

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg wankomycyny (w postaci wankomycyny chlorowodoru), ilość równoważną 500 000 j.m.

Każda fiolka zawiera 1000 mg wankomycyny (w postaci wankomycyny chlorowodoru), ilość równoważną 1 000 000 j.m.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały do kremowego porowaty krządek.

Po rozpuszczeniu uzyskuje się roztwór o wartości pH wynoszącej w przybliżeniu 3.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wankomycyna jest wskazana do stosowania u dorosłych, niemowląt, dzieci w wieku od jednego miesiąca do 12 lat i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Wankomycyna podawana dożylnie jest wskazana w leczeniu następujących ciężkich zakażeń wywołanych przez bakterie gram-dodatnie wrażliwe na wankomycynę, których nie można leczyć innymi antybiotykami lub które nie reagowały bądź są odporne na inne antybiotyki, takie jak penicyliny i cefalosporyny (patrz punkt 5.1):

- zapalenie wsierdzia
- zakażenia kości (zapalenie szpiku)
- zapalenie płuc
- zakażenia tkanek miękkich.

W odpowiednich przypadkach należy stosować wankomycynę jednocześnie z innymi preparatami przeciwbakteryjnymi. Dotyczy to zwłaszcza leczenia zapalenia wsierdzia.

Wankomycynę można stosować w zapobieganiu okołoperacyjnemu bakteryjnemu zapaleniu wsierdzia, u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia bakteryjnego zapalenia wsierdzia podczas rozległych operacji chirurgicznych (np. operacje kardiologiczne, naczyniowe itp.) i którzy nie mogą otrzymywać odpowiednich przeciwbakteryjnych preparatów beta-laktamowych.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące odpowiedniego stosowania środków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

U pacjentów, u których jest ograniczenie podaży płynów, można zastosować roztwór o stężeniu 500 mg/50 ml lub 1000 mg/100 ml. Stosowanie tak dużych stężeń może powodować zwiększenie ryzyka działań niepożądanych związanych z podawaniem produktu leczniczego w infuzji. Jednak

działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego w infuzji mogą wystąpić niezależnie od szybkości podawania i stężenia.

Podanie dożylnie (infuzja) u pacjentów z prawidłową czynnością nerek

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

Zalecana dobową dawką dożylną to 2000 mg podzielona na cztery dawki po 500 mg co 6 godzin lub dwie dawki po 1000 mg co 12 godzin.

W przypadku bakteryjnego zapalenia wsierdza ogólnie stosowanym schematem leczenia jest 1000 mg (1 g) wankomycyny dożylnie co 12 godzin przez 4 tygodnie w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi antybiotykami. W zależności od patogenu może być konieczne dłuższe leczenie. Należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Zapobieganie okołoperacyjnemu bakteryjnemu zapaleniu wsierdza

Dorośłym zwykle zaleca się podawanie 1000 mg (1 g) wankomycyny dożylnie przed zabiegiem chirurgicznym (przed indukcją znieczulenia) i, zależnie od czasu trwania i rodzaju zabiegu, można podać kolejną dawkę 1000 mg (1 g) wankomycyny dożylnie 12 godzin po zabiegu. Należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Dzieci

Dzieci w wieku od jednego miesiąca do 12 lat

Zwykłe dawkowanie dożylnie to 10 mg/kg mc. podawane co 6 godzin (całkowita dawka dobową wynosi 40 mg/kg mc.). Każdą dawkę powinno się podawać w czasie co najmniej 60 minut.

Noworodki (donoszone)

Do 7. dnia życia: dawka początkowa 15 mg/kg mc., następnie 10 mg/kg mc. co 12 godzin.

Od 7. do 30. dnia życia: dawka początkowa 15 mg/kg mc., następnie 10 mg/kg mc. co 8 godzin.

Każdą dawkę należy podawać w czasie 60 minut. U tych pacjentów może być uzasadnione ściśle monitorowanie stężenia wankomycyny w surowicy.

Ciąża

Odnotowano, że w celu osiągnięcia terapeutycznego stężenia leku w surowicy u pacjentek w ciąży mogą być konieczne znacząco zwiększone dawki (patrz punkt 4.6).

Pacjenci w podeszłym wieku

Może być konieczne zmniejszenie dawki z powodu pogarszającej się czynności nerek (patrz poniżej).

Pacjenci otyli

Może być konieczna modyfikacja zwykłego dawkowania dobowego.

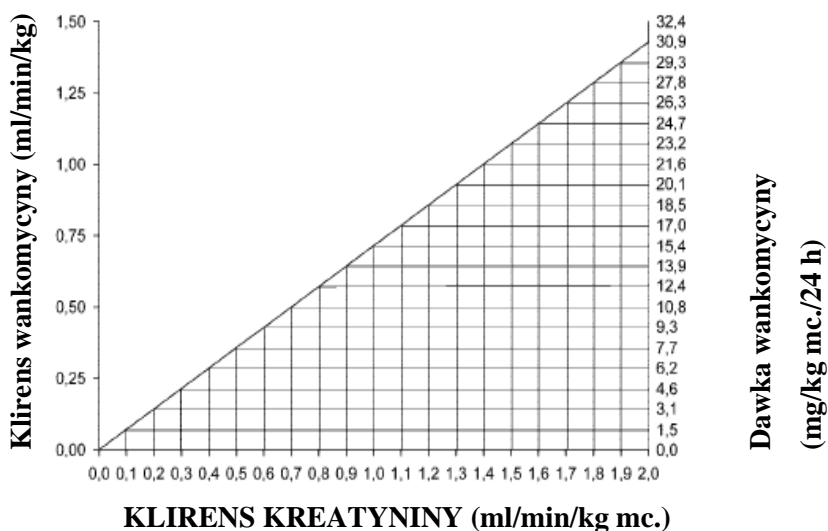
Pacjenci z niewydolnością wątroby

Brak dowodów na konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Należy dostosować dawkę w celu uniknięcia wystąpienia toksycznych stężeń leku w surowicy, dlatego konieczne jest regularne monitorowanie stężenia wankomycyny w surowicy.

Poniżej znajduje się nomogram oparty na wartościach klirensu kreatyniny stanowiący wytyczne dotyczące dostosowania dawki:



Nomogram dawkowania wankomycyny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

Nomogram nie dotyczy pacjentów z nieczynnymi nerkami poddawanych dializom. Tym pacjentom powinno się podać dawkę początkową wynoszącą 15 mg/kg mc., aby w krótkim czasie uzyskać terapeutyczne stężenie leku w surowicy; dawka konieczna do utrzymania stabilnego stężenia wynosi 1,9 mg/kg mc./24 h. Ponieważ wygodne jest podawanie indywidualnych dawek podtrzymujących wynoszących od 250 mg do 1 g, dlatego u pacjentów ze znacznym zaburzeniem czynności nerek dawkę można podawać co kilka dni zamiast codziennie. W przypadku bezmoczności zalecano dawkę 1 g co siedem do dziesięciu dni.

Jeśli do hemodializy stosuje się błony polisulfonowe (hemodializa wysokoprzepływowa typu „high flux”), okres półtrwania wankomycyny ulega skróceniu. U pacjentów regularnie hemodializowanych może być konieczne podanie dodatkowej dawki podtrzymującej.

Jeśli znane jest tylko stężenie kreatyniny w surowicy, do obliczenia klirensu kreatyniny można użyć poniższego wzoru:

Mężczyźni:
$$\frac{\text{Masa ciała (kg)} \times (140 - \text{wiek (w latach)})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/100 ml)}}$$

Kobiety: 0,85 x wartość obliczona zgodnie z powyższym wzorem

Monitorowanie stężenia wankomycyny w surowicy

Stężenie wankomycyny w surowicy powinno być monitorowane przynajmniej drugiego dnia leczenia tuż przed podaniem kolejnej dawki i jedną godzinę po infuzji. Terapeutyczne stężenie wankomycyny we krwi powinno wynosić między 30 a 40 mg/l (maksymalnie 50 mg/l) godzinę po zakończeniu infuzji, a stężenie minimalne (tuż przed kolejnym podaniem) między 5 a 10 mg/l. Stężenia powinny być monitorowane zwykle dwa lub trzy razy w tygodniu.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia zależy od ciężkości zakażenia oraz od poprawy wskaźników klinicznych i bakteriologicznych.

Sposób podawania

Wankomycynę do podawania pozajelitowego należy podawać wyłącznie w powolnej infuzji dożylniej (nie więcej niż 10 mg/min - przez co najmniej 60 min) odpowiednio rozcieńczonej (przynajmniej 100 ml na 500 mg lub 200 ml na 1000 mg).

Pacjenci z ograniczeniem podaży płynów mogą przyjmować roztwór 500 mg/50 ml lub 1000 mg/100 ml. Wraz ze zwiększaniem stężenia rośnie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych

związanych z infuzją. Działania niepożądane związane z infuzją mogą jednak wystąpić niezależnie od szybkości podawania i stężenia.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szybkie podanie bolusowe (np. w ciągu kilku minut) może się wiązać z nasileniem niedociśnienia obejmującym wstrząs i, rzadko, zatrzymaniem akcji serca, reakcjami podobnymi do występujących po podaniu histaminy oraz wysypką grudkowo-plamistą lub rumieniową („zespół czerwonego człowieka” lub „zespół czerwonej szyi”). Wankomycynę należy podawać jako infuzję w postaci rozcieńczonego roztworu w czasie nie krótszym niż 60 minut, aby uniknąć wystąpienia reakcji niepożądanych związanych z szybką infuzją. Zaprzeszanie infuzji zwykle skutkuje natychmiastowym ustąpieniem tych reakcji (patrz punkty 4.2 i 4.8).

W przypadku ciężkich ostrych reakcji nadwrażliwości (np. anafilaksja) leczenie wankomycyną należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednie działania ratunkowe.

Wankomycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których wystąpiła reakcja alergiczna na teikoplaninę, ponieważ zgłaszano przypadki nadwrażliwości krzyżowej między wankomycyną i teikoplaniną.

W związku z możliwą oto- i nefrotoksycznością wankomycyny należy ją ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością nerek, a dawkę powinno się zmniejszać w zależności od stopnia zaburzenia czynności nerek. Wysokie stężenie leku we krwi lub przedłużające się leczenie znacząco zwiększa ryzyko toksyczności. Należy monitorować stężenie leku we krwi i regularnie przeprowadzać badania czynności nerek.

Ototoksyczność przemijającą lub trwałą (patrz punkt 4.8) zgłaszano u pacjentów z wcześniejszym uszkodzeniem słuchu, którzy otrzymali zbyt duże dawki wankomycyny lub otrzymywali jednocześnie inną substancję czynną o działaniu ototoksycznym, na przykład aminoglikozydy. Głuchotę może poprzedzać dzwonienie w uszach. Doświadczenie z innymi antybiotykami sugeruje, że głuchota może postępować mimo zaprzestania leczenia. Osoby starsze są bardziej podatne na uszkodzenie słuchu. Stosowania wankomycyny powinno się unikać u pacjentów z wcześniejszą utratą słuchu. W przypadku stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów należy okresowo mierzyć stężenie leku we krwi. Zalecane jest również okresowe przeprowadzanie badania słuchu.

Dzieci i młodzież

U wcześniaków i niemowląt może być odpowiednie potwierdzenie występowania pożądanego stężenia wankomycyny w surowicy.

Z jednoczesnym podawaniem wankomycyny i środków znieczulających wiązano wystąpienie rumienia oraz zaczerwienienia skóry u dzieci, podobnego do występującego po podaniu histaminy.

Pacjenci w podeszłym wieku

Naturalne zmniejszenie przesączania kłębuszkowego wraz z postępującym wiekiem może doprowadzić do podwyższonego stężenia wankomycyny we krwi, jeśli nie dokonuje się dostosowania dawki (patrz punkt 4.2).

Środki ostrożności

Wskazane jest regularne monitorowanie stężenia wankomycyny we krwi w przypadku długotrwałego stosowania, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek lub zaburzeniem słuchu oraz równoczesnym podawaniem substancji nefrotoksycznych lub ototoksycznych.

Dawki należy dostosować na podstawie stężeń w surowicy. Należy monitorować stężenie leku we krwi i regularnie przeprowadzać badania czynności nerek. Ogólnie zaleca się monitorowanie stężenia wankomycyny w osoczu 2 do 3 razy w tygodniu.

U pacjentów z graniczną wydolnością nerek oraz osób w wieku powyżej 60 lat powinno się wykonać serię badań słuchu i stężenia wankomycyny we krwi. Wszyscy pacjenci otrzymujący lek powinni być poddawani okresowym badaniom hematologicznym, badaniom moczu oraz czynności nerek.

Wankomycyna w przypadku wstrzyknięcia domięśniowego działa bardzo drażniąco na tkanki i powoduje martwicę w miejscu wstrzyknięcia; należy ją podawać poprzez infuzję dożylną. U wielu pacjentów przyjmujących wankomycynę może wystąpić ból w miejscu wstrzyknięcia, a także zakrzepowe zapalenie żył. Objawy te mają niekiedy ciężki przebieg. Częstość występowania zakrzepowego zapalenia żył oraz jego ciężkość można zminimalizować przez powolne podawanie leku w postaci rozcieńczonego roztworu (2,5 do 5,0 g/l) oraz przez zmianę miejsc infuzji.

Zbyt długie stosowanie wankomycyny może skutkować nadmiernym wzrostem niewrażliwych mikroorganizmów. Niezbędna jest dokładna obserwacja pacjenta. Jeżeli w czasie trwania leczenia wystąpi zakażenie dodatkowe, należy powziąć odpowiednie środki. W rzadko występujących wypadkach zgłaszano wystąpienie rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego wywołanego rozwojem *Clostridium difficile* u pacjentów otrzymujących wankomycynę dożylnie.

Wankomycynę należy z ostrożnością podawać pacjentom ze znaną nadwrażliwością na teikoplaninę, ponieważ zgłaszano przypadki nadwrażliwości.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Środki znieczulające

Jednoczesne podanie wankomycyny i środków znieczulających powiązано z występowaniem rumienia, zaczerwienienia skóry przypominającego zaczerwienienie po podaniu hisyaminy u dzieci oraz reakcji anafilaktoidalnych.

Zgłaszano, że częstość zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją zwiększała się w przypadku jednoczesnego podawania środków znieczulających. Występowanie reakcji związanych z infuzją można zminimalizować podając wankomycynę w infuzji trwającej 60 minut, przed wprowadzeniem do znieczulenia.

Produkty, które mogą być nefro- lub ototoksyczne

Stosowanie jednocześnie lub po sobie (ogólnoustrojowe bądź miejscowe) wankomycyny i innych produktów potencjalnie ototoksycznych, neurotoksycznych bądź nefrotoksycznych, takich jak amfoterycyna B, aminoglikozydy, bacytracyna, polimyksyna B, kolistyna, wiomycyna lub cisplatyna, jeśli jest wskazane, powoduje konieczność dokładnego monitorowania ze względu na zwiększone ryzyko oto- lub neurotoksyczności.

Środki zwiadcujące mięśnie

W przypadku jednoczesnego podawania wankomycyny i środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe występuje zwiększone ryzyko wystąpienia bloku nerwowo-mięśniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wankomycyny w trakcie ciąży u człowieka. Badania toksykologicznego wpływu na reprodukcję u zwierząt nie sugerują żadnego wpływu na rozwój embrionu, płodu lub okres ciąży (patrz punkt 5.3).

Jednak wankomycyna przechodzi przez łożysko i nie można wykluczyć potencjalnej ototoksyczności i nefrotoksyczności wobec embrionu lub noworodka. Dlatego wankomycynę powinno się stosować w okresie ciąży wyłącznie, jeśli jest to naprawdę konieczne i po dokładnej ocenie stosunku ryzyka i korzyści.

Karmienie piersią

Wankomycyna jest wydzielana z mlekiem matki i dlatego powinna być stosowana w trakcie karmienia piersią tylko jeżeli jest to bezwzględnie konieczne. Wankomycynę należy stosować u matek karmiących piersią z zachowaniem ostrożności z uwagi na możliwe działania niepożądane u niemowląt (zaburzenia mikroflory jelitowej połączone z biegunką, kolonizacją grzybami drożdżopodobnymi oraz możliwym uczuleniem).

Biorąc pod uwagę znaczenie tego leku dla matki karmiącej piersią należy rozważyć decyzję o przerwaniu karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Vancomycin Actavis nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W każdej grupie częstość działań niepożądanych przedstawiono w kolejności malejącej ciężkości. Wymienione poniżej działania niepożądane zdefiniowano zgodnie z Konwencją MedDRA dotyczącą częstości:

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 ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Infuzja dożylna

Do najczęstszych działań niepożądanych należą zapalenie żył i reakcje pseudoalergiczne powiązane ze zbyt szybkim podaniem wankomycyny w infuzji dożylniej (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): małopłytkowość, neutropenia, agranulocytoza, eozynofilia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): reakcje anafilaktyczne, reakcje nadwrażliwości.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): przejściowa lub trwała utrata słuchu.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): dzwonienie w uszach, zawroty głowy.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): zatrzymanie akcji serca.

Zaburzenia naczyniowe

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zmniejszenie ciśnienia tętniczego, zakrzepowe zapalenie żył.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): zapalenie naczyń.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): duszność, świst krtaniowy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): nudności, biegunka.

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): wysypka i zapalenie błon śluzowych, świąd, pokrzywka.

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): zapalenie skóry złuszczące, zespół Stevensa-Johnsona, Zespół Lyella, linijna IgA dermataza pęcherzowa.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): niewydolność nerek objawiająca się głównie zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zapalenie żył, zaczerwienienie górnej części ciała i twarzy.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): gorączka po podaniu leku, dreszcze. Ból w klatce piersiowej oraz ból mięśni pleców.

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana: po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS).

Zdarzenia związane z infuzją

W trakcie lub krótko po zakończeniu szybkiej infuzji mogą wystąpić reakcje anafilaktoidalne, w tym niedociśnienie, duszność, pokrzywka lub świąd. Może wystąpić zaczerwienienie skóry górnej części ciała (zespół czerwonego człowieka), ból i kurcze mięśni klatki piersiowej oraz pleców.

Reakcje te ustępują po zatrzymaniu podawania, zwykle w czasie od 20 minut do 2 godzin. Infuzję wankomycyny należy przeprowadzać powoli (przez czas dłuższy niż 60 minut - patrz punkt 4.4).

Ototoksyczność może być przemijająca lub trwała i zgłaszano ją głównie u pacjentów, którym podano dawkę większą niż zalecana, u pacjentów, którzy w przeszłości doświadczyli pogorszenia słuchu oraz w przypadku jednoczesnej terapii innymi lekami ototoksycznymi, takimi jak aminoglikozydy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zaleca się leczenie wspomagające z utrzymaniem przesączania kłębuszkowego. Wankomycyna jest słabo usuwana z krwi drogą hemodializy lub dializy otrzewnowej. Według doniesień korzyść płynąca z hemoperfuzji z zastosowaniem żywicy Amberlite XAD-4 jest ograniczona.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki do stosowania ogólnoustrojowego, antybiotyki glikopeptydowe, kod ATC: J01X A01

Mechanizm działania

Wankomycyna to trójcykliczny antybiotyk glikopeptydowy, który u wrażliwych bakterii hamuje syntezę ściany komórkowej wiążąc się z dużym powinowactwem do końca D-alanylo-D-alaninowego podjednostek prekursorowych ściany komórkowej. Lek działa bakteriobójczo na mikroorganizmy ulegające podziałom.

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 jest większe od MIC, czyli minimalnego stężenia hamującego wzrost docelowych drobnoustrojów.

Wankomycyna wykazuje działanie w sposób niezależny od stężenia, stosunek wartości pola pod krzywą stężeń (AUC) do minimalnego stężenia hamującego (MIC) badanego drobnoustroju jest pierwszorzędowym parametrem skuteczności.

Mechanizm oporności

Oporność nabyta na antybiotyki glikopeptydowe występuje najczęściej w przypadku bakterii *Enterococcus* i jest spowodowana nabyciem różnych kompleksów genu *van* odpowiedzialnego za zmianę docelowej sekwencji D-alanylo-D-alaniny na D-alanylo-D-mleczan lub D-alanylo-D-serynę, które słabo wiążą wankomycynę. W przypadku niektórych genów *van* odnotowano oporność krzyżową z teikoplaniną. Obniżona wrażliwość lub oporność na wankomycynę u rodzaju *Staphylococcus* nie została dobrze zbadana. Rzadko stwierdzano obecność genów *van* u bakterii *Staphylococcus aureus*, w przypadku których zmiany struktury ściany komórkowej powodują „pośrednią” wrażliwość, najczęściej o niejednorodnym charakterze.

Wrażliwość

Wankomycyna wykazuje skuteczność działania na bakterie gram-dodatnie. Bakterie gram-ujemne są odporne.

Występowanie oporności nabytej może być zróżnicowane geograficznie i czasowo dla wybranych gatunków. Pożądane są lokalne informacje dotyczące oporności, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady eksperta dotyczącej lokalnego występowania oporności, ponieważ skuteczność preparatu przynajmniej w kilku rodzajach zakażeń jest kwestionowana.

Stężenia graniczne

Zalecenia EUCAST (Europejskiego Komitetu do spraw Badania Wrażliwości na Środki Przeciwdrobnoustrojowe)

	Wrażliwy	Oporny
<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
Bakterie Gram-dodatnie beztlenowe	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Niezwiązane z gatunkiem*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

*Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem ustalono głównie na podstawie danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych i są one niezależne od dystrybucji wartości MIC poszczególnych gatunków. Należy się nimi posługiwać wyłącznie w przypadku gatunków, dla których nie ustalono odpowiadających im stężeń granicznych, nie zaś w przypadku tych gatunków, dla których testy wrażliwości są niezalecane.

<u>Grupy</u>
<u>Powszechne gatunki wrażliwe</u>
Gram-dodatnie <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus koagulazoujemny</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Clostridium spp.</i>
<u>Gatunki, u których może wystąpić problem oporności nabytej</u>
<i>Enterococcus faecium</i>
<u>Organizmy 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

Wchłanianie

Wankomycyna podawana jest dożylnie w leczeniu zakażeń ogólnoustrojowych. W przypadku pacjentów z prawidłową czynnością nerek, infuzja dożylna wielokrotnych dawek 1 g wankomycyny (15 mg/kg mc.) w ciągu 60 minut daje średnie stężenie leku w osoczu wynoszące 50–60 µg/ml, 20–25 µg/ml oraz 5–10 µg/ml odpowiednio bezpośrednio po zakończeniu infuzji, po 2 godzinach i 11 godzinach od zakończenia infuzji. Infuzja dożylna wielokrotnych dawek 500 mg w ciągu 30 minut daje średnie stężenie leku w osoczu wynoszące 40–50 mg/l, 19–20 mg/l oraz 10–11 mg/l odpowiednio bezpośrednio po zakończeniu infuzji, po 2 godzinach i 6 godzinach od zakończenia infuzji. Stężenie leku w osoczu uzyskane po podaniu wielokrotnych dawek jest podobne do stężenia uzyskanego po podaniu pojedynczej dawki.

W przypadku stosowania doustnego mająca dużą polaryzację wankomycyna praktycznie nie ulega wchłanianiu. Po podaniu doustnym występuje w formie czynnej w kale i dlatego jest odpowiednim środkiem chemioterapeutycznym do leczenia rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego i gronkowcowego zapalenia jelit.

Dystrybucja

Przy stężeniu wankomycyny w surowicy wynoszącym od 10 mg/l do 100 mg/l wiązanie leku do białek osocza wynosi w przybliżeniu 30–55%, według pomiaru przy użyciu ultrafiltracji. Po podaniu dożylnym chlorowodoru wankomycyny stężenie hamujące wykrywa się w płynie w jamie opłucnej, płynie osierdziowym i puchlinowym, mazi stawowej, moczu, otrzewnowym płynie dializacyjnym oraz w tkankach uszek przedsionków.

Gdy nie występuje zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, wankomycyna w niewielkim stopniu przenika barierę krew-mózg.

Eliminacja

Okres półtrwania wankomycyny w fazie eliminacji wynosi od 4 do 6 godzin u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i od 2,2 do 3 godzin u dzieci. W ciągu pierwszych 24 godzin w przybliżeniu 80% podanej dawki wankomycyny ulega wydaleniu z moczem drogą przesączania kłębuszkowego. Zaburzenie czynności nerek wydłuża wydalanie wankomycyny. U pacjentów beznerkowych średni okres półtrwania wynosi 7,5 dnia. Preparat jest metabolizowany w bardzo niewielkim stopniu. W przybliżeniu 35–65% dawki dootrzewnowej wankomycyny podanej podczas dializy otrzewnowej ulega regularnej absorpcji w ciągu sześciu godzin. Stężenie leku w surowicy wynoszące w przybliżeniu 8 mg/l uzyskuje się po dootrzewnowym podaniu wankomycyny w ilości 30 mg/kg mc. Mimo że wankomycyna nie ulega skutecznej eliminacji drogą hemodializy lub dializy otrzewnowej, odnotowywano zwiększenie klirensu wankomycyny przy zastosowaniu hemoperfuzji i hemofiltracji. Całkowity ogólnoustrojowy i nerkowy klirens wankomycyny może być mniejszy u osób w podeszłym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Ograniczone dane dotyczące działania mutagennego wykazują wyniki negatywne. Nie są dostępne długotrwałe badania na zwierzętach, które dotyczą możliwego działania rakotwórczego. W badaniach teratogenności, gdy szczury i króliki otrzymywały dawkę w przybliżeniu odpowiadającą dawce ludzkiej wyliczonej z uwzględnieniem powierzchni ciała (mg/m²) nie obserwowano bezpośredniego lub pośredniego działania teratogennego.

Nie są dostępne badania na zwierzętach dotyczące stosowania w okresie okołoporodowym i pourodzeniowym i dotyczące wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwór Vancomycin Actavis ma niską wartość pH, która może być powodem chemicznej lub fizycznej niestabilności po zmieszaniu z innymi składnikami. Należy unikać mieszania z roztworami zasadowymi. Każdy roztwór pozajelitowy powinien być przed użyciem sprawdzany wzrokowo pod kątem występowania osadu i przebarwień.

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

6.3 Okres ważności

Proszek zapakowany do sprzedaży

2 lata

Rozpuszczony koncentrat

Rozpuszczony koncentrat należy dodatkowo rozcieńczyć natychmiast po otrzymaniu.

Produkt rozcieńczony

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek zapakowany do sprzedaży

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Rozpuszczony koncentrat oraz produkt rozcieńczony

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

500 mg:

Fiolka o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła (typu I), z korkiem z gumy chlorobutylowej (typu I) pokrytym silikonem oraz wieczkiem typu *flip-off* z Aluminium/PP, w tekturowym pudełku.

1000 mg:

Fiolka o pojemności 20 ml z bezbarwnego szkła (typu I), z korkiem z gumy chlorobutylowej (typu I) pokrytym silikonem oraz wieczkiem typu *flip-off* z Aluminium/PP, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 1 fiołka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Przygotowanie rozpuszczonego koncentratu

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

Rozpuścić zawartość każdej fiolki 1000 mg w 20 ml sterylnej wody do wstrzykiwań.

Wygląd rozpuszczonego koncentratu

Przezroczysty roztwór, bezbarwny do jasnożółtego, wolny od włókien i widocznych cząstek stałych.

Jeden ml rozpuszczonego koncentratu zawiera 50 mg wankomycyny.

Informacje na temat przechowywania rozpuszczonego koncentratu, patrz punkt 6.3.

Przygotowanie końcowego roztworu do infuzji

Rozpuszczony koncentrat zawierający 50 mg/ml wankomycyny należy rozcieńczyć natychmiast po otrzymaniu.

Odpowiednie rozcieńczalniki to:

Roztwór sodu chloru 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań, roztwór sodu chloru 9 mg/ml (0,9%) i glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań, roztwór Ringera z dodatkiem octanu do wstrzykiwań.

Przed podaniem rozpuszczone i rozcieńczone roztwory należy sprawdzić wzrokowo pod względem występowania nierozpuszczonych cząstek lub przebarwień. Można stosować jedynie przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego roztwór, wolny od włókien i widocznych cząstek stałych.

Infuzja przerywana

Rozpuszczony koncentrat zawierający 500 mg wankomycyny (50 mg/ml) musi zostać rozcieńczony co najmniej 100 ml rozpuszczalnika natychmiast po rozpuszczeniu.

Rozpuszczony koncentrat zawierający 1000 mg wankomycyny (50 mg/ml) musi zostać rozcieńczony co najmniej 200 ml rozpuszczalnika natychmiast po rozpuszczeniu.

Stężenie wankomycyny w roztworze do infuzji nie powinno być większe niż 5 mg/ml.

Żądana dawka powinna być podawana powoli drogą infuzji dożylną z szybkością nie przekraczającą 10 mg/minutę przez co najmniej 60 minut lub dłużej.

Informacje na temat warunków przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

Usuwanie

Fiolki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku. Niezużyty produkt należy wyrzucić.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

500 mg: 22607

1000 mg: 22608

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.08.2015

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