

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vancomycin Sandoz, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Vancomycin Sandoz, 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Vancomycin Sandoz, 500 mg
Każda fiolka zawiera 500 mg wankomycyny (*Vancomycinum*) w postaci chlorowodoru, co odpowiada 500 000 IU wankomycyny.

Vancomycin Sandoz, 1000 mg
Każda fiolka zawiera 1000 mg wankomycyny (*Vancomycinum*) w postaci chlorowodoru, co odpowiada 1 000 000 IU wankomycyny.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

Przygotowany roztwór ma pH około 3.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Wankomycyna jest wskazana do stosowania u dorosłych i u dzieci od urodzenia.

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

Wankomycyna jest wskazana do stosowania u pacjentów wszystkich grup wiekowych w leczeniu następujących zakażeń (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):

- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (ang. complicated skin and soft tissue infections, cSSTI);
- zakażenia kości i stawów;
- pozaszpitalne zapalenie płuc (ang. community acquired pneumonia, CAP);
- szpitalne zapalenie płuc (ang. hospital acquired pneumonia, HAP), w tym respiratorowe zapalenie płuc (ang. ventilator-associated pneumonia, VAP).
- zakaźne zapalenie wsierdzia.

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

Wankomycyna jest wskazana również do stosowania w okołoperacyjnej profilaktyce przeciwbakteryjnej u pacjentów wszystkich grup wiekowych, u których istnieje duże ryzyko

bakteryjnego zapalenia wsierdza w razie poważnego zabiegu chirurgicznego.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jeśli to wskazane, wankomycynę należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi.

Dawkę początkową należy ustalać na podstawie całkowitej masy ciała pacjenta. Kolejne modyfikacje dawki powinny być uzależnione od stężenia w surowicy z zamiarem osiągnięcia docelowego stężenia terapeutycznego. Przy ustalaniu kolejnych dawek i odstępów pomiędzy nimi należy też brać pod uwagę czynność nerek.

Poniżej podano zalecane schematy dawkowania.

Pacjenci w wieku 12 i starsi

Zalecana dawka to 15 do 20 mg/kg masy ciała co 8 do 12 godzin (nie stosować więcej niż 2 g na dawkę). U pacjentów w ciężkim stanie można zastosować dawkę nasycającą 25 do 30 mg/kg mc., aby ułatwić szybkie osiągnięcie docelowego minimalnego stężenia wankomycyny w surowicy.

Niemowlęta w wieku od pierwszego miesiąca życia i dzieci w wieku poniżej 12 lat

Zalecana dawka dożylna to 10 do 15 mg/kg masy ciała co 6 godzin.

Noworodki urodzone o czasie (od urodzenia do 27 dni wieku pourodzeniowego) oraz wcześniaki (od urodzenia do oczekiwanej daty porodu plus 27 dni)

W celu ustalenia schematu dawkowania dla noworodków należy zwrócić się o poradę do lekarza doświadczonego w leczeniu noworodków. Jeden z możliwych schematów dawkowania wankomycyny u noworodków przedstawiono w poniższej tabeli (patrz punkt 4.4):

PMA (tygodnie)	Dawka (mg/kg mc.)	Odstęp między dawkami (godziny)
<29	15	24
29 – 35	15	12
>35	15	8

PMA: wiek postkonceptyjny [czas, jaki upłynął od pierwszego dnia ostatniego krwawienia miesiączkowego do porodu (wiek ciążowy) plus czas, jaki upłynął od urodzenia (wiek pourodzeniowy)].

Czas trwania leczenia

Sugerowany czas trwania leczenia podano w poniższej tabeli. W każdym przypadku czas leczenia należy dostosować do rodzaju i ciężkości zakażenia oraz do indywidualnej odpowiedzi klinicznej.

Wskazanie	Czas trwania leczenia
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich - bez martwicy - z martwicą	7 do 14 dni 4 do 6 tygodni*
Zakażenia kości i stawów	4 do 6 tygodni**
Pozaszpitalne zapalenie płuc	7 do 14 dni
Szpitalne zapalenie płuc, w tym respiratorowe zapalenie płuc	7 do 14 dni
Zakaźne zapalenie wsierdza	4 do 6 tygodni***

* Kontynuować do czasu, gdy niepotrzebne będzie dalsze usuwanie martwiczych tkanek, stan kliniczny pacjenta poprawi się i pacjent nie będzie gorączkował od 48 do 72 godzin.

** W przypadku okołoprotezowych zakażeń stawów należy rozważyć dłuższe cykle doustnego leczenia supresyjnego odpowiednimi antybiotykami.

*** Czas trwania i konieczność stosowania leczenia skojarzonego zależy od typu zastawki i mikroorganizmu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Może być konieczne zastosowanie mniejszych dawek podtrzymujących ze względu na związane z wiekiem osłabienie czynności nerek.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów dorosłych i u dzieci z zaburzeniami czynności nerek należy brać pod uwagę wstępną dawkę początkową, a następnie oznaczenia minimalnego stężenia wankomycyny w surowicy zamiast zaplanowanego schematu leczenia, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub przechodzącym leczenie nerkozastępcze (ang. renal replacement therapy, RRT), ze względu na liczne zmienne czynniki wpływające na stężenie wankomycyny u takich pacjentów.

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek nie wolno zmniejszać dawki początkowej. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek preferowane jest wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami zamiast podawania mniejszych dawek.

Należy właściwie ocenić jednoczesne podawane innych produktów leczniczych, które mogą zmniejszyć klirens wankomycyny i (lub) nasilić jej działania niepożądane (patrz punkt 4.4). Wankomycyna jest w niewielkim stopniu usuwana przez hemodializę przerywaną. Jednak zastosowanie błon filtracyjnych o dużej przepuszczalności lub ciągłego leczenia nerkozastępczego (ang. continuous renal replacement therapy, CRRT) zwiększa klirens wankomycyny i zasadniczo wymaga podawania dawek uzupełniających (zwykle po sesji hemodializy w przypadku hemodializy przerywanej).

Dorośli

Modyfikacje dawki u dorosłych pacjentów mogą być oparte na szybkości filtracji kłębuszkowej oszacowanej (ang. glomerular filtration rate estimated, eGFR) według następującego wzoru:

Mężczyźni: $[masa\ (kg) \times 140 - wiek\ (lata)] / 72 \times$ stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)

Kobiety: $0,85 \times$ wartość wyliczona wg powyższego wzoru

Zwykła dawka początkowa dla dorosłych pacjentów wynosi 15 do 20 mg/kg mc.; dawkę tę można podawać co 24 godziny pacjentom z klirensiem kreatyniny od 20 do 49 ml/min. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 20 ml/min) lub pacjentów przechodzących terapię nerkozastępczą odpowiednie odstępy między dawkami i wielkość kolejnych dawek w dużym stopniu zależą od stosowanej procedury RRT i należy je ustalać w oparciu o wartości minimalnego stężenia wankomycyny w surowicy oraz przetrwałą czynność nerek (patrz punkt 4.4). W zależności od sytuacji klinicznej można rozważyć wstrzymanie kolejnej dawki do czasu oznaczenia stężenia wankomycyny we krwi.

U pacjentów w stanie krytycznym z zaburzeniami czynności nerek nie należy zmniejszać wstępnej dawki nasycającej (25 do 30 mg/kg mc.).

Dzieci i młodzież

Modyfikacje dawki u dzieci w wieku 1 roku i starszych mogą być oparte na szybkości filtracji kłębuszkowej oszacowanej (eGFR) na podstawie zmodyfikowanego wzoru Schwartza:

$eGFR\ (ml/min/1,73\ m^2) = (wzrost\ w\ cm \times 0,413) /$ stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)

$eGFR\ (ml/min/1,73\ m^2) = (wzrost\ w\ cm \times 36,2 /$ stężenie kreatyniny w surowicy ($\mu mol/l$)

W przypadku noworodków i niemowląt w wieku poniżej 1 roku należy zwrócić się o poradę eksperta, gdyż zmodyfikowany wzór Schwartza nie ma u nich zastosowania.

Orientacyjne zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży podane w tabeli poniżej podlegają tym samym zasadom, co zalecenia dla dorosłych pacjentów.

GFR (ml/min/1,73 m ²)	Dawka dożylna	Częstość
50-30	15 mg/kg	Co 12 godzin
29-10	15 mg/kg	Co 24 godziny
<10	10-15 mg/kg	Ponowne podanie w zależności od stężenia*
Hemodializa przerywana		
Dializa otrzewnowa		
Ciągłe leczenie nerkozastępcze	15 mg/kg	Ponowne podanie w zależności od stężenia*

* Odpowiedni czas podawania oraz wielkość kolejnych dawek w dużym stopniu zależą od stosowanej metody RRT i powinny być ustalone w oparciu o wartości stężenia wankomycyny w surowicy przed podaniem oraz resztkową czynność nerek. Zależnie od sytuacji klinicznej można rozważyć wstrzymanie kolejnej dawki do czasu oznaczenia stężenia wankomycyny we krwi.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Ciąża

U kobiet w ciąży konieczne może być znaczne zwiększenie dawek w celu osiągnięcia terapeutycznego stężenia wankomycyny w surowicy (patrz punkt 4.6).

Pacjenci otyli

U pacjentów otyłych dawkę początkową należy dostosować indywidualnie na podstawie całkowitej masy ciała, tak jak u pacjentów o prawidłowej masie ciała.

Kontrolowanie stężenia wankomycyny w surowicy

Częstość kontroli terapeutycznego stężenia leku (ang. therapeutic drug monitoring, TDM) należy dostosować indywidualnie do sytuacji klinicznej i reakcji na leczenie i może wynosić od codziennego pobierania próbek u niektórych niestabilnych hemodynamicznie pacjentów do co najmniej raz w tygodniu u stabilnych pacjentów z widoczną reakcją na leczenie. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek stężenie wankomycyny w surowicy należy oznaczać drugiego dnia leczenia, bezpośrednio przed podaniem następnej dawki.

U pacjentów poddawanych hemodializie przerywanej stężenie wankomycyny należy oznaczyć przed rozpoczęciem sesji hemodializy.

Po podaniu doustnym należy kontrolować stężenie wankomycyny w surowicy u pacjentów z zapalnymi chorobami jelit (patrz punkt 4.4).

Minimalne terapeutyczne stężenie wankomycyny we krwi powinno zazwyczaj wynosić 10-20 mg/l, zależnie od miejsca zakażenia i wrażliwości patogenu. Laboratoria kliniczne zalecają zwykle stężenie minimalne 15-20 mg/l w celu zapewnienia lepszego pokrycia mikroorganizmów klasyfikowanych jako wrażliwe z wartością MIC \geq 1 mg/l (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W przewidywaniu indywidualnego dawkowania koniecznego do osiągnięcia odpowiedniej wartości AUC przydatne mogą być metody oparte na modelach. Takie podejście można zastosować zarówno przy obliczaniu indywidualnej dawki początkowej, jak i przy modyfikacji dawek na podstawie wyników TDM (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie dożylnie

Wankomycynę dożylną podaje się zwykle w infuzji przerywanej i zalecenia dotyczące dawkowania przedstawione w tym punkcie dla drogi dożylnej odnoszą się do tego sposobu podawania.

Wankomycynę należy podawać wyłącznie w powolnej infuzji dożylnej trwającej co najmniej godzinę lub z maksymalną szybkością 10 mg/min (którakolwiek trwa dłużej) w wystarczająco rozcieńczonym roztworze (co najmniej 100 ml na 500 mg lub co najmniej 200 ml na 1000 mg), patrz punkt 4.4.

Pacjenci, którzy wymagają ograniczenia podaży płynów, mogą również otrzymywać roztwór o stężeniu 500 mg/50 ml (1000 mg/100 ml), ale większe stężenie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych związanych z infuzją.

Instrukcja przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Można rozważyć stosowanie ciągłej infuzji wankomycyny, np. u pacjentów z niestabilnym klirensiem wankomycyny.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną.

Wankomycyny nie należy podawać domięśniowo ze względu na ryzyko martwicy w miejscu podania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Możliwe jest wystąpienie ciężkich, sporadycznie zakończonych zgonem reakcji nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.8). W przypadku reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie wankomycyny i zastosować odpowiednie leczenie ratunkowe.

U pacjentów otrzymujących wankomycynę przez dłuższy czas lub jednocześnie z innymi lekami, które mogą spowodować neutropenię albo agranulocytozę, należy regularnie kontrolować liczbę leukocytów. U wszystkich pacjentów otrzymujących wankomycynę należy okresowo wykonywać badania hematologiczne, badania moczu oraz badania czynności wątroby i nerek.

Wankomycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z reakcją alergiczną na teikoplaninę w wywiadzie, gdyż możliwa jest krzyżowa nadwrażliwość, w tym wstrząs anafilaktyczny zakończony zgonem.

Zakres aktywności przeciwbakteryjnej

Zakres aktywności przeciwbakteryjnej wankomycyny ogranicza się do organizmów Gram-dodatnich. Nie nadaje się do stosowania w monoterapii w leczeniu pewnych typów zakażeń, chyba że odpowiedzialny patogen został zidentyfikowany i jest wrażliwy na wankomycynę lub istnieje uzasadnione podejrzenie, że najbardziej prawdopodobny patogen(y) nadaje się do leczenia wankomycyną.

Racjonalne stosowanie wankomycyny powinno uwzględniać zakres aktywności przeciwbakteryjnej, profil bezpieczeństwa oraz zasadność standardowego leczenia przeciwbakteryjnego u konkretnego pacjenta.

Ototoksyczność

Działanie ototoksyczne, które może być przejściowe lub trwałe (patrz punkt 4.8) obserwowano u pacjentów z wcześniejszą głuchotą, pacjentów, którzy otrzymywali zbyt duże dawki dożylnie lub otrzymywali jednocześnie inny lek o działaniu ototoksycznym, taki jak antybiotyk aminoglikozydowy. Należy też unikać stosowania wankomycyny u pacjentów z istniejącym ubytkiem słuchu. Wystąpienie głuchoty może być poprzedzone szumem w uszach. Doświadczenie dotyczące innych antybiotyków wskazuje, że taka głuchota może się postępować mimo przerwania leczenia. W celu zmniejszenia

ryzyka ototoksyczności należy regularnie kontrolować stężenie wankomycyny we krwi; zalecane są też regularne badania słuchu.

Pacjenci w podeszłym wieku są szczególnie podatni na uszkodzenie narządu słuchu. U pacjentów w podeszłym wieku należy kontrolować czynność układu przedsionkowego oraz słuch podczas leczenia i po jego zakończeniu. Należy unikać podawania innych substancji o działaniu ototoksycznym podczas leczenia i bezpośrednio po jego zakończeniu.

Reakcje związane z infuzją

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

Częstość reakcji związanych z infuzją (niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, rumień, pokrzywka i świąd) zwiększa się podczas jednoczesnego podawania środków znieczulających (patrz punkt 4.5). Można zmniejszyć ich ryzyko podając wankomycynę w infuzji trwającej co najmniej 60 minut przed indukcją znieczulenia.

Ciężkie reakcje pęcherzowe

Podczas stosowania wankomycyny zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), patrz punkt 4.8. W razie wystąpienia podmiotowych lub przedmiotowych objawów SJS (np. postępująca wysypka skórna często z pęcherzami lub zmianami w obrębie błon śluzowych) należy natychmiast przerwać leczenie wankomycyną i zwrócić się o specjalistyczną ocenę dermatologiczną.

Reakcje związane z miejscem podania

U wielu pacjentów otrzymujących dożylnie wankomycynę może wystąpić ból i zapalenie żyły, niekiedy ciężkie. Częstość i ciężkość zapalenia żyły można zminimalizować podając produkt leczniczy powoli w postaci rozcieńzonego roztworu (patrz punkt 4.2) i zmieniając regularnie miejsce infuzji.

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania wankomycyny podawanej drogą dokanałową, dołędźwiową lub dokomorową.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym lub ototoksycznym

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

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

Leki znieczulające

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

Leki zmiotczające mięśnie

Jeśli wankomycyna podawana jest w czasie lub bezpośrednio po zakończeniu operacji, działanie (blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego) stosowanych jednocześnie leków zmiotczających

mięśnie (takich jak sukcyńlocholina) może być nasilone i przedłużone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczającego doświadczenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania wankomycyny u kobiet w ciąży. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt nie wykazały żadnego wpływu na rozwój zarodka, płodu lub przebieg ciąży (patrz punkt 5.3).

Wankomycyna przenika przez łożysko i nie można wykluczyć ryzyka ototoksycznego i nefrotoksycznego działania na płód i noworodka. Z tego względu wankomycynę można podawać w okresie ciąży tylko w razie bezwzględnej konieczności i po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie przeprowadzono rozstrzygających badań dotyczących płodności, patrz punkt 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane to zapalenie żyły, objawy przypominające reakcje alergiczne oraz przekrwienie górnej części ciała (tzw. zespół czerwonego człowieka lub zespół czerwonej szyi) związane ze zbyt szybką dożylną infuzją wankomycyny.

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): odwracalna neutropenia, agranulocytoza, eozynofilia, małopłytkowość, pancytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): przemijająca lub trwała utrata słuchu.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): zawroty głowy pochodzenia obwodowego, szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego.

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia naczyniowe

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

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): zapalenie naczyń krwionośnych.

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 $< 1/1000$): nudności.

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

Częstość nieznana: wymioty, biegunka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): przekrwienie górnej części ciała (zespół czerwonego człowieka), wysypka i zapalenie błon śluzowych, świąd, pokrzywka.

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

Częstość nieznana: zespół DRESS (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi), ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): niewydolność nerek, objawiająca się głównie zwiększeniem stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek.

Częstość nieznana: ostra martwica kanalików nerkowych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): gorączka polekowa, dreszcze, bóle i kurcze mięśni klatki piersiowej i grzbietu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Odwracalna neutropenia zwykle rozpoczyna się tydzień lub później po rozpoczęciu leczenia dożylnego lub gdy łączna dawka wankomycyny przekroczy 25 g.

Podczas szybkiej infuzji lub wkrótce po jej zakończeniu mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, w tym świszczący oddech. Reakcje te ustępują po przerwaniu podawania leku, zwykle w ciągu 20 minut do 2 godzin. Wankomycynę należy podawać w powolnej infuzji (patrz punkty 4.2 i 4.4). Po wstrzyknięciu domięśniowym może wystąpić martwica.

Szum w uszach, przypuszczalnie poprzedzający wystąpienie głuchoty, należy traktować jako wskazanie do przerwania leczenia.

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

W razie podejrzenia dermatozy pęcherzowej należy przerwać leczenie i przeprowadzić specjalistyczną ocenę dermatologiczną.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa u dzieci i dorosłych jest zasadniczo zgodny. Opisywano przypadki działania nefrotoksycznego u dzieci, zwykle w związku ze stosowaniem innych leków nefrotoksycznych, takich jak antybiotyki aminoglikozydowe.

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

Opisano działanie toksyczne spowodowane przedawkowaniem.

Dzieci i młodzież

Dożylnie podanie wankomycyny w dawce 500 mg spowodowało u 2-letniego dziecka śmiertelne zatrucie.

U dorosłego podanie dawki całkowitej 56 g w ciągu 10 dni spowodowało niewydolność nerek. W szczególnych warunkach dużego ryzyka (np. w ciężkich zaburzeniach czynności nerek) wankomycyna może osiągnąć duże stężenie w surowicy i może działać oto- i nefrotoksycznie.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: glikopeptydy przeciwbakteryjne. Kod ATC: J01XA01

Mechanizm działania

Wankomycyna jest trójpierścieniowym antybiotykiem glikopeptydowym, który hamuje syntezę ściany komórkowej wrażliwych bakterii przez wiązanie się z dużym powinowactwem z D-alanylo-D-alaninowym końcem cząsteczek prekursorowych ściany komórkowej. Wywiera powolne działanie bakteriobójcze wobec dzielących się mikroorganizmów, ponadto zaburza przepuszczalność błony komórkowej bakterii i syntezę RNA.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Wankomycyna wykazuje aktywność niezależną od stężenia, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) podzielone przez minimalne stężenie hamujące (ang. minimum inhibitory concentration, MIC) dla mikroorganizmu docelowego stanowi główny prognostyczny wskaźnik skuteczności. Na podstawie danych uzyskanych z badań *in vitro* na zwierzętach oraz ograniczonych danych dotyczących ludzi, stosunek AUC/MIC wynoszący 400 został ustalony jako docelowa wartość PK/PD konieczna do uzyskania skuteczności klinicznej wankomycyny. Do osiągnięcia tego celu, gdy MIC jest $\geq 1,0$ mg/l, konieczne jest stosowanie dawek z górnego zakresu dawkowania oraz utrzymanie dużego minimalnego stężenia w surowicy (15-20 mg/l), patrz punkt 4.2.

Mechanizm oporności

Nabyta odporność na antybiotyki glikopeptydowe występuje najczęściej u enterokoków i polega na nabyciu różnych kompleksów genów *van*, które zmieniają punkt uchwytu (D-alanylo-D-alanin) w D-alanylo-D-mleczan lub D-alanylo-D-serynę, z którymi wankomycyna słabo się wiąże. W niektórych krajach obserwuje się coraz większą liczbę przypadków oporności, zwłaszcza wśród enterokoków; szczególnie niepokojące jest występowanie wielolekoopornych szczepów *Enterococcus faecium*.

Geny *van* rzadko stwierdza się u szczepów *Staphylococcus aureus*, u których zmiany struktury ściany komórkowej powodują „pośrednią” wrażliwość, najczęściej heterogenną. Zgłaszano również występowanie szczepów gronkowca metycylinoopornego (ang. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) o zmniejszonej wrażliwości na wankomycynę. Zmniejszona wrażliwość lub oporność szczepów *Staphylococcus* na wankomycynę nie jest dobrze poznana. Wymaga to kilku elementów genetycznych i wielu mutacji.

Drobnoustroje odporne na wankomycynę nie wykazują krzyżowej oporności na inne antybiotyki. Istnieje oporność krzyżowa na inne antybiotyki glikopeptydowe, takie jak teikoplanina. Podczas leczenia rzadko dochodzi do powstania wtórnej oporności.

Synergizm

Wankomycyna podczas skojarzonego stosowania z antybiotykami aminoglikozydowymi wykazuje synergiczne działanie na wiele szczepów gronkowca złocistego, paciorkowców grupy D nienależących do rodzaju *Enterococcus*, enterokoków i paciorkowców z grupy *viridans*. Wankomycyna w skojarzeniu z cefalosporynami działa synergicznie na niektóre szczepy *Staphylococcus epidermidis* odporne na oksacylinę, zaś wankomycyna w skojarzeniu z ryfampicyną działa synergicznie na *Staphylococcus epidermidis* i częściowo synergicznie na niektóre szczepy gronkowca złocistego. Wankomycyna w skojarzeniu z cefalosporynami może również wykazywać działanie antagonistyczne na niektóre szczepy *Staphylococcus epidermidis*, a w skojarzeniu z ryfampicyną - na niektóre szczepy gronkowca złocistego; przydatne jest sprawdzenie synergizmu przed podaniem leków.

Należy pobrać próbkę kultur bakteryjnych w celu wyizolowania i zidentyfikowania drobnoustroju wywołującego zakażenie oraz określenia jego wrażliwości na wankomycynę.

Wartości graniczne w testach wrażliwości

Wankomycyna jest aktywna wobec bakterii Gram-dodatnich, takich jak gronkowce, paciorkowce, enterokoki, pneumokoki i *Clostridium*. Bakterie Gram-ujemne są odporne.

Rozpowszechnienie oporności może się różnić dla danego gatunku drobnoustroju w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Pożądane są dane lokalne na temat oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty. Informacje te stanowią tylko przybliżone wytyczne co do szansy na wystąpienie wrażliwości drobnoustrojów na wankomycynę.

Niżej przedstawiono wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) określone przez Europejską komisję ds. badania wrażliwości na leki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST):

	Wrażliwy	Oporny
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
Gronkowce koagulazoujemne ¹	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. grupy A, B, C i G	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤2 mg/l	>2 mg/l
Gram-dodatnie beztlenowce	≤2 mg/l	>2 mg/l

¹ *S. aureus* z wartością MIC wankomycyny 2 mg/l znajduje się na granicy rozkładu typu dzikiego i odpowiedź kliniczna może być zaburzona.

Gatunki zwykle wrażliwe

Gram-dodatnie

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus oporny na metycylinę

Gronkowce koagulazoujemne

Staphylococcus spp.

<p><i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> spp.</p> <p><i>Enterococcus</i> spp.</p> <p>Gatunki beztlenowe <i>Clostridium</i> spp. z wyjątkiem <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>
<p>Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej</p>
<p><i>Enterococcus faecium</i></p>
<p>Organizmy z opornością wrodzoną</p>
<p>Wszystkie bakterie Gram-ujemne</p> <p>Gram-dodatnie gatunki tlenowe <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Lactobacillus</i> ze zdolnością heterofermentacji <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp.</p> <p>Gatunki beztlenowe <i>Clostridium innocuum</i></p>
<p>Występowanie oporności na wankomycynę w poszczególnych szpitalach różni się, dlatego należy się zwrócić o odpowiednie informacje do miejscowego laboratorium mikrobiologicznego.</p>

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W leczeniu zakażeń ogólnoustrojowych wankomycynę podaje się dożylnie.

W wyniku podawania pacjentom z prawidłową czynnością nerek trwającej 60 minut dożylniej infuzji wielu dawek po 1 g wankomycyny (15 mg/kg mc.) przybliżone średnie stężenie w osoczu 50-60 mg/l, 20-25 mg/l oraz 5-10 mg/l uzyskiwano, odpowiednio, bezpośrednio po zakończeniu infuzji oraz 2 i 11 godzin po infuzji. Stężenia w osoczu osiąmane po podaniu wielokrotnym są podobne do osiągniętych po podaniu jednej dawki.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 60 l/1,73 m² powierzchni ciała. Przy stężeniu wankomycyny w surowicy wynoszącym od 10 mg/l do 100 mg/l wiązanie leku z białkami osocza oceniane metodą ultrafiltracji wynosi około 30–55%.

Wankomycyna przenika łatwo przez łożysko i dociera do krwi pępowinowej. Wankomycyna przenika przez barierę krew-mózg w niewielkim stopniu, jeśli nie występuje stan zapalny opon mózgowych.

Metabolizm

Lek metabolizowany jest w bardzo małym stopniu. Po podaniu pozajelitowym wydalany jest niemal wyłącznie jako substancja mikrobiologicznie czynna (około 75-90% w ciągu 24 godzin) na drodze filtracji kłębuszkowej przez nerki.

Wydalenie

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek okres półtrwania w surowicy w fazie eliminacji wynosi około 4 do 6 godzin, u dzieci od 2,2 do 3 godzin. Klirens osoczowy wynosi około 0,058 l/kg mc./godzinę, a klirens nerkowy około 0,048 l/kg mc./godzinę. W ciągu pierwszych 24 godzin około 80% podanej dawki wydalone jest w moczu na drodze filtracji kłębuszkowej. Zaburzenia czynności nerek opóźniają wydalenie wankomycyny. U pacjentów bez czynności nerek średni okres półtrwania wynosi 7,5 dnia. Ze względu na ototoksyczne działanie wankomycyny, w takich przypadkach zaleca się kontrolowanie stężenia wankomycyny w osoczu.

Wydalanie z żółcią jest nieznaczne (mniej niż 5% dawki).

Wankomycyna nie jest eliminowana w znaczącym stopniu przez hemodializę lub dializę otrzewnową, jednak istnieją doniesienia na temat zwiększenia klirensu wankomycyny przez hemoperfuzję i hemofiltrację.

Liniowość/nieliniowość

Stężenie wankomycyny zasadniczo zwiększa się proporcjonalnie do zwiększającej się dawki. Stężenie w osoczu po podawaniu wielokrotnym i po podaniu jednorazowym jest podobne.

Charakterystyka w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Wankomycyna jest usuwana głównie na drodze filtracji kłębuszkowej. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony, a klirens całkowity jest zmniejszony. Dlatego należy wyliczyć optymalną dawkę w oparciu o zalecenia dotyczące dawkowania podane w punkcie 4.2.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby farmakokinetyka wankomycyny nie zmienia się.

Kobiety w ciąży

U kobiet w ciąży konieczne może być znaczne zwiększenie dawek w celu osiągnięcia terapeutycznego stężenia w surowicy (patrz punkt 4.6).

Pacjenci z nadwagą

U pacjentów z nadwagą dystrybucja wankomycyny może być zmieniona ze względu na zwiększenie objętości dystrybucji i klirensu nerkowego, a także zmiany wiązania z białkami osocza. W tych subpopulacjach stwierdzono większe stężenie wankomycyny w surowicy niż oczekiwane u zdrowych dorosłych mężczyzn (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka wankomycyny wykazuje dużą zmienność międzyosobniczą u wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie. U noworodków objętość dystrybucji wankomycyny po podaniu dożylnym wynosi od 0,38 do 0,97 l/kg, podobnie jak u dorosłych, zaś klirens wynosi od 0,63 do 1,4 ml/kg/min. Okres półtrwania wynosi od 3,5 do 10 godzin i jest dłuższy niż u dorosłych, co odzwierciedla zwykle mniejsze wartości klirensu u noworodków.

U niemowląt i starszych dzieci objętość dystrybucji waha się w zakresie 0,26-1,05 l/kg, natomiast klirens waha się w zakresie 0,33-1,87 ml/kg/min.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Badania na zwierzętach dotyczące stosowania wankomycyny w okresie około- i pourodzeniowym i dotyczące wpływu na płodność nie są dostępne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwory wankomycyny mają małe pH. Może to powodować brak stabilności chemicznej lub fizycznej po zmieszaniu z innymi substancjami. Dlatego każdy roztwór do podawania pozajelitowego należy przed użyciem obejrzeć w celu stwierdzenia, czy nie wytrąca się osad lub nie nastąpiła zmiana zabarwienia.

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

Leczenie skojarzone

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

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

6.3 Okres ważności

Proszek

2 lata

Przygotowany roztwór

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

Roztwór po rozcieńczeniu

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

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

Ze względów mikrobiologicznych produkt należy zużyć natychmiast, w przeciwnym razie za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Produkt leczniczy można przechowywać do 24 godzin w temperaturze 2°C-8°C, chyba że sporządzenie roztworu i jego rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Warunki przechowywania przygotowanego i rozcieńczonego roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowania zawierają 1, 5, 10 i 100 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się na rynku.

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

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

Przygotowanie roztworu do infuzji

Produkt leczniczy Vancomycin Sandoz, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, należy rozpuścić w 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Produkt leczniczy Vancomycin Sandoz, 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, należy rozpuścić w 20 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Jeden ml otrzymanego roztworu zawiera 50 mg wankomycyny.

Wygląd przygotowanego roztworu

Przygotowany roztwór jest przejrzysty i bezbarwny do lekko żółtawobrazowego, nie zawiera widocznych cząstek.

Warunki przechowywania przygotowanego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

Przygotowanie rozcieńczonego roztworu do infuzji

Przygotowany w opisany wyżej sposób roztwór, zawierający wankomycynę w stężeniu 50 mg/ml, należy dalej rozcieńczyć.

Odpowiednimi rozcieńczalnikami są:

5% roztwór glukozy do wstrzykiwań lub

0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub

5% roztwór glukozy z 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.

Infuzja przerywana

Vancomycin Sandoz, 500 mg

Przygotowany roztwór zawierający 500 mg wankomycyny (50 mg/ml) należy następnie rozcieńczyć przez dodanie co najmniej 100 ml rozcieńczalnika (do 5 mg/ml).

Vancomycin Sandoz, 1000 mg

Przygotowany roztwór zawierający 1000 mg wankomycyny (50 mg/ml) należy następnie rozcieńczyć przez dodanie co najmniej 200 ml rozcieńczalnika (do 5 mg/ml).

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

Lek w żądanej dawce należy podawać powoli dożylnie, z szybkością nie większą niż 10 mg/minutę, przez co najmniej 60 minut lub nawet dłużej.

Infuzja ciągła

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

Wygląd rozcieńczonego roztworu

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

Warunki przechowywania rozcieńzonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

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

Usuwanie niewykorzystanego leku

Fiolki przeznaczone są do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vancomycin Sandoz, 500 mg	Pozwolenie nr 17020
Vancomycin Sandoz, 1000 mg	Pozwolenie nr 17021

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.06.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.04.2018 r.