinsona, należy z ostrożnością stosować leczenie skojarzone z aminoglikozydami, ponieważ może wystąpić pogorszenie osłabienia mięśni ze względu na podobne do kurary działanie na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Zgłaszano przypadki zwiększonej nefrotoksyczności po jednoczesnym podawaniu aminoglikozydów i cefalotyny.

Po podaniu wielokrotnych dawek wankomycyny u kilku pacjentów z czynnym rzekomobłoniastym zapaleniem jelit wywołanym *C.difficile* obserwowano klinicznie znaczące stężenia leku w surowicy (patrz punkt 4.8). W związku z tym, u takich pacjentów może być właściwe monitorowanie stężenia leku we krwi.

Wankomycyna wywiera bardzo drażniące działanie na tkanki i powoduje martwicę w miejscu domięśniowego podania leku. Podczas infuzji wankomycyny, występuje ból i zakrzepowe zapalenie żyły, czasem ciężkie.

Jest więc niezwykle ważne aby się upewnić, że produkt leczniczy Vancomycin Hospira jest podawany w infuzji do żyły, bardzo powoli i z maksymalną szybkością 10 mg/min, a w każdym przypadku przez co najmniej 60 minut. Należy regularnie zmieniać miejsce infuzji.

Depresja mięśnia sercowego spowodowana lekami do znieczulenia może być nasiloną przez wankomycynę. Podczas znieczulenia dawkę należy podawać uważnie kontrolując czynność serca, dobrze rozcieńczoną i powoli. Zmianę pozycji pacjenta należy odroczyć do momentu zakończenia infuzji w celu możliwości dostosowania w przypadku hipotonii związanej ze zmianą pozycji ciała.

U pacjentów leczonych wankomycyną przez długi czas lub leczonych produktami leczniczymi, które mogą powodować neutropenię lub agranulocytozę, należy regularnie kontrolować morfologię krwi (patrz punkt 4.5).

U pacjentów otrzymujących wankomycynę należy kontrolować regularnie morfologię krwi, badanie moczu oraz badania czynności wątroby i nerek.

Długotrwałe podawanie wankomycyny może powodować znaczące rozmnożenie niewrażliwych drobnoustrojów chorobotwórczych. Konieczna jest uważna obserwacja pacjenta. W przypadku dodatkowego zakażenia podczas leczenia należy zastosować właściwe postępowanie. Po dożylnym podawaniu wankomycyny występowały rzadko przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelit wywołane *C.difficile*.

Rzekomobłoniaste zapalenie jelit, które należy leczyć natychmiast, należy rozpoznać jeśli podczas lub po zakończeniu leczenia dożylnego występuje ciężka i długo trwająca biegunka. Produkty lecznicze hamujące perystaltykę jelit są przeciwwskazane.

Wankomycynę należy podawać z ostrożnością u pacjentów uczulonych na teikoplaninę, ponieważ zgłaszano przypadki krzyżowej alergii pomiędzy wankomycyną i teikoplaniną.

Dzieci i młodzież

U niemowląt i dzieci, ze względu na niedojrzałość nerek i możliwe zwiększenie stężenia w surowicy, wankomycynę należy stosować ze szczególną ostrożnością. W związku z tym, należy uważnie kontrolować stężenie wankomycyny we krwi. U wcześniaków i małych niemowląt słuszne jest potwierdzenie poprzez badanie stężenia we krwi, że stężenie wankomycyny w surowicy jest w docelowym zakresie. Jednoczesne stosowanie wankomycyny i leków do anestezji jest powiązane z występowaniem rumienia, reakcji podobnych do histaminowych i reakcji rzekomoanafilaktycznych. Jeśli konieczne jest podanie wankomycyny jako zapobiegawcze postępowanie podczas zabiegu chirurgicznego, zaleca się rozpoczęcie anestezji dopiero po zakończeniu infuzji wankomycyny.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w fiolce, więc praktycznie nie zawiera sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne lub kolejne zastosowanie innych produktów leczniczych o właściwościach neurotoksycznych, ototoksycznych i (lub) nefrotoksycznych, zwłaszcza amfoterycyny B, aminoglikozydów, bacytracyny, polimiksyny B, kolistyny, wiomycyny, streptomycyny, neomycyny, kanamycyny, gentamycyny, cefalorydyny, paromomycyny, tobramycyny, syzomycyny, amikacyny, cyklosporyny, diuretyków pętlowych lub cisplatyny wymaga uważnego monitorowania, czy u pacjenta nie występują objawy nefrotoksyczności i ototoksyczności. W przypadku zaburzenia czynności nerek, należy dostosować dawki produktów leczniczych.

Jednoczesne podawanie wankomycyny i leków do znieczulenia ogólnego powodowało występowanie rumienia, zaczerwienienia skóry podobnego do reakcji histaminowej oraz reakcji rzekomoanafilaktycznych. Częstość występowania działań niepożądanych powiązanych z infuzją była większa podczas jednoczesnego stosowania leków do znieczulenia ogólnego. Częstość występowania reakcji powiązanych z infuzją można zmniejszyć, jeśli wankomycyna jest podawana w infuzji trwającej 60 minut przed indukcją znieczulenia ogólnego.

Jeśli wankomycyna jest podawana przez długi czas lub jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować neutropenię lub agranulocytozę, należy regularnie monitorować liczbę leukocytów (patrz punkt 4.4).

Jeśli wankomycyna jest podawana podczas lub bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym, jej działanie (blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego) może być nasilone i przedłużone, jeśli jednocześnie stosowano leki zwiotczające (jak sukcyntylocholina).

Słaba reakcja na podaną wankomycynę była przypisywana inaktywacji wankomycyny w wyniku infuzji heparyny przez tę samą linię infuzyjną.

U pacjentów z zapaleniem jelit mogą występować znaczące stężenia leku w surowicy, nawet po podaniu doustnym wankomycyny, zwłaszcza jeśli występuje jednocześnie zaburzenie czynności nerek. Tak więc, jest możliwa taka interakcja również po podaniu dożylnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące stosowania wankomycyny w okresie ciąży. Badania toksykologiczne na zwierzętach, dotyczące reprodukcji, nie świadczą o jakimkolwiek wpływie na rozwój zarodka i płodu lub czas trwania ciąży (patrz punkt 5.3). Jednakże wankomycyna przenika przez łożysko i dlatego nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka ototoksyczności i nefrotoksyczności dla zarodka i noworodka. Z tego względu należy stosować wankomycynę w okresie ciąży, jeśli to niezbędnie konieczne i po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do

ryzyka. W celu zminimalizowania ryzyka toksyczności dla płodu należy monitorować stężenia leku we krwi.

Karmienie piersią

Wankomycyna przenika do mleka matki i z tego względu wankomycynę należy stosować w okresie laktacji wyłącznie wtedy, gdy inne antybiotyki okażą się nieskuteczne. Należy zachować ostrożność podczas stosowania wankomycyny u matek karmiących z powodu działań niepożądanych mogących wystąpić u niemowlęcia (zaburzenie flory jelitowej przebiegające z biegunką, kolonizacja grzybami drożdżopodobnymi oraz ewentualnie uczulenie). Rozpatrując znaczenie produktu leczniczego dla matki karmiącej, należy rozważyć możliwość zaprzestania karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W każdej grupie o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Następujące działania niepożądane określono według klasyfikacji narządów i układów MedDRA oraz częstości występowania:

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)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U niektórych pacjentów z chorobami zapalnymi błony śluzowej jelit może wystąpić znaczący układowy wychwyty wankomycyny i w związku z tym, większe niebezpieczeństwo wystąpienia działań niepożądanych, powiązanych z pozajelitowym podawaniem wankomycyny. To ryzyko jest większe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zdarzenia powiązane z infuzją

W bezpośrednim okresie po szybkiej infuzji produktu Vancomycin Hospira mogą wystąpić reakcje rzekomoanafilaktyczne, w tym zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, duszność, pokrzywka lub świąd.

Może wystąpić zaczerwienienie skóry w górnej części ciała (zaczerwieniona szyja), ból i skurcze w obrębie klatki piersiowej lub mięśni grzbietu. Takie reakcje zazwyczaj ustępują w ciągu 20 minut do kilku godzin po przerwaniu infuzji i nie należy ich mylić z reakcjami alergicznymi, które przebiegają podobnie. Objawy rzadko występują, jeśli infuzja jest powolna i należy zapewnić, aby lek Vancomycin Hospira w dawce 500 mg był podawany przez co najmniej 60 minut, a większej dawce z maksymalną szybkością 10 mg/min (patrz punkt 4.4).

Jeśli wankomycyna jest podawana zbyt szybko, np. w ciągu kilku minut, może wystąpić ciężkie zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, w tym wstrząs, bradykardia i bardzo rzadko zatrzymanie akcji serca.

Może wystąpić zapalenie żył. Można to zmniejszyć poprzez zwolnienie szybkości infuzji lub rozcieńczenie roztworów oraz zmianę miejsca infuzji. Przypadkowe podanie okołożylnie lub domięśniowo powoduje ból, podrażnienie tkanek oraz martwicę.

Klasyfikacja narządów i układów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>Bardzo rzadko</i>	Rzekomobłoniaste zapalenie jelit
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Rzadko</i>	Trombocytopenia, neutropenia, (przemijająca) agranulocytoza, eozynofilia Odwracalna neutropenia zazwyczaj występuje co najmniej po tygodniu po rozpoczęcia dożylnego leczenia lub po podaniu całkowitej dawki 25 g. Wydaje się, że neutropenia szybko ustępuje po przerwaniu podawania wankomycyny.
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Rzadko</i>	Reakcje anafilaktyczne
	<i>Nie znana</i>	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Rzadko</i>	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	<i>Bardzo rzadko</i>	Łzawienie
Zaburzenia ucha i błędnika	<i>Rzadko</i>	Przemijające lub trwałe pogorszenie słuchu, utrata słuchu (u większości z tych pacjentów występowały zaburzenia czynności nerek, wcześniej istniejąca utrata słuchu lub byli oni jednocześnie leczeni innymi ototoksycznymi produktami leczniczymi), zawroty głowy, szumy uszne; szumy uszne mogą poprzedzać głuchotę i powinny być wskazaniem do przerwania leczenia.
Zaburzenia serca	<i>Rzadko</i>	Zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	<i>Rzadko</i>	Zakrzepowe zapalenie żył
	<i>Bardzo rzadko</i>	Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Często</i>	Duszność, świst krtaniowy
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Rzadko</i>	Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Nie znana</i>	Zapalenie wątroby i żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Rzadko</i>	Wysypka (w tym złuszczone zapalenie skóry), zespół Stevensa-Johnsona, pokrzywka, świąd, zaczerwienienie skóry na górnej części ciała (zespół czerwonej szyi)
	<i>Nie znana</i>	Objawy z wysypką pęcherzową, toksyczna martwica naskórka (zespół Lyella), linijna IgA dermatoza pęcherzowa, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS). Jeśli spodziewane jest wystąpienie choroby typu pęcherzowego, należy przerwać podawanie produktu leczniczego i przeprowadzić specjalistyczne badanie

		dermatologiczne.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Rzadko</i>	Niewydolność nerek (podwyższone stężenie kreatyniny lub azotu pochodzenia mocznikowego) zwłaszcza u pacjentów otrzymujących wankomycynę w dużych dawkach dożylnie, śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Rzadko</i>	Ból i skurcze mięśni klatki piersiowej lub grzbietu, gorączka polekowa, drżenie
	<i>Nie znana</i>	Dreszcze
Badania diagnostyczne	<i>Często</i>	Niedociśnienie tętnicze krwi
	<i>Nie znana</i>	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Stosowanie wankomycyny może powodować silny wzrost niewrażliwych bakterii lub grzybów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zalecane jest postępowanie objawowe z podtrzymywaniem filtracji kłębuszkowej. Zgłaszano, że hemoperfuzja z zastosowaniem żywic polisulfonowych powodowała nieznaczne zwiększenie eliminacji wankomycyny. Hemodializa i dializa otrzewnowa są nieskuteczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, antybiotyki glikopeptydowe
kod ATC: J01XA01

Mechanizm działania

Mechanizm działania wankomycyn polega na hamowaniu reakcji trans-glikozylacji, co powoduje, że prekursorzy niezbędne do wbudowywania mureiny (N-acetylo glukozamina, kwas N-acetylo muraminowy) nie mogą być dalej wbudowywane w ściany rosnących komórek. Powoduje to działanie bakteriostatyczne.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Skuteczność zależy głównie od okresu czasu, podczas którego stężenie substancji czynnej jest powyżej najmniejszego stężenia hamującego (MIC) dla danego patogenu.

Mechanizmy oporności

Oporność na wankomycynę może mieć następujące mechanizmy:

Zmiana docelowej struktury: ten rodzaj oporności występuje w przypadku *Enterococcus faecium spp.*, zwłaszcza w ostatnich latach. Zmiana składa się z zastąpienia w łańcuchu aminokwasów prekursora mureiny z D-alanylo-D-alaniny w D-alanylo-D-mleczan, co znacznie osłabia powinowactwo wankomycyny. Enzymy odpowiedzialne za te zmiany są to nowo wytworzona dehydrogenaza lub ligaza D-mleczanowa.

Zmniejszona wrażliwość lub oporność gronkowców na wankomycynę polega na zwiększonym wytwarzaniu prekursora mureiny, do którego wiązana jest wankomycyna.

Występuje częściowa oporność krzyżowa pomiędzy wankomycyną i antybiotykiem glikopeptydowym, teikoplaniną.

Wartości graniczne

Badanie wankomycyny jest przeprowadzone dla standardowo stosowanych serii rozcieńczenia.

Ustalono następujące najmniejsze stężenia hamujące dla wrażliwych i opornych drobnoustrojów:

Wartości graniczne Europejskiego Komitetu Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

Drobnoustrój	Wrażliwe	Oporne
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> koagulazo-ujemny	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> (grupy A, B, C, G)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> z grupy <i>viridans</i> (inne <i>Streptococcus</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

* W oparciu głównie o właściwości farmakokinetyczne w surowicy

Występowanie nabytej oporności

Występowanie oporności nabytej wybranych gatunków może być różne w różnych regionach geograficznych oraz w różnych okresach czasu. Wskazane jest uzyskanie informacji o oporności na danym terenie, w szczególności podczas leczenia ciężkich zakażeń. W przypadku wątpliwości co do skuteczności wankomycyny z powodu lokalnej oporności, należy zwrócić się po poradę do eksperta. Należy przeprowadzić diagnostykę mikrobiologiczną z określeniem drobnoustroju i jego wrażliwości na wankomycynę, zwłaszcza w przypadku ciężkich zakażeń lub niepowodzenia w leczeniu.

Występowanie nabytej oporności w Niemczech na podstawie danych z ostatnich 5 lat, na podstawie danych z narodowego projektu monitorowania oporności oraz badań (w grudniu 2012 roku):

Gatunki zwykle wrażliwe
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Corynebacterium jeikeium</i> °
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (w tym szczepy metycyliny-oporne)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>

<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis</i> ° (grupa C & G)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptococcus z grupy "viridans" ° ^
Bakterie beztlenowe
<i>Clostridium difficile</i> °
<i>Peptoniphilus spp.</i> °
<i>Peptostreptococcus spp.</i> °
Gatunki w przypadku których nabyta oporność może być problemem
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Enterococcus faecium</i>
Naturalnie odporne drobnoustroje
Wszystkie bakterie Gram-ujemne
Inne drobnoustroje
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

°Nie było dostępnych danych w momencie publikacji tabel. Wrażliwość oceniono na podstawie podstawowej literatury, standardowych prac i zaleceń dotyczących leczenia.

^Wspólne określenie dla heterogennych grup *Streptococcus spp.* Współczynnik oporności może się różnić w zależności od występującego drobnoustroju.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wankomycyna źle wchłania się po podaniu doustnym. W związku z tym, wankomycyna jest podawana pozajelitowo, aby można było osiągnąć działanie ogólnoustrojowe.

Dystrybucja

Przez nie zmienione zapalnie opony mózgowo-rdzeniowe do płynu mózgowo-rdzeniowego przedostają się tylko niewielkie ilości wankomycyny. Stopień przenikania jest większy w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w wyniku infekcji. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi 55%.

Metabolizm i eliminacja

Średni okres półtrwania w surowicy u osób z prawidłową czynnością nerek wynosi od 4 do 6 godzin. Około 75% wankomycyny podanej dożylnie jest wydalane z moczem w mechanizmie filtracji kłębuszkowej w ciągu pierwszych 24 godzin. Eliminacja jest wolniejsza w przypadku zaburzenia czynności nerek. U pacjentów bez nerek średni okres półtrwania w surowicy wynosi 7,5 doby. Wankomycyna w zasadzie nie jest metabolizowana.

Jeśli wankomycyna jest podawana dootrzewnowo podczas dializy otrzewnowej, tą drogą około 60% leku przenika do krążenia systemowego w ciągu pierwszych 6 godzin. Stężenia w surowicy wynoszące około 10 µg/ml są osiągane po dootrzewnowym podaniu dawki 30 mg/kg mc. Wankomycyna nie jest skutecznie usuwana podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej. Po podaniu dożylnym skuteczne stężenia hamujące są wykrywane w płynie opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym, stawowym a także w moczu i dializacie otrzewnowym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące mutagenności, nie ujawniające żadnych zagrożeń dla człowieka. Brak badań długookresowych na zwierzętach, dotyczących możliwego działania rakotwórczego. W badaniach teratogenności, w których szczury i króliki otrzymywały dawki odpowiadające dawkom stosowanym u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała (mg/m^2 pc.) nie zaobserwowano żadnych pośrednich lub bezpośrednich działań teratogennych.

Brak danych dotyczących stosowania leku w okresie okołoporodowym i poporodowym u zwierząt oraz wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas solny (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Niezgodności występują, jeśli wankomycyna jest mieszana z następującymi substancjami: aminofilina, barbiturany, penicyliny benzylowe, chloramfenikol, sole sodowe sukcylocholinochlorowodoru, sodu chlorotiazyd, disodowa sól deksametazonu 21- dwuwodorowego, heparyna sodowa, sól sodowa 21-wodorobursztynianu hydrokortyzonu, metycylina sodowa, sodu dwuwęglan, sodu nitrofurantoina, sól sodowa nowobiocyny, fenytoina sodowa, sulfadiazyna sodowa, sulfafurazol, dietanoloamina.

W przypadku leczenia skojarzonego wankomycyną i innymi antybiotykami lub chemoterapeutykami, preparaty należy podawać osobno.

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.

Roztwory wankomycyny mają niskie pH (2,8 do 4,5). Jeśli są dodawane inne substancje do wstrzykiwań, mogą wystąpić niezgodności chemiczne lub fizyczne, co może się objawiać zmętnieniem roztworu lub wytrącaniem substancji.

Pomimo, że wstrzyknięcie do ciała szklistego nie jest zatwierdzoną drogą podawania wankomycyny, odnotowano wytrącanie się osadu po wstrzyknięciu wankomycyny i ceftazydymu w leczeniu zapalenia wnętrza gałki ocznej z użyciem różnych strzykawek i igieł. Wytrącony osad stopniowo się rozpuścił, z całkowitym oczyszczenia ciała szklistego w ciągu dwóch miesięcy i z poprawą ostrości widzenia.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Produktu w oryginalnym opakowaniu: 2 lata

Koncentrat

Okres ważności po odtworzeniu w wodzie do iniekcji (patrz punkt 6.6):

Stabilność chemiczną i fizyczną wykazano przez 14 dni w temperaturze 5°C oraz 24 godziny w temperaturze 25°C.

Roztwór do infuzji

Okres ważności po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy, 0,9% roztworze sodu chlorku, roztworze mleczanowym Ringera lub 3,3% roztworze glukozy i 0,3% sodu chlorku (patrz punkt 6.6). Stabilność chemiczną i fizyczną wykazano przez 96 godzin w temperaturze 5°C oraz 24 godziny w temperaturze 25°C.

Roztwór doustny

Roztwór do podawania doustnego należy zużyć natychmiast po jego przygotowaniu.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia sporządzony roztwór należy użyć natychmiast. Jeśli roztworu nie wykorzysta się natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik i okres ten nie może być dłuższy niż 24 h w temperaturze 2 do 8°C, chyba że rozpuszczanie i rozcieńczanie odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Jedna fiolka 10 ml (z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I) zamknięta gumowym korkiem i aluminiowym uszczelnieniem, zabezpieczonym nakładką z polietylenu.

Vancomycin Hospira, 1 g, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka 30 ml (z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I) zamknięta gumowym korkiem i aluminiowym uszczelnieniem, zabezpieczonym nakładką z polietylenu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podawać tylko po wcześniejszym odtworzeniu i rozcieńczeniu proszku. Po odtworzeniu, roztwór powinien być bezbarwny, przezroczysty i bez widocznych cząsteczek.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Należy najpierw rozpuścić proszek w 10 ml (opakowanie 500 mg) lub 20 ml (opakowanie 1000 mg) wody do iniekcji. Tak przygotowany koncentrat wankomycyny można przechowywać w lodówce przez 14 dni w temperaturze 5°C oraz 24 godziny w temperaturze 25°C bez znaczącej utraty skuteczności działania. Przed podaniem pacjentowi całą objętość koncentratu należy dalej rozcieńczyć w co najmniej 100 ml roztworu do rozcieńczania (dla 500 mg) lub co najmniej 200 ml roztworu do rozcieńczania (dla 1000 mg). U pacjentów, u których należy restrykcyjnie postępować w przypadku

podąży płynów, koncentrat wankomycyny należy rozcieńczyć tak, aby finalne stężenie wynosiło maksymalnie 10 mg/ml.

Koncentrat wankomycyny można dalej rozcieńczać następującymi płynami do infuzji:

- 5% roztwór glukozy;
- 0,9% roztwór sodu chlorku;
- Roztwór mleczanowy Ringera;
- 3,3% roztwór glukozy i 0,3% sodu chlorku.

Przygotowanie roztworu doustnego

Zawartość jednej fiołki należy rozcieńczyć dodając 30 ml wody do fiołki zawierającej 500 mg wankomycyny lub 60 ml wody do fiołki zawierającej 1000 mg wankomycyny. Do tak przygotowanego roztworu można dodać korektor smaku.

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

Inne informacje

Stężenie terapeutyczne wankomycyny po godzinie od zakończenia infuzji powinno mieścić się w zakresie od 30 do 40 mg/l, a stężenie progowe powinno mieścić się w zakresie od 5 do 10 mg/l. Podczas długotrwałego leczenia, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub słuchu, jak również podczas jednoczesnego stosowania innych substancji o właściwościach nefrotoksycznych i ototoksycznych, należy regularnie monitorować stężenie wankomycyny we krwi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Limited
Queensway,
Royal Leamington Spa
Warwickshire, CV31 3RW
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23179, 23180

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.05.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.06.2016