

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. Nazwa własna produktu leczniczego

Vancomycin-MIP 500, 500 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych oraz roztworu doustnego.

Vancomycin-MIP 1000, 1 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych oraz roztworu doustnego.

2. Skład jakościowy i ilościowy substancji czynnej

1 fiolka Vancomycin-MIP 500, zawiera 510 mg chlorowodorku wankomycyny co odpowiada 500 mg wankomycyny.

lub

1 fiolka Vancomycin-MIP 1000, zawiera 1020 mg chlorowodorku wankomycyny co odpowiada 1000 mg wankomycyny.

1 mg chlorowodorku wankomycyny odpowiada 1,05 j.m

Substancje pomocnicze – patrz pkt 6.1.

3. Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych oraz roztworu doustnego.

4. Szczegółowe dane kliniczne

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie doustne

Wankomycyna w postaci proszku po rozpuszczeniu może być stosowana doustnie w następujących wskazaniach:

- poantybiotykowe rzekomoblioniaste zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy (wywołane przez bakterie *Clostridium difficile*),
- gronkowcowe zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy.

Pozajelitowe podawanie wankomycyny jest w tych schorzeniach nieskuteczne.

Stosowanie dożylne

Wankomycyna pozajelitowo wskazana jest w leczeniu ciężkich zakażeń, wywołanych przez gronkowce (zwłaszcza odporne na metycylinę), enterokoki i paciorkowe (w tym szczepy odporne na penicylinę), również u pacjentów u których występuje nadwrażliwość na antybiotyki β -laktamowe.

Wankomycynę stosuje się w następujących zakażeniach:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie doustne

Dorošłym z zapaleniem jelita cienkiego i okręznicy podaje się zazwyczaj 500 mg do 2 g wankomycyny na dobę w 3 - 4 dawkach podzielonych. Dzieciom podaje się 40 mg/kg mc. na dobę w 3 - 4 dawkach podzielonych. Maksymalna dawka dobowa wankomycyny wynosi 2 g.

Sposób podawania doustnego

Zawartość jednej fiołki Vancomycin-MIP 500 należy rozpuścić w 10 ml wody, a zawartość jednej fiołki Vancomycin-MIP 1000 rozpuścić w 20 ml wody. Można pobierać dawki pojedyncze (np. 2,5 ml = 125 mg wankomycyny) i w niewielkim rozcieńczeniu podawać pacjentowi do wypicia lub wprowadzić przez sondę żołądkową. Do takiego roztworu można dodać środek poprawiający smak, np. powszechnie stosowane syropy.

Stosowanie dożyłne

Dorośli

Zalecana dawka wynosi 500 mg podawane dożylnie co 6 godzin lub 1 g co 12 godzin.

Dzieci

Zalecana dawka dobowa wynosi 40 mg/kg mc. i podaje się ją w 4 dawkach podzielonych tzn. 10 mg/kg mc. co 6 godzin.

U niemowląt i noworodków zalecana dawka początkowa wynosi 15 mg/kg mc., a dawka podtrzymująca 10 mg/kg mc. podawana dożylnie co 12 godzin u noworodków w pierwszym tygodniu życia lub co 8 godzin u noworodków od 1. do 4. tygodnia życia. Każdą dawkę należy podawać we wlewie trwającym co najmniej 60 min. Zalecane jest kontrolowanie stęzenia leku w osoczu; po 1 godzinie od zakończenia infuzji powinno ono mieścić się pomiędzy 30 i 40 mg/ml. Minimalne stęzenie leku bezpośrednio przed podaniem następnej dawki powinno wynosić od 5 do 10 mg/l.

Pacjenci w podeszłym wieku

Następujący wraz z wiekiem naturalny spadek sprawności przesączania kłębuszkowego może prowadzić do zwiększenia stęzenia wankomycyny w osoczu, jeśli dawka nie jest właściwie dostosowana (patrz „Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek”).

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek dawkę należy dostosować do sprawności wydzielania moczu. Pomocne może tu być określenie stęzenia wankomycyny w osoczu, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów ze zmieniającą się wydolnością nerek.

Dla większości pacjentów z niewydolnością nerek można wykorzystać poniższą tabelę. Klirens kreatyniny można określić dokładnie lub oznaczyć w przybliżeniu. Dawka początkowa zawsze powinna wynosić co najmniej 15 mg/kg mc.

Tabela dawkowania wankomycyny u dorosłych z niewydolnością nerek

[wg Moellering i inni, Ann. Intern. Med. (1981); 94:343]

Klirens kreatyniny [ml/min]	Kolejne dawki wankomycyny (jako procent dawki początkowej)
powyżej 100	100%
90	90%
80	80%
70	70%
60	60%
50	50%
40	40%

30	30%
20	20%
10	10%

Tabela nie nadaje się do oceny dawkowania u pacjentów z anurią (gdy nerki praktycznie nie funkcjonują). W celu uzyskania terapeutycznego stężenia leku w osoczu pacjentom tym należy podawać dawkę 15 mg/kg mc. Dawka podtrzymująca wynosi 1,9 mg/kg mc./dobę. U pacjentów dorosłych z ciężką niewydolnością nerek zamiast stosować lek codziennie, wygodniej jest podawać dawkę podtrzymującą od 250 mg do 1 g co kilka dni.

Dawkowanie u pacjentów poddawanych hemodializie

U pacjentów z bezmoczem dawkowanie jest następujące:

Dawka początkowa 1 g, dawka podtrzymująca 1 g co 7 - 10 dni.

Jeśli podczas hemodializy stosowane są membrany polisulfonowe („high flux dialysis”), okres półtrwania wankomycyny ulega skróceniu. U pacjentów regularnie poddawanych hemodializie konieczne może być dodatkowo podanie dawki podtrzymującej w zależności od stężenia leku oznaczonego w osoczu.

Jeśli znane jest tylko stężenie kreatyniny w osoczu, można na podstawie następującego wzoru wyliczyć przybliżoną wartość klirensu kreatyniny:

Dla mężczyzn:

$$Cl_{cr} = \frac{\text{masa ciała [kg]} \times (140 \text{ minus wiek})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w osoczu [mg/100 ml]}}$$

lub:

$$Cl_{cr} = \frac{\text{masa ciała [kg]} \times (140 \text{ minus wiek})}{0,814 \times \text{stężenie kreatyniny w osoczu [μmol/l]}}$$

Dla kobiet:

$$Cl_{cr} \text{ dla kobiet} : 0,85 \times Cl_{cr} \text{ dla mężczyzn}$$

Powyższa zasada ma zastosowanie tylko wówczas, gdy poziom kreatyniny w osoczu odpowiada stanowi stabilnego funkcjonowania nerek. Dla niżej wymienionych grup pacjentów wyliczona w przybliżeniu wartość zazwyczaj jest wyższa niż rzeczywisty wskaźnik klirensu kreatyniny. U pacjentów ze zmniejszającą się wydolnością nerek (np. w przypadku wstrząsu, ciężkiej niewydolności serca lub skąpomocz), u pacjentów z nadwagą lub z chorobami wątroby, obrzękiem lub wodobrzuszem, u pacjentów osłabionych, niedożywionych lub unieruchomionych, jeśli to tylko możliwe, wskaźnik klirensu kreatyniny należy określać w sposób bezpośredni.

Sposób podawania dożylnego

Pozajelitowo wankomycynę podaje się jedynie w powolnej infuzji dożylniej (nie szybciej niż 10 mg/min), również dawki niższe niż 600 mg powinny być podawane przez co najmniej 60 minut. Proszek należy rozpuścić w takiej ilości rozpuszczalnika aby stężenie roztworu do infuzji nie było większe niż 5 mg/ml. (czyli 125 mg/25 ml lub 250 mg/50 ml lub 500 mg/100 ml lub 1 g/200 ml).

Pacjentom, u których konieczne jest ograniczenie podawania płynów, można podać również roztwór 500 mg/50 ml lub 1 g/100 ml. Przy tym wyższym stężeniu zwiększyć się może ryzyko wystąpienia objawów miejscowych oraz reakcji typu nadwrażliwości spowodowanych przez wlew.

Zaleca się kontrolę stężenia leku we krwi i odpowiednią modyfikację dawkowania tak, aby stężenie we krwi w godzinę po zakończeniu infuzji wynosiło od 30 do 40 mg/l, natomiast

stężenie bezpośrednio przed podaniem następnej dawki - od 5 do 10 mg/l. Regularna kontrola stężenia w osoczu wskazana jest w przypadku długotrwałego stosowania leku, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek lub z zaburzeniami słuchu, a także w przypadku jednoczesnego podawania substancji ototoksycznych lub nefrotoksycznych.

Czas stosowania

Okres trwania leczenia zależy od rodzaju zakażenia, klinicznego przebiegu choroby oraz wyniku badania bakteriologicznego.

W przypadku zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy wankomycynę należy przyjmować doustnie przez 7 - 10 dni.

4.3 Przeciwwskazania

Wankomycyny nie należy stosować u pacjentów z nadwrażliwością na tę substancję.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z ostrym bezmoczem lub u których występowało upośledzenie słuchu spowodowane uszkodzeniem ślimaka, wankomycynę we wlewie można podawać wyłącznie w stanach zagrażających życiu. W takich przypadkach dawkowanie leku powinno być modyfikowane na podstawie okresowo oznaczanego stężenia wankomycyny we krwi. Osoby w podeszłym wieku są bardziej wrażliwe na uszkodzenie słuchu. Doświadczenia z innymi antybiotykami pokazują, że głuchota może postępować pomimo zakończenia stosowania leku.

U pacjentów leczonych wankomycyną zaleca się regularne kontrolowanie słuchu.

U pacjentów z niewydolnością nerek należy regularnie kontrolować stężenie kreatyniny we krwi i ustalać dawkę leku w zależności od wartości klirensu kreatyniny (patrz dawkowanie). Ryzyko toksycznego działania leku zwiększa się znacznie w przypadku wysokiego stężenia we krwi wankomycyny lub terapii długotrwałej.

U pacjentów z bakteryjnym zapaleniem jelit, również po doustnym podaniu wankomycyny, mogą wystąpić klinicznie znaczące stężenia w osoczu, przede wszystkim jeśli jednocześnie występuje niewydolność nerek. W takim przypadku możliwe jest ogólne działanie leku, jak po wlewie dożylnym.

W trakcie lub krótko po zakończeniu szybko wykonanej infuzji wankomycyny mogą wystąpić reakcje alergiczne, w tym spadek ciśnienia krwi, duszność, pokrzywka lub świąd. Może również wystąpić niealergiczna reakcja histaminowa z objawami zaczerwienienia skóry twarzy, szyi, ramion i pleców („red neck” lub „red man”), bólami i skurczami mięśni klatki piersiowej i pleców. Reakcje te zanikają po odstawieniu wlewu, na ogół w ciągu 20 minut do kilku godzin. Ponieważ objawy te w przypadku powolnego wykonywania infuzji występują rzadko, należy koniecznie pamiętać o odpowiednim rozcieńczeniu wankomycyny i podawaniu jej w odpowiednio długo trwającym wlewie (patrz Dawkowanie i sposób podawania).

Jeśli wankomycyna została podana zbyt szybko, np. w ciągu kilku minut, może dojść do silnego spadku ciśnienia krwi, aż do zapaści krążeniowej (wstrząsu) włącznie i niekiedy (rzadko) do zatrzymania czynności serca.

Jeśli wankomycyna podawana jest przez dłuższy czas lub razem z lekami, które mogą prowadzić do neutropenii, należy regularnie kontrolować skład morfotyczny krwi.

Długotrwałe leczenie wankomycyną podawaną dożylnie może prowadzić do nadmiernego rozwoju *C. difficile*. Może to spowodować wystąpienie rzekomobłoniastego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy, którego objawem jest ciężka, utrzymująca się biegunka, mogąca stanowić zagrożenie dla życia.

Należy wówczas rozważyć możliwość zakończenia podawania wankomycyny i w razie konieczności natychmiast zalecić odpowiednie leczenie (np. podawanie odpowiednich antybiotyków lub chemioterapeutyków). Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę jelit.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki nefro- i ototoksyczne

Wankomycyna i inne leki o działaniu oto- lub nefrotoksycznym mogą nasilać wzajemnie swoje działanie ototoksyczne i (lub) nefrotoksyczne. Szczególna ostrożność konieczna jest podczas stosowania aminoglikozydów jednocześnie z wankomycyną lub bezpośrednio po niej. W takich przypadkach maksymalną dawkę wankomycyny należy ograniczyć do 500 mg co 8 godzin.

Środki znieczulenia ogólnego

Podczas jednoczesnego podania wankomycyny i środków znieczulenia ogólnego zwiększa się ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych, jak spadek ciśnienia, zaczerwienienie skóry, rumień, pokrzywka i świąd (patrz także pkt.4.8 „Działania niepożądane”).

Leki zmniejszające napięcie mięśni

Jeśli wankomycyna jest podawana podczas lub bezpośrednio po operacji, w której zastosowano leki zmniejszające napięcie mięśni (np. sukcynylcholina), może nastąpić wzmocnienie i wydłużenie działania tych leków (blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego).

4.6 Ciąża i laktacja

Wankomycyna przenika przez łożysko i do mleka matki.

Brak wystarczających obserwacji na temat stosowania wankomycyny w okresie ciąży i karmienia piersią u ludzi. Vancomyciń-MIP można podawać kobietom ciężarnym jedynie wówczas, gdy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu leku na występowanie wad rozwojowych.

Wankomycyna przenika do mleka matki i dlatego w okresie stosowania leku należy przerwać karmienie piersią, w przeciwnym wypadku u niemowląt karmionych piersią może dojść do wystąpienia objawów niepożądanych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych.

4.8 Działania niepożądane

Nerki

Niewydolność nerek, objawiająca się głównie zwiększonym stężeniem kreatyniny i mocznika w surowicy, występuje najczęściej u pacjentów, którzy otrzymywali duże dawki wankomycyny lub byli jednocześnie leczeni aminoglikozydami, bądź występowała u nich już wcześniej niewydolność nerek. W pojedynczych przypadkach występowało zapalenie nerek i (lub) ostra niewydolność nerek. Po odstawieniu wankomycyny najczęściej objawy te zanikają. Podczas stosowania wankomycyny, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek lub podczas jednoczesnego podawania aminoglikozydów, należy regularnie kontrolować czynność nerek, a dawkowanie należy dostosować do stopnia niewydolności

nerek. W takich przypadkach zalecana jest równoczesna kontrola stężenia wankomycyny w osoczu.

Narzady zmysłów

Rzadko u pacjentów leczonych wankomycyną stwierdzano przemijające lub utrzymujące się zaburzenia słuchu. Otrzymywali oni zwykle bardzo duże dawki leku lub jednocześnie inne leki ototoksyczne bądź występowała u nich wcześniej niewydolność nerek lub zaburzenia słuchu. Rzadko stwierdzano zawroty głowy i szумы uszne.

Przewód pokarmowy

Niekiedy mogą wystąpić nudności. W pojedynczych przypadkach występowało rzekomobłoniaste zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy u pacjentów, którym podano wankomycynę dożylnie.

Ciężka, utrzymująca się biegunka występująca podczas lub wkrótce po zakończeniu dożylnego stosowania leku może być objawem rzekomobłoniastego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy (patrz pkt 4.4).

Reakcje alergiczne

Niekiedy może wystąpić wysypka i zapalenia błony śluzowej, czasem ze świądem. W pojedynczych przypadkach po infuzji wankomycyny występowało silne łzawienie utrzymujące się do 10 godzin.

Rzadko występowały ciężkie reakcje uczuleniowe z objawami takimi, jak gorączka polekowa, eozynofilia, dreszcze, zapalenie naczyń.

Możliwe są reakcje uczuleniowe różnego stopnia - aż do wstrząsu.

W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej należy natychmiast odstawić Vancomycin-MIP i zastosować odpowiednie leczenie (np. leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, leki sympatykomimetyczne lub w razie potrzeby oddech kontrolowany).

Rzadko po zastosowaniu wankomycyny występowały ciężkie objawy skórne z zagrażającą życiu reakcją ogólną (jak np. złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, toksyczna nekroliza naskórka).

Układ krwiotwórczy i limfatyczny

Przemijająca neutropenia występuje rzadko. Pojawia się ona zazwyczaj nie wcześniej niż tydzień po rozpoczęciu terapii lub po podaniu we wlewie łącznej dawki powyżej 25 g. Po odstawieniu wankomycyny skład morfotyczny krwi zazwyczaj szybko się normalizuje. W pojedynczych przypadkach stwierdzano przemijającą agranulocytozę (całkowity lub prawie całkowity brak granulocytów we krwi oraz w rozmazie szpiku kostnego). Nie udowodniono jednak przyczynowego związku z leczeniem wankomycyną. Należy regularnie kontrolować poziom leukocytów u pacjentów, którzy otrzymywali wankomycynę długotrwale lub jednocześnie z innymi lekami, które mogą wywołać neutropenię lub agranulocytozę. Rzadko obserwowano również trombocytopenię oraz eozynofilię.

Inne objawy niepożądane

Stosowanie wankomycyny może prowadzić do nadmiernego rozrostu niewrażliwych na lek bakterii lub grzybów.

Objawy niepożądane związane z miejscowym podaniem leku

Może wystąpić zapalenie żył. Ryzyko wystąpienia tego powikłania zmniejsza się, jeśli do infuzji używa się rozcieńczonego roztworu wankomycyny (250 do 500 mg/100 ml) i zmienia miejsce wkłucia. Podanie leku poza żyłą jest bolesne, powoduje podrażnienie tkanek, a nawet martwicę.

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane przypadki przedawkowania. U pacjentów z dużą niewydolnością nerek może wystąpić wysokie stężenie leku w osoczu i działanie oto- i nefrotoksyczne.

Leczenie stosowane w razie przedawkowania leku.

- Specyficzne antidotum nie jest znane.
- Wysokie stężenie wankomycyny w osoczu można skutecznie zmniejszyć za pomocą hemodializy z zastosowaniem membran polisulfonowych, a także metodą hemofiltracji lub hemoperfuzji z zastosowaniem żywic polisulfonowych.
- W razie przedawkowania leku konieczne jest leczenie objawowe oraz utrzymanie czynności nerek.

5. Właściwości farmakologiczne

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego - antybiotyki glikopeptydowe.

ATC : J01XA01

Wankomycyna jest antybiotykiem o działaniu bakteriobójczym, który został wyizolowany z *Amycolatopsis orientalis* (dawniej *Nocardia orientalis*). Pod względem chemicznym jest to glikopeptyd, w którym połączone są ze sobą 2 chlorowane tyrozyny, 3 podstawione N-fenyloglicyny, glukoza, jeden aminocukier (wankozamina), N-metyloleucyna i amid kwasu asparaginowego. Wankomycyna działa bakteriobójczo na drobnoustroje w fazie rozmnażania, hamując biosyntezę ich ścian komórkowych.

Ponadto wankomycyna zmniejsza przepuszczalność ściany komórkowej bakterii oraz syntezę kwasu rybonukleinowego. Bakterie odporne na wankomycynę nie są zwykle odporne na inne antybiotyki - nie występuje oporność krzyżowa. W przypadku niektórych bakterii, np. enterokoków, może jednak występować częściowa oporność krzyżowa na działanie antybiotyku glikopeptydowego o nazwie teikoplanina.

Wankomycyna ma wąskie spektrum działania. Wrażliwe na ten lek są przede wszystkim Gram-dodatnie bakterie tlenowe i beztlenowe, z wyjątkiem *Bacteroides*.

Rzadko wykształca się po terapii oporność wtórna.

Spektrum działania przeciwbakteryjnego

Wankomycyna działa *in vitro* na następujące drobnoustroje:

tlenowe i beztlenowe bakterie Gram(+), jak np. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, paciorkowce alfa- i beta-hemolizujące, paciorkowce z grupy D, *Corynebacterium*, *Clostridium*, a zwłaszcza *C. difficile*.

Stale lub przeważnie odporne są prawie wszystkie bakterie Gram(-) (np. *Enterobacteriaceae*), *Mycobacterium*, *Bacteroides* i grzyby.

W niektórych krajach występuje narastanie oporności niektórych bakterii, przede wszystkim *Enterococcus faecium*.

Oznaczanie wrażliwości

W przypadku zastosowania metody seryjnego rozcieńczania obowiązują następujące wytyczne:

(Norma DIN Ref.: dodatek 1 do DIN 58940 część 4, czerwiec 1989)

MIC równe lub mniejsze 4 mg/l = bakterie wrażliwe

MIC większe niż 4 mg/l i mniejsze niż 16 mg/l = bakterie średnio wrażliwe

MIC równe lub większe niż 16 mg/l = bakterie odporne

(Ref.: NCCLS, Doc. M7 - A3, Tab. 2, Vol. 13, No. 25, grudzień 1993)

Drobnoustroje Gram-dodatnie, z wyjątkiem *Streptococcus pneumoniae*

MIC równe lub mniejsze 4 mg/l = bakterie wrażliwe

MIC 8 - 16 mg/l = bakterie średnio wrażliwe

MIC większe niż 16 mg/l = bakterie odporne

Synergizm

Wankomycyna z aminoglikozydami ma działanie synergiczne na wiele szczepów *Staphylococcus aureus*, nieenterokokowych paciorkowców grupy D, enterokoków i paciorkowców zieleniących. Wankomycyna działa synergicznie z cefalosporynami na niektóre odporne na oksacylinę szczepy *Staphylococcus epidermidis*, a z ryfampicyną działa synergicznie na *Staphylococcus epidermidis* i częściowo synergicznie na niektóre szczepy *Staphylococcus aureus*. Ponieważ wankomycyna w obu przypadkach może działać także antagonistycznie, wskazane jest wcześniejsze wykonanie testu na synergizm.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu, które przeprowadzili Boeckh, Lode i inni, średnie stężenie w osoczu pod koniec trwającej 60 minut dożylniej infuzji 500 mg wankomycyny wynosiło ok. 32 mg/l, 13 mg/l po upływie 1 godziny i ok. 5,7 mg/l po upływie ok. 4 godzin.

Pod koniec trwającej 60 minut infuzji dożylniej 1 g średnie stężenie wankomycyny w osoczu wynosiło ok. 63 mg/l, po 2 godzinach ok. 23 mg/l, a po 11 godzinach ok. 8 mg/l.

Jak wykazały badania przeprowadzone u pacjentów z wrodzonym brakiem nerki, eliminacja leku w procesach metabolicznych jest prawdopodobnie bardzo niewielka. U ludzi nie zidentyfikowano dotychczas metabolitów wankomycyny. Podczas podawania wankomycyny dootrzewnowo podczas dializy otrzewnowej, stwierdzono, że w ciągu 6 godzin ok. 60% substancji przenikało do układu krążenia. Po dootrzewnowym podaniu 30 mg/kg mc. stężenie wankomycyny w osoczu wynosiło ok. 10 mg/l.

Po powtórny doustnym podaniu wankomycyny pacjentom z rzekomobłoniastym zapaleniem jelita cienkiego i okrężnicy może niekiedy wystąpić mieralne stężenie tego antybiotyku w osoczu.

Wchłanianie

Wankomycyna podana doustnie praktycznie nie wchłania się z przewodu pokarmowego ze względu na dużą polaryzację jej cząsteczki. Po podaniu doustnym wankomycyna występuje w czynnej postaci w kale i dlatego może być stosowana w leczeniu rzekomobłoniastego i gronkowcowego zapalenia jelita grubego.

Dystrybucja

Wankomycyna w 55% jest wiązana z białkami osocza.

Po podaniu dożylnym wankomycyna dociera prawie do wszystkich tkanek. W płynie opłucnowym, płynie osierdziowym, płynie puchlinowym z jamy otrzewnej i mazi stawowej oraz w mięśniu sercowym i w zastawkach sercowych osiągane są podobne stężenia jak w osoczu krwi. Stężenia wankomycyny w kościach (gąbczastych i zbitych) wykazują duże zróżnicowanie. Przyjmuje się, że stężenie w stanie stacjonarnym mieści się w przedziale 0,43 do 0,9 l/kg. Jeśli nie występuje zapalenie opony mózgowych, wankomycyna przenika przez barierę krew-mózg jedynie w niewielkim zakresie.

Metabolizm

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

Wydalanie

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek okres półtrwania w osoczu zależy od czynników indywidualnych i wynosi ok. 4-11 godzin, najczęściej jednak 4-6 godzin, a u dzieci 2,2 do 3 godzin. W przypadku niewydolności nerek okres półtrwania wankomycyny

może się znacznie zwiększyć (nawet do 7,5 dni); z powodu ototoksycznego działania wankomycyny zaleca kontrolę stężenia leku w osoczu.

Wskaźnik eliminacji wankomycyny z osocza wykazuje korelację z wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego.

Całkowita eliminacja systemowa i nerkowa może u starszych pacjentów ulec zmniejszeniu.

5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

Toksyczność ostra

Wskaźnik LD₅₀ wynosił (w mg/kg masy ciała)

Gatunek zwierzęcia	Wartość LD ₅₀ w zależności od drogi podania		
	dożylnie	wewnątrz- otrzewnowo	doustnie
Mysz	489		> 50000
Szczur	319	2218	
Pies	292		
Świnka morska		737	

Szczury i myszy padały bezpośrednio po podaniu dawki śmiertelnej z powodu toksycznych objawów w ośrodkowym układzie nerwowym, natomiast psy padały po kilku dniach z powodu niewydolności nerek.

Toksyczność przewlekła

Dwie godziny po dożylnym podaniu dawki 50 mg/kg mc. samicom królika będącym w trzynastym dniu ciąży, stężenie w osoczu matki wynosiło 20,0 j./ml, w osoczu płodu 3,7 j./ml, a w płynie owodniowym 12,5 j./ml.

Stężenie w mleku badane u kotek w okresie laktacji po domięśniowym podaniu wankomycyny wynosiło od jednej trzeciej do dwóch trzecich stężenia występującego w osoczu krwi. Przeprowadzono badanie na szczurach, którym przez 35 dni podawano doustnie dawkę od 375 do 3000 mg wankomycyny na kg masy ciała na dobę. U zwierząt, którym podawano dawkę od 1500 mg/kg mc. zaobserwowano retikulocytozę i limfocytopenię, a po dawce od 750 mg/kg masy ciała stwierdzono zmniejszenie masy śledziony i grasicy w porównaniu z grupą kontrolną. U wszystkich otrzymujących lek wystąpiło zmniejszenie całkowitej ilości białka, glukozy i cholesterolu w osoczu oraz histologicznie stwierdzane uszkodzenie błony śluzowej kątnicy.

Dożylnie podawanie dawki w 25 mg/kg mc. psom i 50 mg/kg mc. małpom oraz domięśniowe podawanie dawki 50 mg/kg mc. kotom prowadziło jedynie do reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Podawanie dożylnie psom dawki 50 mg/kg mc. i podawanie wewnątrzotrzewnowo szczurom dawki 350 mg/kg mc. miały działanie nefrotoksyczne.

Mutagenność i kancerogenność

Przeprowadzono jedynie ograniczone badanie mutagennego działania wankomycyny. Dotychczasowe testy dały wyniki negatywne.

Długoterminowe badania na zwierzętach nie wykazały wpływu wankomycyny na tworzenie się guzów.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W ramach badania teratogenności podawano szczurom dawkę do 200 mg/kg masy ciała, a królikom dawkę do 120 mg/kg masy ciała. Nie stwierdzono żadnych działań teratogennych. Nie przeprowadzono badań nad zastosowaniem leku w okresie około- i poporodowym oraz nad jego wpływem na płodność.

6. Dane farmaceutyczne

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie występują

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwory wankomycyny mają małą wartość pH. Mieszanie ich z innymi substancjami może prowadzić do chemicznej lub fizycznej niestabilności. Każdy roztwór do podawania pozajelitowego należy przed zastosowaniem obejrzeć czy nie zawiera strąceń i przebarwień. Zmęcenie roztworu występuje, jeśli roztwór wankomycyny zostanie zmieszany z następującymi substancjami: aminofilina, barbiturany, benzylopenicylina, wodorobursztynian chloramfenikolu, sól sodowa chlorotiazyny, 21-dwuwodorofosforan dwusodowy deksametazonu, sól sodowa heparyny, 21-wodorobursztynian hydrokortyzonu, sól sodowa metycyliny, wodorowęglan sodowy, sól sodowa niafuryntoiny, sól sodowa nowobiocyny, sól sodowa fenytoiny, sól sodowa sulfadiazyny, dwuetanoloamina sulfafurazolu.

Zgodność z płynami dożylnymi

Do sporządzenia roztworu do infuzji mogą być stosowane następujące płyny:

- woda do wstrzykiwań,
- 5% roztwór glukozy,
- 0,9% roztwór NaCl.

Roztwór wankomycyny należy zasadniczo podawać osobno, chyba, że wykazano jego fizykochemiczną zgodność z danym roztworem do iniekcji.

Leczenie skojarzone

W przypadku leczenia skojarzonego wankomycyną i innymi antybiotykami lub chemioterapeutykami preparaty te należy podawać osobno.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Trwałość roztworu do podania doustnego

Roztwór przygotowany z proszku rozpuszczonego wodą do wstrzykiwań zachowuje trwałość przez 96 godzin w temperaturze $\leq 25^{\circ}\text{C}$.

Chronić od światła.

Trwałość przygotowanego roztworu do infuzji

Przygotowany roztwór do infuzji zachowuje trwałość przez 24 godziny w temperaturze 2-8°C. Roztwór do infuzji najlepiej wykorzystać niezwłocznie po przygotowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Proszek i roztwór przeznaczony do podania doustnego przechowywać w temperaturze do 25°C, chronić od światła.

Roztwór do infuzji przechowywać w temperaturze 2-8°C.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci !

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Vancomycin-MIP 500 i Vancomycin-MIP 1000 są dostępne w pudełkach tekturowych zawierających 1 fiolkę lub 5 fiolek.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Sposób przygotowania roztworu do podawania doustnego

Zawartość jednej fiołki Vancomycin-MIP 500 należy rozpuścić w 10 ml wody. Do takiego roztworu można dodać środek poprawiający smak, np. powszechnie stosowane syropy.

Zawartość jednej fiołki Vancomycin-MIP 1000 należy rozpuścić w 20 ml wody. Do takiego roztworu można dodać środek poprawiający smak, np. powszechnie stosowane syropy.

Sposób przygotowania roztworu do podawania dożylnego

Przed użyciem substancję suchą należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań. Otrzymany roztwór należy dalej rozcieńczyć ze zgodnymi roztworami do wstrzykiwań (patrz pkt. 6.2) Należy dodać taką objętość roztworu, aby stężenie wankomycyny nie przekraczało 5 mg na 1 ml roztworu do infuzji.

Zawartość fiołki Vancomycin-MIP 500 rozpuszcza się w 10 ml wody do wstrzykiwań, po czym rozcieńcza się dalej z innymi roztworami do wlewu do objętości co najmniej 100 ml. Zawartość fiołki Vancomycin-MIP 1000 rozpuszcza się w 20 ml wody do wstrzykiwań, po czym rozcieńcza się dalej innymi roztworami do wlewu do objętości co najmniej 200 ml.

7. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Chephasaar GmbH
D-66386 St. Ingbert
Niemcy

8. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 10213, 10214

9. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data jego przedłużenia 11.03.2004r

10. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZATWIERDZA

dn. 11.03.2004r.

PREZES
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

prof. dr hab. med. Michał Pirożyński