

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera wankomycyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 500 mg wankomycyny (co odpowiada nie mniej niż 525 000 j.m. wankomycyny).
Po rekonstytucji za pomocą 10 ml wody do wstrzykiwań powstały w wyniku tego koncentrat roztworu do infuzji zawiera wankomycynę w stężeniu 50 mg/ml.

Jedna fiolka zawiera wankomycyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 1000 mg wankomycyny (co odpowiada nie mniej niż 1 050 000 j.m. wankomycyny).

Po rekonstytucji za pomocą 20 ml wody do wstrzykiwań powstały w wyniku tego koncentrat roztworu do infuzji zawiera wankomycynę w stężeniu 50 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub kremowy proszek.

Wartość pH koncentratu roztworu do infuzji uzyskanego w wyniku rekonstytucji wynosi 2,5-4,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ciężkie zakażenia wywołane przez bakterie Gram-dodatnie wrażliwe na wankomycynę, których nie można leczyć innymi antybiotykami lub których leczenie nie powiodło się, lub wywołujące je bakterie są odporne na inne antybiotyki, takie jak penicyliny i cefalosporyny:

- zapalenie wsierdzia,
- zakażenia kości (zapalenie kości, zapalenie kości i szpiku kostnego),
- zakażenia dolnych dróg oddechowych (bakteryjne zapalenie płuc / wewnątrzszpitalne bakteryjne zapalenie płuc),
- zakażenia tkanek miękkich.

Leczenie pacjentów z bakteriami, co do której potwierdzono lub podejrzewa się związek z którymkolwiek z wymienionych wyżej rodzajów zakażenia.

Zapalenie wsierdzia wywołane przez enterokoki, *Streptococcus viridans* lub *S. bovis* należy leczyć za pomocą wankomycyny w skojarzeniu z antybiotykiem aminoglikozydowym.

Wankomycyna może być stosowana w okołoperacyjnej profilaktyce bakteryjnego zapalenia wsierdza u pacjentów narażonych na duże ryzyko rozwoju tego schorzenia poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym (np. zabiegom z zakresu kardiochirurgii lub chirurgii naczyniowej), u których nie można stosować odpowiedniego antybiotyku beta-laktamowego.

Należy uwzględniać obowiązujące wytyczne dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę należy ustalać indywidualnie, uwzględniając masę ciała, wiek i stopień wydolności nerek pacjenta.

Pacjenci z prawidłową czynnością nerek, dorośli i dzieci w wieku od 12 lat:

Zazwyczaj stosowana dawka przy podaniu dożylnym wynosi 500 mg co 6 godzin albo 1000 mg co 12 godzin. W szczególnych okolicznościach oraz w przypadku ciężkich i zagrażających życiu zakażeń można — w celu uzyskania optymalnych stężeń poprzedzających podanie kolejnej dawki — rozważyć podawanie dawki 15-20 mg/kg mc. co 8-12 godzin (patrz „Monitorowanie stężenia wankomycyny w surowicy” w dalszej części tego punktu oraz punkt 5.1).

Ogólnie przyjęty schemat dawkowania wankomycyny w bakteryjnym zapaleniu wsierdza to 1000 mg dożylnie co 12 godzin przez 4 tygodnie w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi antybiotykami (gentamycyną łącznie z ryfampicyną, gentamycyną, streptomycyną).

Enterokokowe zapalenie wsierdza leczy się przez 6 tygodni wankomycyną w skojarzeniu z antybiotykiem aminoglikozydowym. Należy zapoznać się z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Profilaktyka okołoperacyjna bakteryjnego zapalenia wsierdza:

U dorosłych stosuje się 1000 mg wankomycyny dożylnie przed zabiegiem chirurgicznym (przed wprowadzeniem do znieczulenia), przy czym w zależności od czasu trwania i rodzaju zabiegu można podać dawkę 1000 mg wankomycyny dożylnie 12 godzin po jego zakończeniu.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Ze względu na naturalne obniżanie się wskaźnika filtracji kłębuszkowej z wiekiem, stężenie wankomycyny w surowicy może być większe, jeśli dawkowanie nie zostanie odpowiednio zmodyfikowane (dawkowanie przy zaburzeniu czynności nerek — patrz tabela).

Dzieci i młodzież

Dzieci (w wieku od 1 miesiąca do 12 lat):

Zazwyczaj stosowana dobową dawka dożylna to 40 mg/kg mc., zazwyczaj w 4 dawkach pojedynczych, czyli 10 mg/kg mc. co 6 godzin. Dawkę tę można zwiększać do 60 mg/kg mc. na dobę (patrz punkt 5.1).

Noworodki w wieku do 1 miesiąca:

W przypadku noworodków i małych niemowląt dawki mogą być niższe. Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 15 mg/kg mc. i dawek podtrzymujących wynoszących 10 mg/kg mc. co 12 godzin w pierwszym tygodniu życia, a następnie co 8 godzin w okresie do ukończenia pierwszego miesiąca życia. Może być konieczne monitorowanie stężenia wankomycyny w surowicy.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek dawkowanie należy dostosować do tempa wydalania. W takich przypadkach może być pomocne oznaczanie stężenia wankomycyny w surowicy, szczególnie u ciężko chorych pacjentów ze zmiennym stopniem wydolności nerek.

Poniższa tabela dawkowania może służyć jako wskazówka w przypadku pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Dawka początkowa nie powinna być mniejsza od 15 mg/kg mc.

Klirens kreatyniny [ml/min]	Dawkowanie wankomycyny [mg/dobę]
>100	2000-1500
100-70	1500-1000
70-30	1000-500
20	300
10	150

Pacjenci z bezmoczem

Dawka początkowa zapewniająca uzyskanie stężeń terapeutycznych to 15 mg/kg mc. Dawka podtrzymująca wynosi około 1,9 mg/kg mc./dobę. Dla ułatwienia postępowania, u pacjentów dorosłych z ciężkim zaburzeniem czynności nerek można podawać dawkę podtrzymującą w zakresie od 250 do 1000 mg w kilkudniowych odstępach zamiast podawania leku codziennie.

Dawkowanie u pacjentów poddawanych hemodializie

U pacjentów z bezmoczem, którzy jednocześnie poddawani są hemodializie, możliwe jest następujące dawkowanie: dawka wysycająca 1000 mg plus dawka podtrzymująca 1000 mg co 7-10 dni. Jeśli do hemodializy wykorzystywane są błony polisulfonowe (dializa wysokoprzepływowa), wówczas okres półtrwania wankomycyny ulega skróceniu. U pacjentów regularnie poddawanych hemodializie może być konieczne zastosowanie wyższej dawki podtrzymującej.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Brak dowodów wskazujących na konieczność obniżenia dawek u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Monitorowanie stężenia wankomycyny w surowicy:

Stężenie wankomycyny w surowicy należy oznaczyć w drugiej dobie leczenia bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki, a następnie godzinę po zakończeniu wlewu dożylnego. Stężenie terapeutyczne wankomycyny we krwi powinno mieścić się w zakresie od 30 do 40 mg/l (maksymalnie 50 mg/l) godzinę po zakończeniu wlewu dożylnego, a minimalne (zaraz przed podaniem kolejnej dawki) — w zakresie od 5 do 10 mg/l.

Stężenie należy zwykle oznaczać dwa lub trzy razy w tygodniu.

Sposób podawania

Drogą pozajelitową wankomycynę należy podawać wyłącznie w postaci powolnego wlewu dożylnego (z szybkością nieprzekraczającą 10 mg/min, a w przypadku dawek pojedynczych w ilości mniejszej niż 600 mg przez co najmniej 60 minut) o odpowiednim rozcieńczeniu (co najmniej 100 ml na 500 mg lub co najmniej 200 ml na 1000 mg).

Pacjentom, u których istnieje konieczność ograniczenia podaży płynów, można też podawać roztwór o stężeniu 500 mg/50 ml lub 1000 mg/100 mg. W przypadku stosowania roztworów o wyższych stężeniach wzrasta ryzyko wystąpienia śród- i poinfuzyjnych działań niepożądanych.

Informacje na temat przygotowania roztworu, patrz punkt 6.6.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia uzależniony jest od nasilenia zakażenia, a także od poprawy w zakresie parametrów klinicznych i bakteriologicznych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na wankomycynę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

W przypadku wystąpienia ciężkich ostrych reakcji nadwrażliwości (np. anafilaksji) stosowanie wankomycyny należy natychmiast przerwać i zastosować typowe w tego rodzaju przypadkach odpowiednie postępowanie ratunkowe (obejmujące np. podanie leku przeciwhistaminowego, glikokortykosteroidów oraz — jeśli konieczne — zastosowanie sztucznej wentylacji).

W przypadku ostrego bezmoczności lub upośledzenia czynności narządu ślimakowego wankomycynę należy stosować wyłącznie ze wskazań życiowych.

Szybkie podanie omawianego produktu leczniczego w bolusie (tzn. w kilkuminutowym wstrzyknięciu) może wywoływać nasiloną reakcję hipotensyjną (która może objawiać się wstrząsem, a nawet zatrzymaniem krążenia), reakcjami histaminopodobnymi oraz wysypką grudkowo-plamistą lub rumieniową („zespół czerwonego człowieka” lub „zespół czerwonej szyi”).

Aby uniknąć nagłych reakcji śród- i poinfuzyjnych, wankomycynę należy podawać we wlewie dożylnym powoli, w postaci rozcieńzonego roztworu (o stężeniu od 2,5 do 5,0 g/l), z szybkością nieprzekraczającą 10 mg/min i przez okres co najmniej 60 minut. Przerwanie wlewu zwykle prowadzi do natychmiastowego ustąpienia tych reakcji.

Ze względu na ryzyko wystąpienia martwicy tkanek wankomycynę wolno podawać wyłącznie dożylnie. Ryzyko podrażnienia żył minimalizuje się poprzez podawanie wankomycyny we wlewie w postaci rozcieńzonego roztworu oraz poprzez zmianę miejsca podawania wlewów.

Podawanie wankomycyny we wstrzyknięciu dootrzewnowym podczas ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej wiązało się z wystąpieniem zespołu chemicznego zapalenia otrzewnej.

Wankomycynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z reakcjami alergicznymi na teikoplaninę, gdyż opisywano przypadki krzyżowych reakcji nadwrażliwości między wankomycyną i teikoplaniną.

Wankomycynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z niewydolnością nerek ze względu na to, że ryzyko rozwoju działań toksycznych u tych pacjentów jest dużo większe w przypadku długotrwałe utrzymującego się wysokiego stężenia tego antybiotyku. Dawkę należy zmniejszyć stosownie do stopnia zaburzenia czynności nerek. Ryzyko wystąpienia działań toksycznych jest znacznie większe w przypadku wysokich stężeń wankomycyny we krwi lub długotrwałego jej stosowania. Należy regularnie oznaczać stężenie wankomycyny we krwi i parametry czynnościowe nerek.

Działanie ototoksyczne, którego skutki mogą być przemijające lub trwałe (patrz punkt 4.8), opisywano u pacjentów z uprzednio stwierdzonym niedosłuchem, którzy otrzymywali zbyt wysokie dawki wankomycyny dożylnie bądź którzy otrzymywali jednocześnie z wankomycyną inną substancję czynną o działaniu ototoksycznym, np. antybiotyk aminoglikozydowy. Niedosłuch mogą poprzedzać szумы uszne. Z dotychczasowego doświadczenia ze stosowaniem innych antybiotyków wynika, że niedosłuch może postępować, pomimo zakończenia antybiotykoterapii. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań ototoksycznych, należy okresowo oznaczać stężenie wankomycyny we krwi i okresowo przeprowadzać badania słuchu.

U pacjentów ze stwierdzonym uprzednio niedosłuchem należy unikać stosowania wankomycyny.

W przypadku zastosowania wankomycyny u tych pacjentów, jej dawka powinna być regulowana stosownie do wyników przeprowadzanych okresowo oznaczeń jej stężenia we krwi. Pacjenci w podeszłym wieku są bardziej podatni na uszkodzenia słuchu.

Środki ostrożności

Wankomycyna wykazuje silne działanie drażniące tkanki i po wstrzyknięciu domięśniowym powoduje martwicę w miejscu podania. U wielu pacjentów otrzymujących wankomycynę mogą wystąpić ból i zakrzepowe zapalenie żył, które sporadycznie mogą być ciężkie. Częstość występowania i stopień ciężkości zakrzepowego zapalenia żył można zminimalizować, podając omawiany produkt leczniczy

powoli w postaci rozcieńczonego roztworu (patrz punkt 6.6) i regularnie zmieniając miejsce podawania wlewu. Częstość występowania reakcji śród- i poinfuzyjnych (niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie twarzy, rumień, pokrzywka i świąd) ulega zwiększeniu w przypadku jednoczesnego podawania środków znieczulających. Działanie to można zmniejszyć, podając wankomycynę we wlewie trwającym ponad 60 minut przed wprowadzeniem do znieczulenia.

Wankomycynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z reakcjami alergicznymi na teikoplaninę, gdyż opisywano przypadki krzyżowych reakcji nadwrażliwości między wankomycyną i teikoplaniną.

Wankomycyna może nasilać depresję mięśnia sercowego indukowaną przez środki znieczulające. Podczas znieczulenia dawki muszą być odpowiednio mocno rozcieńczone i podawane powoli przy ścisłym monitorowaniu czynności serca. Powinno się zaniechać zmieniania pozycji pacjenta do momentu zakończenia podawania wlewu dożylnego, aby umożliwić zajście odpowiednich zmian adaptacyjnych.

U pacjentów otrzymujących wankomycynę przez dłuższy czas lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi mogącymi wywoływać neutropenię lub agranulocytozę należy regularnie oznaczać liczbę leukocytów w krwi obwodowej. U wszystkich pacjentów otrzymujących wankomycynę należy okresowo oznaczać parametry hematologiczne, wykonywać ogólne badanie moczu oraz oznaczać parametry czynnościowe wątroby i nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku są szczególnie podatni na uszkodzenie narządu słuchu, w związku z czym u pacjentów w wieku powyżej 60 lat należy okresowo wykonywać badanie słuchu. Należy unikać jednoczesnego lub sekwencyjnego stosowania innych substancji neurotoksycznych.

W przypadku stosowania wankomycyny w wysokich dawkach lub długotrwałe, zaleca się regularne oznaczanie jej stężenia we krwi, szczególnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub upośledzonym słuchem, a także w przypadku jednoczesnego stosowania substancji nefrotoksycznych lub ototoksycznych (patrz punkt 4.2).

W przypadku długotrwałego stosowania wankomycyny lub stosowania jej w skojarzeniu z produktami leczniczymi mogącymi wywoływać neutropenię należy regularnie kontrolować obraz krwi obwodowej.

Dzieci i młodzież: Wankomycynę należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności wcześniaków i dzieci ze względu na niedojrzałość nerek i możliwość wzrostu stężenia tego antybiotyku w surowicy. Należy w związku z tym uważnie monitorować stężenie wankomycyny we krwi. Stwierdzono, że jednoczesne stosowanie wankomycyny i środków znieczulających może się wiązać z występowaniem u dzieci rumienia i nagłego zaczerwienienia twarzy przypominającego reakcję histaminową (patrz punkt 4.5).

Częstość występowania reakcji śród- i poinfuzyjnych (niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie twarzy, rumień, pokrzywka i świąd) ulega zwiększeniu w przypadku jednoczesnego podawania środków znieczulających (patrz punkt 4.5).

W przypadku ciężkiej uporczywej biegunki należy rozważyć możliwość obecności rzekomobłonistego zapalenia jelita grubego, które może zagrażać życiu (patrz punkt 4.8). Nie wolno podawać produktów leczniczych o działaniu przeciwbiegunkowym.

Długotrwałe stosowanie wankomycyny może prowadzić do nadmiernego wzrostu drobnoustrojów niewrażliwych. Niezwykle istotna jest uważna obserwacja pacjenta. W przypadku stwierdzenia nadkażenia w trakcie stosowania omawianego produktu leczniczego należy podjąć stosowne działania.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne potencjalnie nefro- i ototoksyczne produkty lecznicze

Jednoczesne lub sekwencyjne podawanie wankomycyny i innych potencjalnie oto- lub nefrotoksycznych produktów leczniczych może nasilać działanie oto- lub nefrotoksyczne. Uważne monitorowanie jest konieczne szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania antybiotyków aminoglikozydowych. W tych przypadkach maksymalną dawkę wankomycyny należy zmniejszyć do 500 mg co 8 godzin.

Środki znieczulające

Z doniesień wynika, że częstość występowania potencjalnych działań niepożądanych (takich jak niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie twarzy, rumień, pokrzywka i świąd) ulega zwiększeniu w przypadku jednoczesnego stosowania wankomycyny i środków znieczulających. Aby uniknąć tych działań niepożądanych, wankomycynę należy podać co najmniej 60 minut przed wprowadzeniem do znieczulenia.

Leki zwiotczające mięśnie szkieletowe

W przypadku podania chlorowodorku wankomycyny podczas lub zaraz po zakończeniu zabiegu chirurgicznego efekty działania leków zwiotczających mięśnie szkieletowe (np. sukcynylocholino), np. blok przewodzenia nerwowo-mięśniowego, mogą ulec nasileniu lub wydłużeniu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie są dostępne wystarczające dane na temat stosowania wankomycyny podczas ciąży. Badania nad toksycznym wpływem na rozrodczość zwierząt nie wykazały żadnego wpływu na okres ciąży ani na rozwój zarodka i płodu (patrz punkt 5.3).

Wankomycyna przenika jednak przez łożysko i w związku z tym nie można wykluczyć potencjalnego zagrożenia działaniem ototoksycznym i nefrotoksycznym dla płodu i noworodka. Wankomycynę powinno się w związku z tym podawać w ciąży tylko wówczas, gdy istnieje wyraźna tego potrzeba i po dokonaniu starannej oceny możliwych zagrożeń i korzyści.

Laktacja

Wankomycyna wydzielana jest do mleka kobiecego, w związku z czym powinna być stosowana w okresie laktacji tylko wówczas, gdy inne antybiotyki nie przyniosły spodziewanego skutku. Należy zachować ostrożność przy podawaniu wankomycyny matkom karmiącym piersią ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u niemowlęcia (zaburzenia flory jelitowej z biegunką, kolonizacją grzybami drożdżopodobnymi i — w niektórych przypadkach — z uczuleniem). Biorąc pod uwagę znaczenie zastosowania tego produktu leczniczego u karmiącej matki, należy rozważyć decyzję o możliwości przerwania karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Vancomycin Mylan, 500 mg/1 g, nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Najczęstsze działania niepożądane to zapalenie żył i reakcje rzekomoalergiczne spowodowane zbyt szybkim wlewem dożylnym wankomycyny.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Rzadko: Agranulocytoza, neutropenia, małopłytkowość, eozynofilia.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: Reakcje anafilaktyczne, reakcje nadwrażliwości.

Częstość nieznana: zespół DRESS (reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*).

Zaburzenia ucha i błędnika:

Niezbyt często: Przemijające lub trwałe upośledzenie słuchu.

Rzadko: Szumy uszne, zawroty głowy.

Zaburzenia serca:

Bardzo rzadko: Zatrzymanie akcji serca.

Zaburzenia naczyniowe:

Często: Niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył.

Bardzo rzadko: Zapalenie naczyń.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: Duszność, świst krtaniowy.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Rzadko: Nudności.

Bardzo rzadko: Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: Osutka i stan zapalny błon śluzowych, świąd, pokrzywka.

Rzadko: Linijna IgA dermatoza pęcherzowa.

Bardzo rzadko: Ciężkie reakcje skórne z zagrażającymi życiu objawami ogólnymi [np. złączające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella lub ostra uogólniona krostkowica (AGEP, *acute generalised exanthematous pustulosis*)].

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Często: Niewydolność nerek objawiająca się głównie podwyższonym stężeniem kreatyniny i mocznika w surowicy.

Rzadko: Śródmiąższowe zapalenie nerek i (lub) lub ostra niewydolność nerek.

Częstość nieznana: Ostra martwica cewek nerkowych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Zapalenie żył, zaczerwienienie skóry górnej części ciała („zespół czerwonej szyi” lub „zespół czerwonego człowieka”), bóle i kurcze mięśni klatki piersiowej lub pleców.

Rzadko: Gorączka polekowa i dreszcze.

4.9 Przedawkowanie

Opisywano działania toksyczne spowodowane przedawkowaniem. Podanie dawki 500 mg dożylnie dwuletniemu dziecku doprowadziło do śmiertelnego w skutkach zatrucia. Podanie łącznie 56 g w okresie 10 dni osobie dorosłej doprowadziło do rozwoju niewydolności nerek. W sytuacjach zwiększonego ryzyka (np. w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek) mogą występować wysokie stężenia wankomycyny w surowicy oraz działania oto- i nefrotoksyczne.

Czynności, jakie należy podjąć w przypadku przedawkowania:

- Nie jest znana swoista odtrutka.
- Konieczne jest wdrożenie leczenia objawowego i podtrzymywanie czynności nerek.
- Hemodializa i dializa otrzewnowa cechują się niską skutecznością, jeżeli chodzi o usuwanie wankomycyny z krwi. W celu obniżenia stężenia wankomycyny w surowicy stosowano hemofiltrację i hemoperfuzję z zastosowaniem żywic polisulfonowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Wankomycyna jest trójpierścieniowym antybiotykiem glikopeptydowym, który hamuje syntezę ściany komórkowej wrażliwych bakterii w wyniku wiązania się z dużym powinowactwem z zakończonymi D-alanylo-D-alaniną jednostkami prekursorowymi ściany komórkowej. Wankomycyna wywiera działanie bakteriobójcze na drobnoustroje w fazie podziału.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Aktywność wankomycyny nie zależy od stężenia, a głównym parametrem predykcyjnym dla skuteczności jest iloraz pola powierzchni pod krzywą stężenie-czas (AUC, *area under curve*) i minimalnego stężenia hamującego (MIC, *minimum inhibitory concentration*) dla drobnoustroju docelowego. Na podstawie danych z badań *in vitro*, danych z badań na zwierzętach i ograniczonych danych z badań z udziałem ludzi uznano, że docelową z farmakokinetycznego i farmakodynamicznego punktu widzenia wartością AUC/MIC zapewniającą skuteczność kliniczną wankomycyny jest wartość 400. Aby osiągnąć wartość docelową AUC/MIC przy MIC > 0,5 mg/l konieczne jest stosowanie dawek z górnego zakresu oraz utrzymywanie wysokiego stężenia wankomycyny w surowicy przed podaniem kolejnej dawki (15-20 mg/l) (patrz punkt 4.2).

Mechanizm oporności

Nabyta oporność na glikopeptydy wynika z nabycia różnych kompleksów genowych *van* oraz z zastąpienia końcowego dipeptydu D-alanylo-D-alanina przez dipeptyd D-alanylo-D-mleczan bądź D-alanylo-D-seryna, które to dipeptydy słabo wiążą się z wankomycyną, gdyż nie posiadają miejsca o krytycznym znaczeniu dla powstawania wiązań wodorowych. Tego rodzaju oporność występuje szczególnie u bakterii z gatunku *Enterococcus faecium*.

Niewiele wiadomo na temat podłoża zmniejszonej wrażliwości lub oporności gronkowców na wankomycynę. Konieczna jest obecność kilku elementów genetycznych i licznych mutacji. Opisywano przypadki oporności krzyżowej z teikoplaniną.

Wrażliwość

Wankomycyna wykazuje aktywność wobec bakterii Gram-dodatnich. Bakterie Gram-ujemne są na wankomycynę odporne.

Poniżej podano wartości graniczne MIC stanowiące podstawę podziału drobnoustrojów na wrażliwe i odporne na wankomycynę.

Zalecenia Europejskiego Komitetu ds. Badania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)

	Wrażliwe	Oporne
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp. ¹	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp.	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤2 mg/l	>2 mg/l
Beztlenowce Gram-dodatnie	≤2 mg/l	>2 mg/l
Wartości graniczne niezwiązane z żadnym konkretnym gatunkiem ²	≤2 mg/l	>4 mg/l

¹ Wartość graniczną MIC S/I dla wankomycyny podniesiono do 4 mg/l, by uniknąć podziału dystrybucji MIC dzikich szczepów niektórych gatunków.

² Wartości graniczne niezwiązane z żadnym konkretnym gatunkiem ustalono głównie na podstawie danych farmakokinetyczno-farmakodynamicznych. Wartości te są niezależne od dystrybucji MIC konkretnych gatunków. Należy je stosować wyłącznie w odniesieniu do gatunków, dla których nie ustalono konkretnej wartości granicznej, a nie w odniesieniu do gatunków, w przypadku których nie jest zalecane wykonywanie badania wrażliwości.

Rozpowszechnienie oporności nabytej wybranych szczepów może się różnić w poszczególnych lokalizacjach geograficznych i zmieniać się w czasie, w związku z czym pożądane jest korzystanie z lokalnych informacji na temat oporności, szczególnie przy leczeniu ciężkich zakażeń. Jeśli jest to konieczne, należy zasięgnąć porady eksperta, jeśli lokalne rozpowszechnienie oporności poddaje w wątpliwość zasadność stosowania omawianego produktu leczniczego przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń.

Gatunki często wrażliwe Drobnoustroje Gram-dodatnie <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Gronkowce koagulazo-ujemne <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Clostridium</i> spp.
<u>Gatunki, w przypadku których problemem może być oporność nabyta</u> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Drobnoustroje zawsze odporne</u> Bakterie Gram-ujemne <i>Chlamydia</i> spp. Mykobakterie <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Średnie stężenie wankomycyny w osoczu po podaniu 1000 mg w 60-minutowym wlewie dożylnym wynosiło około 63 mg/l na koniec wlewu, około 23 mg/l po 2 godzinach od zakończenia wlewu i około 8 mg/l po 11 godzinach od zakończenia wlewu.

Jeśli wankomycyna jest podawana dootrzewnowo podczas dializy otrzewnowej, wówczas około 60% podanej dawki trafia do krążenia układowego w pierwszych 6 godzinach. Po podaniu dootrzewnowym dawki 30 mg/kg mc. uzyskiwane są stężenia w surowicy wynoszące około 10 mg/l.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym wankomycyna ulega dystrybucji do prawie wszystkich tkanek. Stężenie wankomycyny osiągane w płynie opłucnowym, osierdziowym, puchlinowym i maziowym oraz w mięśni sercowym i tkankach zastawek sercowych jest podobne do stężenia osiąganego w osoczu krwi. Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 0,43 l/kg (maksymalnie 0,9 l/kg). Jedynie niewielkie ilości wankomycyny przenikają do płynu mózgowo-rdzeniowego w przypadku niezmienionych zapalnie opon mózgowo-rdzeniowych.

Stopień wiązania wankomycyny z białkami osocza wynosi 55%.

Eliminacja

Wankomycyna metabolizowana jest w niewielkim jedynie zakresie. Po podaniu pozajelitowym jest ona wydalana przez nerki drogą przesączania kłębuszkowego, prawie w całości jako mikrobiologicznie czynna substancja (około 70-80% w ciągu 24 godzin). Wydalanie z żółcią nie odgrywa większej roli (tą drogą wydalane jest mniej niż 5% podanej dawki). Okres półtrwania wankomycyny w surowicy u dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek wynosi około 4-6 godzin, a u dzieci — od 2,2 do 3,0 godzin. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek eliminacja wankomycyny może być wydłużona (do 7,5 dnia). Klirens wankomycyny z osocza wykazuje korelację ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego. U pacjentów w podeszłym wieku całkowity klirens ogólnoustrojowy i klirens nerkowy wankomycyny mogą być obniżone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i badań toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Dostępne są ograniczone dane na temat działania mutagennego, jednak nie wynika z nich obecność żadnych zagrożeń. Nie są dostępne wyniki długoterminowych badań na zwierzętach dotyczących działania rakotwórczego. W badaniach nad teratogennością, w których szczury i króliki otrzymywały dawki w przybliżeniu odpowiadające dawkom stosowanym u ludzi po przeliczeniu na pole powierzchni ciała (mg/m^2), nie stwierdzono żadnego bezpośredniego ani pośredniego działania teratogennego. Nie są dostępne wyniki badań na zwierzętach dotyczących stosowania wankomycyny w okresie okołoporodowym i poporodowym ani wyniki badań na zwierzętach dotyczących wpływu stosowania wankomycyny na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wodorotlenek sodu (do ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Vancomycin Mylan posiada niskie pH. Może to powodować nietrwałość chemiczną lub fizyczną w przypadku zmieszania go z innymi substancjami. W związku z powyższym każdy roztwór przeznaczony do podania pozajelitowego należy przed zastosowaniem poddać ocenie wizualnej pod kątem ewentualnej obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia.

Omawianego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem produktów wymienionych w punkcie 6.6.

Leczenie skojarzone

W przypadku stosowania wankomycyny w skojarzeniu z innymi antybiotykami/chemioterapeutykami

poszczególne preparaty należy podawać oddzielnie.

Po zmieszaniu roztworów wankomycyny z antybiotykami beta-laktamowymi stwierdzano niezgodność fizyczną. Prawdopodobieństwo wytrącania się cząstek stałych rośnie wraz ze wzrostem stężenia wankomycyny. Przed podaniem tych antybiotyków zaleca się odpowiednio obfite przepłukanie linii dożylnych. Zaleca się ponadto rozcieńczanie roztworów wankomycyny do stężeń nieprzekraczających 5 mg/ml.

Produkt leczniczy Vancomycin Mylan nie jest zarejestrowany do stosowania w postaci wstrzyknięć doszkliskowych. Po podaniu wankomycyny i ceftazydymu we wstrzyknięciu doszkliskowym za pomocą oddzielnych strzykawkę i igieł w ramach leczenia zapalenia wnętrza gałki ocznej stwierdzano wytrącanie się cząstek stałych. Wytrącone cząstki stałe w ciele szklistym uległy całkowicie, lecz powolnemu rozpuszczeniu w okresie 2 miesięcy. W tym czasie odnotowano też poprawę ostrości wzroku.

6.3 Okres ważności

Proszek: 2 lata.

Zrekonstruowany koncentrat roztworu do infuzji: Trwałość chemiczną i fizyczną wykazano dla okresu 24 godzin przy przechowywaniu w temperaturze 2-8°C.

Przygotowany roztwór do infuzji: Trwałość chemiczną i fizyczną wykazano dla okresu 12 godzin przy przechowywaniu w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast po otwarciu, wówczas na użytkownika ciąży odpowiedzialność za przestrzeganie stosownego okresu i stosownych warunków przechowywania przed podaniem produktu, przy czym okres ten nie powinien przekraczać łącznie 24 godzin przy temperaturze przechowywania wynoszącej 2-8°C, chyba że rekonstrukcja/rozcieńczenie wykonywane były w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek: **Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.**

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z przezroczystego szkła typu I zamknięta gumowym korkiem o grubości 20 mm z wieczkiem aluminiowym i uszczelnieniem typu *flip-off*.

Jedna fiołka zawierająca 500 mg lub 1000 mg substancji czynnej w postaci proszku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed użyciem proszek musi zostać zrekonstruowany, a powstały w wyniku tego koncentrat musi zostać rozcieńczony.

Przygotowanie koncentratu roztworu do infuzji

Rozpuścić zawartość fiołki z 500 mg wankomycyny w 10 ml jałowej wody.

Rozpuścić zawartość fiołki z 1000 mg wankomycyny w 20 ml jałowej wody.

1 ml zrekonstruowanego roztworu zawiera 50 mg wankomycyny.
pH mieści się w zakresie od 2,5 do 4,5.

Aby zapobiec wytrącaniu się cząstek stałych z powodu niskiego pH chlorowodoru wankomycyny w roztworze, wszystkie kaniule i cewniki dożylnie należy przepłukać roztworem soli fizjologicznej.

Wygląd koncentratu roztworu do infuzji

Przezroczysty, bezbarwny roztwór niezawierający cząstek stałych.

Warunki przechowywania zrekonstruowanego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Produkt leczniczy Vancomycin Mylan można rozcieńczać jałową wodą, roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml lub roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml.

Fiolka zawierająca 500 mg wankomycyny:

W celu uzyskania roztworu do infuzji o stężeniu 5 mg/ml należy rozcieńczyć 10 ml koncentratu roztworu do infuzji za pomocą 90 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml lub roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml. Powstały roztwór należy podawać w infuzji dożylniej.

Fiolka zawierająca 1000 mg wankomycyny:

W celu uzyskania roztworu do infuzji o stężeniu 5 mg/ml należy rozcieńczyć 20 ml koncentratu roztworu do infuzji za pomocą 180 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml lub roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml. Powstały roztwór należy podawać w infuzji dożylniej.

Wygląd roztworu do infuzji

Przed podaniem roztwór należy poddać ocenie wzrokowej pod kątem obecności w nim cząstek stałych i zmiany zabarwienia. Roztwór powinno się podawać tylko wówczas, gdy jest przezroczysty i nie zawiera cząstek stałych.

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

Pożądaną dawkę należy podawać powoli we wlewie dożylnym z szybkością nieprzekraczającą 10 mg/min przez co najmniej 60 minut, a nawet dłużej.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

Przykład: Dawka 20 mg/kg mc. u dziecka ważącego 10 kg odpowiada 200 mg wankomycyny, co z kolei odpowiada 40 ml roztworu do infuzji.

Szybkość podawania wlewu dożylnego nie powinna w żadnym wypadku przekraczać 10 mg/min.

Instrukcje dotyczące obchodzenia się z omawianym produktem leczniczym podano w ulotce dołączonej do opakowania.

Usuwanie pozostałości

Produkt leczniczy przeznaczony do jednorazowego stosowania. Wszelkie pozostałości należy usunąć.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

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

Vancomycin Mylan, 500 mg: 21084

Vancomycin Mylan, 1000 mg: 21085

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

22/03/2013

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

11/2015

