

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vancomycin Reig Jofre, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Vancomycin Reig Jofre, 1000 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

500 mg

Każda fiolka zawiera 500 mg wankomycyny chlorowodorku, co odpowiada 500 000 j.m. wankomycyny.

Po rekonstytucji w 10 mL wody do wstrzykiwań, sporządzony koncentrat roztworu do infuzji zawiera 50 mg/mL wankomycyny chlorowodorku.

1000 mg

Każda fiolka zawiera 1000 mg wankomycyny chlorowodorku, co odpowiada 1 000 000 j.m. wankomycyny.

Po rekonstytucji w 20 mL wody do wstrzykiwań, sporządzony koncentrat roztworu do infuzji zawiera 50 mg/mL wankomycyny chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały proszek.

pH roztworu po rekonstytucji wynosi od 2,5 do 4,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Podanie dożylnie

Wankomycyna jest wskazana do stosowania u pacjentów z 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 zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną (ang. ventilator-associated pneumonia, VAP)
- zakaźne zapalenie wsierdza.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W odpowiednich przypadkach, wankomycyna powinna być stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi.

Podanie dożylne

Dawka początkowa powinna być ustalona w oparciu o całkowitą masę ciała. Kolejne modyfikacje dawki powinny być uzależnione od stężenia wankomycyny w surowicy krwi, z zamiarem osiągnięcia docelowego stężenia terapeutycznego. Przy ustalaniu kolejnych dawek i odstępów pomiędzy nimi należy wziąć także pod uwagę czynność nerek.

Pacjenci w wieku 12 lat i starsi

Zalecana dawka to 15 do 20 mg/kg mc. co 8 do 12 godzin (nie przekraczać 2 g na dawkę).

W przypadku ciężko chorych pacjentów można zastosować dawkę nasycającą 25-30 mg/kg mc., aby ułatwić szybkie osiągnięcie docelowego, minimalnego stężenia wankomycyny w surowicy krwi.

Niemowlęta i dzieci w wieku od pierwszego miesiąca życia do mniej niż 12 lat

Zalecana dawka to 10 do 15 mg/kg mc. co 6 godzin (patrz punkt 4.4).

Noworodki urodzone w terminie (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 przedstawiony jest w poniższej tabeli (patrz punkt 4.4):

PMA (tygodnie)	Dawka (mg/kg mc.)	Odstęp pomiędzy 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 tabeli niżej. W każdym przypadku, czas trwania leczenia powinien być dostosowany do typu i stopnia ciężkości zakażenia oraz do indywidualnej odpowiedzi klinicznej.

Wskazanie	Czas trwania leczenia
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	
- Bez martwicy	7 do 14 dni
- Z martwicą	4 do 6 tygodni*
Zakażenia kości i stawów	4 do 6 tygodni**

Pozaszpitalne zapalenie płuc	7 do 14 dni
Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną	7 do 14 dni
Zakaźne zapalenie wsierdza	4 do 6 tygodni***

- * Kontynuować do momentu, w którym 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 organizmu.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Ze względu na związane z wiekiem zmniejszenie czynności nerek, konieczne może być zastosowanie mniejszych dawek podtrzymujących.

Zaburzenia czynności nerek

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

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie wolno zmniejszać dawki początkowej. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się wydłużyć odstępy między kolejnymi dawkami a nie podawać mniejsze dawki dobowe.

Należy właściwie rozważyć jednoczesne podawanie produktów leczniczych, które mogą zmniejszać klirens wankomycyny i (lub) nasilać 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 na ogół, konieczne jest podawanie dawek uzupełniających (zwykle po sesji hemodializy w przypadku hemodializy przerywanej).

Dorośli

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

Mężczyźni: $[masa\ (kg) \times [140 - wiek\ (lata)]] / [72 \times stężenie\ kreatyniny\ w\ surowicy\ krwi\ (mg/dL)]$
 Kobiety: $0,85 \times$ wartość wyliczona według powyższego wzoru

Zwykła dawka początkowa dla dorosłych pacjentów to 15 do 20 mg/kg mc. dawkę tę można podawać co 24 godziny pacjentom z klirens kreatyniny w zakresie 20 do 49 mL/min. W przypadku 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 powinny być ustalone w oparciu o wartości minimalnego stężenia wankomycyny w surowicy krwi 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 oraz u młodzieży mogą być oparte na szybkości filtracji kłębuszkowej szacunkowej (eGFR) na podstawie zmodyfikowanego wzoru Schwartz'a:

$$eGFR \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = (\text{wzrost w cm} \times 0,413) / \text{stężenie kreatyniny w surowicy krwi (mg/dL)}$$

$$eGFR \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = (\text{wzrost w cm} \times 36,2) / \text{stężenie kreatyniny w surowicy krwi (μmol/L)}$$

W przypadku noworodków i niemowląt w wieku poniżej 1. roku należy zwrócić się o poradę eksperta, bowiem wzór Schwartz'a nie ma zastosowania u takich pacjentów.

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 mc.	Co 12 godzin
29-10	15 mg/kg mc.	Co 24 godziny
<10	10-15 mg/kg mc.	Ponowne podanie w zależności od stężenia*
Hemodializa przerywana		
Dializa otrzewnowa		
Ciągłe leczenie nerkozastępcze	15 mg/kg mc.	Ponowne podanie w zależności od stężenia*

* Odpowiednie odstępy między dawkami i wielkość kolejnych dawek w dużym stopniu zależą od stosowanej metody RRT i powinny być ustalone w oparciu o wartości stężenia wankomycyny w surowicy krwi 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

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Ciąża

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

Pacjenci otyli

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

Kontrolowanie stężenia wankomycyny w surowicy krwi

Częstość kontroli terapeutycznego stężenia leku (ang. therapeutic drug monitoring, TDM) należy dostosować indywidualnie do sytuacji klinicznej i reakcji na leczenie; częstość pobierania próbek może wynosić od codziennego pobierania u niektórych niestabilnych hemodynamicznie pacjentów do

co najmniej raz na tydzień u stabilnych pacjentów z widoczną reakcją na leczenie. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, stężenie wankomycyny w surowicy krwi należy oznaczyć drugiego dnia leczenia, bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki.

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

Należy kontrolować stężenie wankomycyny w surowicy krwi po podaniu doustnym u pacjentów z zapalnymi chorobami jelit (patrz punkt 4.4).

Minimalne terapeutyczne stężenie wankomycyny we krwi powinno wynosić 10-20 mg/L, w zależności od miejsca zakażenia i wrażliwości patogenu. Laboratoria kliniczne zwykle zalecają stężenie minimalne 15-20 mg/L, zapewniające lepsze pokrycie mikroorganizmów zakwalifikowanych 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. Podejście oparte na modelach można zastosować przy wyliczaniu indywidualnej dawki początkowej, jak i przy modyfikacji dawek w oparciu o wyniki TDM (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie dożylnie

Wankomycyna jest zwykle podawana dożylnie w postaci infuzji przerywanej; zalecenia dotyczące dawkowania przedstawione w tym punkcie dla drogi dożylnej odnoszą się do tego sposobu podawania.

Wankomycyna powinna być podawana wyłącznie w powolnej infuzji dożylnej, trwającej co najmniej godzinę lub z maksymalną szybkością 10 mg/min (w zależności od tego, który z okresów będzie dłuższy) w wystarczająco rozcieńczonym roztworze (co najmniej 100 mL na 500 mg lub co najmniej 200 mL na 1000 mg), patrz punkt 4.4.

Pacjenci z ograniczeniem podaży płynów mogą otrzymywać roztwór 500 mg/50 mL (1000 mg/100 mL), jednak, przy takim większym stężeniu ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, związanych z infuzją, może być zwiększone.

Instrukcje dotyczące rozpuszczenia 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 lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).

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 reakcji nadwrażliwości, które niekiedy mogą doprowadzić do zgonu (patrz punkty 4.3 i 4.8). W przypadku reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać

leczenie wankomycyną i zastosować odpowiednie leczenie ratunkowe.

U pacjentów otrzymujących wankomycynę przez dłuższy czas lub jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, które mogą spowodować neutropenię lub agranulocytozę, należy regularnie kontrolować liczbę leukocytów. U wszystkich pacjentów otrzymujących wankomycynę należy w regularnych odstępach czasu przeprowadzać testy hematologiczne, analizę moczu oraz badania czynności wątroby i nerek.

Wankomycynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z reakcją alergiczną na teikoplaninę w wywiadzie, z uwagi na możliwość wystąpienia krzyżowej reakcji nadwrażliwości, w tym wstrząsu anafilaktycznego zakończzonego zgonem.

Zakres aktywności przeciwbakteryjnej

Zakres aktywności przeciwbakteryjnej wankomycyny jest ograniczony do mikroorganizmów Gram-dodatnich. Wankomycyna nie jest odpowiednia do stosowania w monoterapii w leczeniu pewnych typów zakażeń, chyba że odpowiedzialny patogen jest zidentyfikowany i wiadomo, że jest wrażliwy na wankomycynę lub istnieje uzasadnione podejrzenie, że najbardziej prawdopodobny patogen(y) będzie odpowiedni 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 uprzednią głuchotą, pacjentów, którzy otrzymywali nadmierne dawki dożylnie lub otrzymywali jednocześnie leczenie innym lekiem o działaniu ototoksycznym, takim jak antybiotyk aminoglikozydowy. Należy także unikać stosowania wankomycyny u pacjentów z uprzednio istniejącym ubytkiem słuchu. Wystąpienie głuchoty może być poprzedzone szumem w uszach. Doświadczenie dotyczące innych antybiotyków wskazuje, że taka głuchota może postępować pomimo przerwania leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka ototoksyczności należy regularnie kontrolować stężenie wankomycyny we krwi. Zalecane są też regularne testy słuchu.

Osoby w podeszłym wieku są szczególnie podatne na uszkodzenie narządu słuchu. U osób w podeszłym wieku należy kontrolować czynność układu przedsionkowego i słuch w trakcie leczenia i po jego zakończeniu. Należy unikać podawania innych substancji o działaniu ototoksycznym w trakcie leczenia i bezpośrednio po jego zakończeniu.

Reakcje związane z infuzją

Szybkie podanie w bolusie (tzn. w ciągu kilku minut) może być związane ze znacznym niedociśnieniem tętniczym (włącznie ze wstrząsem i w rzadkich przypadkach zatrzymaniem czynności serca), reakcją histaminopodobną oraz wysypką grudkowo-plamistą lub rumieniową (reakcja po infuzji wankomycyny). Wankomycynę należy podawać w powolnej infuzji w rozcieńczonym roztworze (2,5 do 5 mg/mL), z szybkością nie większą niż 10 mg/min, przez co najmniej 60 minut, aby uniknąć reakcji związanych z szybką infuzją. Zatrzymanie infuzji zwykle powoduje szybkie ustąpienie takich reakcji.

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

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs)

W związku z leczeniem wankomycyną notowano przypadki ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksycznego nekroliza naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), reakcji polekowych z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), mogących zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Większość z tych reakcji wystąpiła w ciągu kilku dni do ośmiu tygodni od rozpoczęcia leczenia wankomycyną.

Podczas przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować reakcje skórne. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie wankomycyny i rozważyć inne leczenie. Jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie niepożądane reakcje skórne związane ze stosowaniem wankomycyny, nie należy nigdy wznowiać leczenia wankomycyną.

Reakcje związane z miejscem podania

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

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

Nefrotoksyczność

Wankomycynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym z bezmoczem, ponieważ ryzyko wystąpienia działań toksycznych jest znacznie większe w razie długotrwałego dużego stężenia we krwi. Ryzyko działań toksycznych zwiększa się w przypadku dużego stężenia we krwi lub długotrwałego leczenia.

Regularne kontrolowanie stężenia wankomycyny we krwi jest wskazane w razie leczenia dużymi dawkami oraz długotrwałego stosowania, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zaburzeniami dotyczącymi narządu słuchu, jak również w razie jednoczesnego podawania substancji o działaniu, odpowiednio, nefrotoksycznym lub ototoksycznym (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Aktualne zalecenia dotyczące dawkowania dożylnego u dzieci i młodzieży, szczególnie u dzieci w wieku poniżej 12 lat, mogą prowadzić do osiągnięcia subterapeutycznego stężenia wankomycyny u znacznej liczby dzieci. Jednak bezpieczeństwo zwiększonych dawek wankomycyny nie zostało odpowiednio ocenione i ogólnie nie można zalecić dawek większych niż 60 mg/kg mc./dobę.

Wankomycynę należy stosować ze szczególną ostrożnością u wcześniaków i małych niemowląt ze względu na niedojrzałość nerek i możliwe zwiększenie stężenia wankomycyny w surowicy. Dlatego w tej grupie dzieci należy ściśle monitorować stężenie wankomycyny we krwi. Jednoczesne stosowanie wankomycyny i leków znieczulających wiązało się u dzieci z występowaniem rumienia i zaczerwienienia podobnego do występującego po histaminie. Podobnie, jednoczesne stosowanie leków o działaniu nefrotoksycznym, takich jak antybiotyki aminoglikozydowe, NLPZ (np. ibuprofen stosowany w celu zamknięcia przewodu tętniczego) lub amfoterycyna B jest związane ze zwiększonym ryzykiem działania nefrotoksycznego (patrz punkt 4.5), dlatego wskazane jest częstsze monitorowanie stężenia wankomycyny w surowicy i czynności nerek.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Naturalne zmniejszenie przesączania kłębuszkowego wraz z wiekiem, może prowadzić do zwiększenia stężenia wankomycyny w surowicy, jeśli dawka nie zostanie dostosowana (patrz punkt 4.2).

Interakcje ze lekami znieczulającymi

Wankomycyna może nasilać depresję mięśnia sercowego wywołaną znieczuleniem. Podczas znieczulenia, dawki muszą być odpowiednio rozcieńczone i podawane powoli przy jednoczesnym dokładnym monitorowaniu pracy serca. Zmiana pozycji ciała powinna być opóźniona do zakończenia infuzji, aby umożliwić dostosowanie postawy ciała (patrz punkt 4.5).

Rzekomobłoniaste zapalenie jelit

W przypadku ciężkiej, uporczywej biegunki należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia jelit, które może zagrażać życiu (patrz punkt 4.8). Nie wolno podawać leków przeciwbiegunkowych.

Nadkażenie

Długotrwałe stosowanie wankomycyny może powodować nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów. Niezbędna jest uważna obserwacja pacjenta. Jeśli podczas leczenia wystąpi nadkażenie, należy podjąć odpowiednie działania.

Zaburzenia oka

Wankomycyna nie jest zatwierdzona do stosowania do komory przedniej oka lub do ciała szklistego, w tym w zapobieganiu wewnętrznemu zapaleniu oka.

W pojedynczych przypadkach obserwowano wystąpienie krwotoczno-okluzyjnego zapalenia naczyń siatkówki (ang. hemorrhagic occlusive retinal vasculitis, HORV), w tym trwałą utratę wzroku, po zastosowaniu wankomycyny do komory przedniej oka lub do ciała szklistego podczas operacji zaćmy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki znieczulające

Jednoczesne stosowanie wankomycyny i leków znieczulających związane było z występowaniem rumienia, zaczerwienienia skóry, podobnego jak w reakcji na histaminę i reakcji anafilaktoidalnej (patrz punkt 4.4).

Reakcje te można zmniejszyć, jeśli wankomycynę podaje się w infuzji trwającej ponad 60 minut, przed wprowadzeniem do znieczulenia.

Inne produkty lecznicze o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym lub ototoksycznym

Jednoczesne lub następujące bezpośrednio po podaniu wankomycyny zastosowanie innych produktów leczniczych, działających ogólnoustrojowo lub miejscowo, mogących działać neurotoksycznie lub nefrotoksycznie, takich jak gentamycyna, amfoterycyna B, streptomycyna, neomycyna, kanamycyna, amikacyna, tobramycyna, bacytracyna, polimiksyna B, piperacylina z tazobaktamem, kolistyna, wiomycyna oraz cisplatyna może zwiększać nefrotoksyczność i (lub) ototoksyczność wankomycyny (patrz punkt 4.4). W punkcie 4.2 podano informacje na temat dostosowania dawki w przypadku stosowania z aminoglikozydem.

Leki zwiotczające mięśnie

Ryzyko blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania wankomycyny i leków zwiotczających mięśnie.

Doustne przeciwzakrzepowe produkty lecznicze

Jednoczesne podawanie wankomycyny i warfaryny może nasilać działanie tych przeciwzakrzepowych produktów leczniczych. Zgłaszano liczne przypadki zwiększonej aktywności doustnych przeciwzakrzepowych produktów leczniczych u pacjentów otrzymujących antybiotyki. Zakaźne lub zapalne tło choroby pacjenta, wiek i ogólny stan wydają się być czynnikami ryzyka. W tych okolicznościach, trudno jest rozróżnić czy zaburzenia dotyczące INR wynika z zakażenia czy z jej leczenia. Zaleca się częste kontrolowanie INR podczas jednoczesnego podawania wankomycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych oraz zaraz po jego podaniu.

4.6 Wpływ na ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczającego doświadczenia dotyczącego 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). Jednakże, wankomycyna przenika przez łożysko i nie można wykluczyć ryzyka ototoksycznego i nefrotoksycznego działania na płód i noworodka. Z tego względu, wankomycynę można podawać kobietom w ciąży tylko w razie bezwzględnej konieczności i po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Karmienie piersią

Wankomycyna przenika do mleka ludzkiego. Należy zachować ostrożność podczas podawania wankomycyny matkom karmiącym piersią, ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u dziecka (zaburzenia flory bakteryjnej z biegunką, kolonizacja grzybami drożdżopodobnymi i możliwość uczulenia). Mając na uwadze znaczenie produktu leczniczego dla karmiącej matki, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wankomycyna wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane to zapalenie żyły, reakcje rzekomoalergiczne oraz przekrwienie górnej części ciała („reakcja związana z infuzją wankomycyny”), związane ze zbyt szybką infuzją dożylną wankomycyny.

W związku ze stosowaniem wankomycyny notowano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCARs,), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksycznej nekrolizy naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), reakcji polekowych z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), patrz punkt 4.4.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Wymienione poniżej działania niepożądane zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją MedDRA i klasyfikacją układów i narządów:

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).

Klasyfikacja układów i narządów	
Częstość występowania	Działanie niepożądane
Rzadko	Odwracalna neutropenia, agranulocytoza, eozynofilia, trombocytopenia, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego:	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne
Niezbyt często	Przejściowa lub trwała utrata słuchu
Rzadko	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
Zaburzenia serca:	
Bardzo rzadko	Zatrzymanie czynności serca
Zaburzenia naczyniowe:	
Często	Zmniejszenie ciśnienia tętniczego
Rzadko	Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:	
Często	Duszność, świst krtaniowy
Zaburzenia żołądka i jelit:	
Rzadko	Nudności
Bardzo rzadko	Rzekomobłoniaste zapalenie jelit
Częstość nieznana	Wymioty, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	
Często	Przekrwienie górnej części ciała („reakcja związana z infuzją wankomycyny”), wykwity i zapalenie błon śluzowych, świąd, pokrzywka
Bardzo rzadko	Złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, linijna IgA dermataza pęcherzowa, toksyczna nekroliza naskórka (TEN)
Częstość nieznana	Zespół DRESS (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:	
Często	Zaburzenia czynności nerek, objawiające się przede wszystkim jako zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy krwi
Rzadko	Śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek
Częstość nieznana	Ostra martwica kanalików nerkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	
Często	Zapalenie żył, zaczerwienienie górnej części ciała i twarzy
Rzadko	Gorączka polekowa, dreszcze, ból i skurcze mięśni klatki piersiowej i grzbietu

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Podczas szybkiej infuzji lub wkrótce po jej zakończeniu może wystąpić reakcja anafilaktyczna i (lub) anafilaktoidalna, w tym świszczący oddech. Reakcje takie ustępują po przerwaniu podawania, 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, powinien być traktowany jako wskazanie do przerwania leczenia.

Działanie ototoksyczne obserwowano głównie u pacjentów otrzymujących duże dawki, u pacjentów leczonych jednocześnie innym produktem leczniczym o działaniu ototoksycznym, takim jak antybiotyk aminoglikozydowy lub u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek lub słuchu.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa u dzieci i dorosłych jest zasadniczo zgodny. Opisywano przypadki działania nefrotoksycznego, zwykle w związku ze stosowaniem innych nefrotoksycznych produktów leczniczych, 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Opisywano działania toksyczne spowodowane przedawkowaniem.

Podanie dawki 500 mg dożylnie dwuletniemu dziecku doprowadziło do zatrucia zakończonego zgonem. 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.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie jest znana swoista odtrutka.

Zaleca się leczenie objawowe i podtrzymujące czynność nerek.

Wankomycyna jest w niewielkim stopniu usuwana z krwi metodą hemodializy lub dializy otrzewnowej. W celu zmniejszenia stężenia wankomycyny w surowicy stosowano hemofiltrację lub hemoperfuzję żywicami polisulfonowymi.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne glikopeptydowe; 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. Produkt leczniczy wywiera powolne działanie bakteriobójcze wobec dzielących się mikroorganizmów. Ponadto, zaburza on przepuszczalność błony komórkowej bakterii i syntezę RNA.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Wankomycyna wykazuje aktywność niezależną od stężenia, a głównym przewidywalnym parametrem skuteczności jest iloraz pola powierzchni pod krzywą (ang. area under curve, AUC) i minimalnego stężenia hamującego (ang. minimum inhibitory concentration, MIC) mikroorganizmu docelowego stanowi. 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 ten cel przy MIC > 1 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 antybiotyki glikopeptydowe występuje najczęściej u enterokoków i wynika z nabycia różnych kompleksów genowych *van*, które powodują zastąpienie końcowego punktu uchwytu D alanylo-D-alaniny przez 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* obserwuje się rzadko w przypadku *Staphylococcus aureus*, u którego zmiany struktury ściany komórkowej powodują pośrednią wrażliwość, która jest najczęściej heterogenna. Zgłaszano również występowanie szczepów metacylinoopornego *Staphylococcus aureus* (MRSA) o zmniejszonej wrażliwości na wankomycynę. Niewiele wiadomo na temat podłoża zmniejszonej wrażliwości lub oporności *Staphylococcus* na wankomycynę. Konieczna jest obecność kilku elementów genetycznych i licznych mutacji.

Nie występuje oporność krzyżowa między wankomycyną a innymi antybiotykami. Występuje oporność krzyżowa z innymi antybiotykami glikopeptydowymi, takimi jak teikoplanina. Przypadki wtórnego rozwoju oporności podczas leczenia są rzadkie.

Działanie synergiczne

Skojarzenie wankomycyny z antybiotykiem aminoglikozydowym wykazuje działanie synergicznie wobec wielu szczepów *Staphylococcus aureus*, paciorkowców z grupy D nienależących do enterokoków, enterokoków oraz paciorkowców z grupy *Viridans*. Skojarzenie wankomycyny z cefalosporyną wykazuje działanie synergicznie wobec niektórych szczepów *Staphylococcus epidermidis* opornych na oksacylinę, a skojarzenie wankomycyny z ryfampicyną wykazuje działanie synergicznie wobec *Staphylococcus epidermidis* i działanie częściowo synergicznie wobec niektórych szczepów *Staphylococcus aureus*. Ponieważ wankomycyna w skojarzeniu z cefalosporyną może też

wywierać działanie antagonistyczne wobec niektórych szczepów *Staphylococcus epidermidis*, a w skojarzeniu z ryfampicyną niektórych szczepów *Staphylococcus aureus*, przydatne jest uprzednie przeprowadzenie testów działania synergicznego.

Należy pobrać próbki do posiewu bakterii w celu wyizolowania i identyfikacji mikroorganizmów sprawczych i określenia ich wrażliwości na wankomycynę.

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) dla wankomycyny. Są one wymienione tutaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Częstość występowania oporności nabytej dla wybranych gatunków może się różnić w zależności od rejonu geograficznego i czasu, w związku z tym, przydatne są lokalne informacje na temat oporności, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć porady eksperta, jeżeli lokalne występowanie oporności jest na tyle powszechne, że użyteczność leku, przynajmniej wobec pewnego typu zakażeń, jest wątpliwa. Informacje te stanowią tylko przybliżone wytyczne co do szansy występowania wrażliwości drobnoustrojów na wankomycynę.

<u>Gatunki zwykle wrażliwe</u>
Gram-dodatnie bakterie <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> oporny na metycylinę Gronkowce koagulazo-ujemne <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
Gatunki beztlenowe <i>Clostridium</i> spp. z wyjątkiem <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Gatunki, dla których oporność nabyta może stanowić problem
<i>Enterococcus faecium</i>
Mikroorganizmy naturalnie odporne
Wszystkie bakterie Gram-ujemne Gram-dodatnie gatunki tlenowe <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Lactobacillus</i> ze zdolnością heterofermentacji <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp.
Gatunki beztlenowe <i>Clostridium innocuum</i>

Występowanie oporności na wankomycynę różni się w poszczególnych szpitalach, w związku z czym należy zwrócić się o odpowiednie informacje do miejscowego laboratorium mikrobiologicznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W leczeniu zakażeń ogólnoustrojowych wankomycyna jest podawana dożylnie.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, dożylna infuzja wielu dawek po 1 g wankomycyny (15 mg/kg mc.) trwająca 60 minut, zapewnia średnie stężenie w osoczu, wynoszące w przybliżeniu 50-60 mg/L, 20-25 mg/L oraz 5-10 mg/L odpowiednio, bezpośrednio po oraz po 2 i 10 godzinach po infuzji. Stężenia w osoczu osiągane po podaniu wielokrotnym są podobne do stężeń osiąganych po podaniu pojedynczej dawki.

Dystrybucja

Wankomycyna występuje w różnych płynach ustrojowych, w tym w płynie opłucnowym, osierdziowym, maziowym i puchlinowym.

Po podaniu dawki 1 g u dorosłych w infuzji dożylnej trwającej 1-2 godziny, stężenie w osoczu po 1 godzinie wynosi 15–30 µg/mL.

Wankomycyna metabolizowana jest w niewielkim stopniu. Po podaniu pozajelitowym, jest ona wydalana przez nerki drogą przesączania kłębuszkowego, prawie w całości jako mikrobiologicznie czynna substancja (około 75-90% w ciągu 24 godzin). Wydalanie z żółcią nie odgrywa większej roli (tą drogą wydalane jest mniej niż 5% podanej dawki).

Okres półtrwania wankomycyny w fazie eliminacji w surowicy krwi u dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek wynosi około od 4 do 6 godzin, a u dzieci — od 2,2 do 3 godzin. U pacjentów z niewydolnością nerek eliminacja wankomycyny może być wydłużona (do 7,5 dnia).

U pacjentów w podeszłym wieku całkowity klirens ogólnoustrojowy i klirens nerkowy wankomycyny mogą być zmniejszone.

Objętość dystrybucji wynosi 0,4-1 L/kg. W literaturze opisano, że stopień wiązania wankomycyny z białkami wynosi 10–50%. Czynniki wpływające na ogólną aktywność wankomycyny obejmują jej dystrybucję w tkankach, wielkość inokulum i wiązanie z białkami.

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.

Ograniczone dane na temat działania mutagennego nie ujawniają żadnych zagrożeń. Nie są dostępne wyniki długoterminowych badań na zwierzętach dotyczących potencjalnego 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/m²), nie stwierdzono żadnego bezpośredniego ani pośredniego działania teratogennego.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących stosowania wankomycyny w okresie okołoporodowym i poporodowym lub wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwór wankomycyny ma niskie pH i może być nietrwały fizycznie lub chemicznie po zmieszaniu z innymi substancjami. Należy unikać mieszania wankomycyny z roztworami alkalicznymi.

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.

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

6.3 Okres ważności

2 lata

Koncentrat po rozpuszczeniu

Po rekonstytucji koncentrat należy natychmiast dalej rozcieńczyć.

Czas przechowywania rozcieńczonego roztworu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w trakcie stosowania, chronionego od światła, przygotowanego roztworu przez 8 godzin w temperaturze poniżej 25°C i przez 14 dni w temperaturze od 2 do 8°C, jeśli do rozcieńczenia zastosowano 9 mg/mL (0,9%) roztwór chlorku sodu lub 50 mg/mL (5%) roztwór glukozy.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle okres ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozpuszczenie i rozcieńczenie wykonywane były w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

500 mg

Fiolka o pojemności 10 mL z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem chlorobutylovym, z wieczkiem z Aluminium/PP typu „flip-off”, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 1 lub 10 fiolek.

1000 mg

Fiolki o pojemności 20 mL z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem chlorobutylovym, z wieczkiem z Aluminium/PP typu „flip-off”, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 1 lub 10 fiolek.

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 natychmiast dalej rozcieńczony.

Sporządzenie koncentratu roztworu do infuzji

Rozpuścić zawartość każdej fiołki z 500 mg wankomycyny w 10 mL wody do wstrzykiwań.

Rozpuścić zawartość każdej fiołki z 1000 mg wankomycyny w 20 mL wody do wstrzykiwań.

Jeden mL roztworu po rozpuszczeniu zawiera 50 mg wankomycyny.

pH roztworu po rozpuszczeniu wynosi od 2,5 do 4,5.

Wygląd roztworu po rekonstrukcji

Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór, niezawierający włókien i widocznych cząstek.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

Przygotowanie końcowego rozcieńczonego roztworu do infuzji

Po rozpuszczeniu koncentrat, zawierający 50 mg/mL wankomycyny, należy dalej rozcieńczyć, w zależności od sposobu podania.

Odpowiednie rozcieńczalniki to

50 mg/mL (5%) roztwór glukozy.

9 mg/mL (0,9%) roztwór chlorku sodu.

Infuzja przerywana

Roztwór po rekonstrukcji, zawierający 500 mg (50 mg/mL), należy dalej rozcieńczyć w co najmniej 100 mL rozcieńczalnika.

Roztwór po rekonstrukcji, zawierający 1000 mg (50 mg/mL), należy dalej rozcieńczyć w co najmniej 200 mL rozcieńczalnika.

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

U pacjentów wymagających ograniczenia podaży płynów można zastosować stężenie do 10 mg/mL. Stosowanie tych dużych stężeń zwiększa ryzyko zdarzeń związanych z infuzją.

Odpowiednią dawkę należy podawać powoli w infuzji dożylniej, z szybkością nie większą niż 10 mg/min, przez co najmniej 60 minut.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

Roztwory po rekonstrukcji i po rozcieńczeniu należy obejrzyć przed podaniem, czy nie zawierają widocznych cząstek stałych i przebarwień. Należy użyć jedynie przejrzyste, bezbarwne lub jasnożółte roztwory, niezawierające widocznych cząstek stałych.

Usuwanie

Fiołki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. Niezużyty produkt leczniczy 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**

Reig Jofre Sp. z o.o.
ul. Ostródzka 74N
03 289 Warszawa
Polska
e-mail: biuro@reigjofre.com
Tel.: +48 22 487 88 49

8 NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vancomycin Reig Jofre 500 mg	Pozwolenie nr
Vancomycin Reig Jofre 1000 mg	Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY
TEKSTUCHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**