# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Vancomycin Kabi, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Każda fiolka zawiera 500 mg chlorowodorku wankomycyny, co odpowiada 500 000 j.m. wankomycyny (*Vancomycinum*).
Po rozcieńczeniu w 10 ml wody do wstrzykiwań, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg/ml chlorowodorku wankomycyny.

Vancomycin Kabi, 1000 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Każda fiolka zawiera 1000 mg chlorowodorku wankomycyny, co odpowiada 1 000 000 j.m. wankomycyny (*Vancomycinum*).
Po rozcieńczeniu w 20 ml wody do wstrzykiwań, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg/ml chlorowodorku wankomycyny.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Biały do jasnobrązowego proszek

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

**Podanie dożylne**

Wankomycyna jest wskazana do stosowania u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych w leczeniu następujących zakażeń (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (cSSTI, ang. complicated skin and soft tissue infections);
- zakażenia kości i stawów;
- pozaszpitalne zapalenie płuc (CAP, ang. community acquired pneumonia);
- szpitalne zapalenie płuc (HAP, ang. hospital acquired pneumonia), w tym respiratorowe zapalenie płuc (VAP, ang. ventilator-associated pneumonia);
- zakaźne zapalenia wsierdzia.

Wankomycyna jest wskazana również do stosowania w okołooperacyjnej profilaktyce przeciwbakteryjnej u pacjentów z wysokim ryzykiem bakteryjnego zapalenia wsierdzia w razie poważnej operacji, we wszystkich grupach wiekowych.

**Podanie doustne**

Wankomycyna jest wskazana do stosowania u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych w leczeniu zakażeń *Clostridioides difficile* (CDI, ang. *Clostridioides difficile* infection) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

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 w surowicy, z zamiarem osiągnięcia docelowego stężenia terapeutycznego. Podczas ustalania kolejnych dawek i odstępów pomiędzy nimi należy też wziąć pod uwagę czynność nerek.

Pacjenci w wieku 12 i więcej lat
Zalecana dawka to 15 do 20 mg/kg mc. co 8 do 12 godz. (nie należy stosować dawki większej niż 2 g).

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

Noworodki w wieku od pierwszego miesiąca życia i dzieci w wieku poniżej 12 lat
Zalecana dawka to 10 do 15 mg/kg mc. co 6 godz. (patrz punkt 4.4).

Noworodki urodzone o czasie (od urodzenia do 27 dni wieku pourodzeniowego) oraz wcześniaki (od urodzenia do oczekiwanej daty porodu plus 27 dni)
W celu ustalenia schematu dawkowania u 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 (godz.) |
|---|---|---|
| <29 | 15 | 24 |
| 29-35 | 15 | 12 |
| >35 | 15 | 8 |

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

Okołooperacyjna profilaktyka bakteryjnego zapalenia wsierdzia we wszystkich grupach wiekowych
Zalecana dawka to dawka początkowa 15 mg/kg mc. podana przed indukcją znieczulenia.
W zależności od czasu trwania operacji konieczne może być podanie drugiej dawki wankomycyny.

Czas trwania leczenia
Sugerowany czas trwania leczenia podany jest w tabeli poniżej. W każdym przypadku czas leczenia powinien być dostosowany do typu i ciężkości zakażenia oraz do indywidualnej odpowiedzi klinicznej.

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

*Kontynuować do momentu, w którym niepotrzebne będzie dalsze usuwanie martwiczych tkanek, stan kliniczny pacjenta się poprawi i pacjent nie będzie gorączkował od 48-72 godzin.
**W przypadku okołoprotezowych zakażeń stawów należy rozważyć dłuższe cykle doustnego leczenia supresyjnego odpowiednimi antybiotykami.
***Czas trwania i konieczność stosowania leczenia skojarzonego zależy od typu zastawki i mikroorganizmu.

Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku*
Ze względu na związane z wiekiem ograniczenie czynności nerek konieczne może być stosowanie mniejszych dawek podtrzymujących.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*
U pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek należy brać pod uwagę wstępną dawkę początkową, a następnie oznaczenia minimalnego stężenia wankomycyny w surowicy, zamiast zaplanowanego schematu leczenia, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub przechodzących leczenie nerkozastępcze (RRT, ang. renal replacement therapy), 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 preferowane jest wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami zamiast podawania mniejszych dawek. Należy właściwie ocenić jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych, które mogą zmniejszyć klirens wankomycyny i (lub) nasilić jej działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

Wankomycyna jest w niewielkim stopniu usuwana przez hemodializę przerywaną. Jednakże zastosowanie błon filtracyjnych o dużej przepuszczalności lub ciągłego leczenia nerkozastępczego (CRRT, ang. continuous renal replacement therapy) zwiększa klirens wankomycyny i zasadniczo konieczne jest podawanie dawek uzupełniających (zwykle po sesji hemodializy, w przypadku hemodializy przerywanej).

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

Mężczyźni: [Masa (kg) × 140 - wiek (lata)]/ 72 × stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)
Kobiety: 0,85 × wartość wyliczona wg powyższego wzoru.

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa dla dorosłych pacjentów to 15 do 20 mg/kg mc., dawkę tę można podawać co 24 godziny pacjentom z klirensem 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 pomiędzy dawkami i wielkość kolejnych dawek w dużym stopniu zależą od stosowanej metody RRT i powinny być ustalone w oparciu o wartości minimalnego stężenia wankomycyny w surowicy oraz resztkowej czynności 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 (25-30 mg/kg mc.) nasycającej.

*Dzieci i młodzież*
Modyfikacje dawki u dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych mogą być oparte na szybkości filtracji kłębuszkowej szacowanej (eGFR), na podstawie zmodyfikowanego wzoru Schwartza:

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

eGFR (ml/min/1,73m$^2$) = (wzrost w cm × 36,2)/stężenie kreatyniny w surowicy (µmol/l)

W przypadku noworodków i niemowląt w wieku poniżej 1 roku życia należy zwrócić się po poradę eksperta, bowiem zmodyfikowany wzór Schwartza nie ma zastosowania u tych 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/1,73m$^2$)** | **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 pomiędzy 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 przed podaniem oraz resztkową czynność nerek. W zależności od sytuacji klinicznej, można rozważyć wstrzymanie kolejnej dawki do czasu oznaczenia stężenia wankomycyny we krwi.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

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

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

**Podanie doustne**

Pacjenci w wieku 12 i więcej lat
Leczenie zakażeń *Clostridioides difficile* (CDI):
Zalecana dawka wankomycyny to 125 mg co 6 godzin przez 10 dni w przypadku pierwszego epizodu niecięższego zakażenia *Clostridioides difficile*. Dawkę można zwiększyć do 500 mg co 6 godzin przez 10 dni w przypadku ciężkich lub powikłanych zakażeń. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 2 g.

U pacjentów z wielokrotnie nawracającymi zakażeniami CDI, należy wziąć pod uwagę leczenie wankomycyną w dawce 125 mg cztery razy na dobę przez 10 dni, a następnie stopniowo zmniejszać do 125 mg na dobę lub zastosować terapię pulsową w schemacie 125-500 mg na dobę co 2-3 dni przez co najmniej 3 tygodnie.

Noworodki, niemowlęta i dzieci w wieku poniżej 12 lat
Zalecana dawka wankomycyny to 10 mg/kg mc. co 6 godzin przez 10 dni w podaniu doustnym. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 2 g.

Czas leczenia powinien być dostosowany do indywidualnej odpowiedzi klinicznej. Jeśli to tylko możliwe, należy zaprzestać stosowania leku antybakteryjnego podejrzewanego o wywołanie CDI. Należy zapewnić odpowiednią podaż płynów i elektrolitów.

**Kontrolowanie stężenia wankomycyny w surowicy**

Częstość terapeutycznego kontrolowania leku (TDM, ang. frequency of therapeutic drug monitoring) należy dostosować indywidualnie do sytuacji klinicznej i reakcji na leczenie, częstość pobierania próbek może wynosić od codziennego pobierania u niektórych niestabilnych hemodynamicznie pacjentów do raz na tydzień u stabilnych pacjentów z widoczną reakcją na leczenie. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek stężenie wankomycyny w surowicy powinno być oznaczone w drugim dniu leczenia, bezpośrednio przed kolejną dawką.
U pacjentów poddawanych hemodializie przerywanej, stężenie wankomycyny należy oznaczyć przed rozpoczęciem sesji hemodializy.
Po podaniu doustnym, należy kontrolować stężenie wankomycyny w surowicy u pacjentów z zaburzeniami zapalnymi jelit (patrz punkt 4.4).
Minimalne stężenie terapeutyczne 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 ≥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 indywidulanej dawki początkowej, jak i przy modyfikacji dawek w oparciu o wyniki TDM (patrz punkt 5.1).

**Sposób podawania**

**Podanie dożylne**

Wankomycyna jest zwykle podawana dożylnie w postaci infuzji przerywanej. Zalecenia dotyczące dawkowania przedstawione w tym punkcie odnoszą się do podawania dożylnego.

Wankomycynę należy podawać wyłącznie w powolnej infuzji dożylnej trwającej co najmniej godzinę lub przy maksymalnej szybkości 10 mg/min (którekolwiek będzie dłuższe) o odpowiednim rozcieńczeniu (500 mg co najmniej w 100 ml lub 1000 mg co najmniej w 200 ml) (patrz punkt 4.4). Pacjenci z ograniczeniem podaży płynów mogą otrzymywać roztwór 500 mg/50 ml lub 1000 mg/100 ml, jednakże przy takim większym stężeniu zwiększone jest ryzyko działań niepożądanych związanych z infuzją.

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

**Podanie doustne**

Zawartość fiolki do podania pozajelitowego może być po rozcieńczeniu użyta i podana pacjentowi do wypicia lub poprzez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Do roztworu można dodać syrop w celu poprawy smaku.

Informacje na temat przygotowania/rozcieńczania roztworu przed podaniem podane są w punkcie 6.6.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (patrz punkt 4.4).
Wankomycyny nie należy podawać domięśniowo ze względu na ryzyko wystąpienia 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 okres lub jednocześnie z innymi lekami, które mogą spowodować neutropenię lub agranulocytozę należy regularnie kontrolować liczbę leukocytów. Wszyscy pacjenci otrzymujący wankomycynę powinni w regularnych odstępach czasu przechodzić testy hematologiczne, analizę moczu oraz testy czynnościowe wątroby i nerek. Wankomycynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z reakcją alergiczną na teikoplaninę, bowiem może dojść do krzyżowej reakcji nadwrażliwości, w tym wstrząsu anafilaktycznego zakończonego zgonem.

Zakres aktywności przeciwbakteryjnej
Zakres aktywności przeciwbakteryjnej wankomycyny jest ograniczony do mikroorganizmów Gram-dodatnich. Nie nadaje się do stosowania w monoterapii w leczeniu pewnych typów zakażeń, chyba że odpowiedzialny patogen jest zidentyfikowany i jest wrażliwy na wankomycynę lub istnieje uzasadnione podejrzenie, że najbardziej prawdopodobny patogen(y) nadaje się do leczenia wankomycyną.
Racjonalne stosowanie wankomycyny powinno uwzględniać zakres aktywności przeciwbakteryjnej, profil bezpieczeństwa oraz zasadność standardowego leczenia przeciwbakteryjnego u konkretnego pacjenta.

Ototoksyczność
Działanie ototoksyczne, które może być przejściowe lub trwałe (patrz punkt 4.8), było obserwowane u pacjentów z uprzednią głuchotą, pacjentów, którzy otrzymywali nadmierne dawki dożylne lub otrzymywali jednoczesne leczenie innym lekiem o działaniu ototoksycznym, takim jak antybiotyk aminoglikozydowy. Należy też unikać stosowania wankomycyny u pacjentów z istniejącym uprzednio 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.
Pacjenci w podeszłym wieku są szczególnie podatni na uszkodzenie narządu słuchu. U pacjentów w podeszłym wieku należy kontrolować czynność układu przedsionkowego i słuch podczas leczenia i po jego zakończeniu. Należy unikać podawania innych substancji o działaniu ototoksycznym podczas leczenia i bezpośrednio po jego zakończeniu.

Skutki sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe
U pacjentów leczonych wankomycyną notowano przypadki zespołu Kounisa. Zespół Kounisa został zdefiniowany jako wystąpienie objawów sercowo-naczyniowych wtórnych do reakcji alergicznej lub nadwrażliwości związanej ze zwężeniem tętnic wieńcowych i mogące prowadzić do zawału mięśnia sercowego.

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 serca), reakcją histaminopodobną oraz wysypką grudkowo-plamistą lub rumieniowatą (zespół czerwonego człowieka lub zespół czerwonej szyi). Wankomycynę należy podawać w powolnej infuzji w rozcieńczonym roztworze (2,5 do 5 mg/ml) przy szybkości nieprzekraczającej 10 mg/min, trwającej 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) wzrasta w razie jednoczesnego podawania leków znieczulających (patrz punkt 4.5). Można zmniejszyć ryzyko ich wystąpienia podając wankomycynę w infuzji trwającej co najmniej 60 minut przed indukcją znieczulenia.

Reakcje związane z miejscem podania
U wielu pacjentów otrzymujących dożylnie wankomycynę może wystąpić ból i zapalenie żyły, są one niekiedy ciężkie. Częstość występowania i ciężkość zapalenia żyły można zminimalizować podając produkt leczniczy powoli w postaci rozcieńczonego roztworu (patrz punkt 4.2) i zmieniając regularnie 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, bowiem ryzyko wystąpienia działań toksycznych jest znacznie większe w razie długotrwałego dużego stężenia we krwi. Ryzyko działań toksycznych jest większe przy większym stężeniu we krwi oraz przy długotrwałym leczeniu.
Regularne kontrolowanie stężenia wankomycyny we krwi jest wskazane w razie leczenia długotrwałego i dużymi dawkami, 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 w populacji dzieci i młodzieży, a zwłaszcza u dzieci w wieku poniżej 12 lat, mogą doprowadzić do wystąpienia subterapeutycznego stężenia wankomycyny u znacznej liczby dzieci. Jednakże nie oceniono właściwie stosowania wankomycyny w większych dawkach, a dawki większe niż 60 mg/kg mc. na dobę nie są generalnie zalecane.

Wankomycynę należy stosować ze szczególną ostrożnością u noworodków i niemowląt urodzonych przed czasem ze względu na niedojrzałość ich nerek i możliwość zwiększenia stężenia wankomycyny w surowicy. W związku z tym u takich dzieci należy dokładnie kontrolować stężenie wankomycyny we krwi. Jednoczesne podawanie wankomycyny i leków znieczulających u dzieci wiąże się z występowaniem rumienia i histaminopodobnego uderzenia gorąca. Podobnie stosowanie jednocześnie z lekami o działaniu nefrotoksycznym, takimi jak antybiotyki aminoglikozydowe, NLPZ (np. ibuprofen w celu zamknięcia przetrwałego przewodu tętniczego Botalla) lub amfoterycyna B wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działania nefrotoksycznego (patrz punkt 4.5), w związku z czym wskazane jest częstsze kontrolowanie stężenia wankomycyny w surowicy i czynności nerek.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku
Postępujące wraz z wiekiem naturalne osłabienie przesączania kłębuszkowego może prowadzić do zwiększenia stężenia wankomycyny w surowicy, jeśli dawka nie jest właściwie dostosowana (patrz punkt 4.2).

Interakcje z lekami znieczulającymi
Wankomycyna może nasilić depresję mięśnia sercowego wywołaną przez leki znieczulające.
W okresie znieczulenia dawka musi być dobrze rozcieńczona i podawana powoli, przy dokładnym monitorowaniu czynności serca. Należy odczekać ze zmianą pozycji pacjenta do zakończenia infuzji, aby umożliwić dostosowanie posturalne (patrz punkt 4.5).

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

Nadkażenie
Długotrwałe stosowanie wankomycyny może spowodować nadmierny wzrost niewrażliwych mikroorganizmów. Dokładna obserwacja pacjenta ma zasadnicze znaczenie. W razie wystąpienia nadkażenia podczas leczenia, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs, ang. severe cutaneous adverse reactions)
W związku z leczeniem wankomycyną notowano przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis), reakcji polekowych z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. drug reaction with eosynophilia and systemic symptoms) oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP, ang. acute generalized exanthematous pustulosis), 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 skórne działania niepożądane związane ze stosowaniem wankomycyny, nie należy wznawiać nigdy leczenia wankomycyną.

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 (HORV, ang. hemorrhagic occlusive retinal vasculitis), w tym trwałą utratę wzroku, po zastosowaniu wankomycyny do komory przedniej oka lub do ciała szklistego podczas lub po operacji zaćmy.

**Podanie doustne**

Dożylne podawanie wankomycyny jest nieskuteczne w leczeniu zakażenia spowodowanego przez *Clostridioides difficile*. W tym wskazaniu wankomycynę należy podawać doustnie.
Nie zaleca się testów w kierunku kolonizacji ani obecności toksyny *Clostridioides difficile* u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia ze względu na dużą częstość bezobjawowej kolonizacji, chyba że występuje ciężka biegunka u niemowląt z czynnikami ryzyka zastoju, takimi jak choroba Hirschsprunga, operowana atrezja odbytu lub inne ciężkie zaburzenia motoryki. Należy zawsze prowadzić diagnostykę w kierunku innej etiologii, a zapalenie jelit spowodowane przez *Clostridioides difficile* musi być potwierdzone.

Możliwość wchłaniania ogólnoustrojowego
Wchłanianie wankomycyny może być zwiększone u pacjentów z zapalnymi chorobami błony śluzowej jelit lub rzekomobłoniastym zapaleniem jelita grubego wywołanym przez *Clostridioides difficile*. Pacjenci tacy mogą być zagrożeni wystąpieniem działań niepożądanych, zwłaszcza w razie jednoczesnych zaburzeń czynności nerek. Im większy jest zakres zaburzeń czynności nerek, tym większe jest ryzyko działań niepożądanych typowych dla pozajelitowego podawania wankomycyny. W przypadku pacjentów z zapalnymi chorobami błony śluzowej jelit należy kontrolować stężenie wankomycyny w surowicy.

Nefrotoksyczność
W przypadku leczenia pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów otrzymujących jednocześnie antybiotyk aminoglikozydowy lub inne leki o działaniu nefrotoksycznym, należy regularnie oznaczać parametry czynności nerek.

Ototoksyczność
W przypadku pacjentów z istniejącym ubytkiem słuchu lub pacjentów otrzymujących jednocześnie leki o działaniu ototoksycznym (np. antybiotyk aminoglikozydowy) pomocne może być seryjne oznaczanie stanu słuchu.

Interakcje z lekami hamującymi motorykę jelit i inhibitorami pompy protonowej
Należy unikać stosowania leków hamujących motorykę jelit, a inhibitory pompy protonowej stosować tylko po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka.

Powstanie opornych szczepów bakterii
Doustne stosowanie wankomycyny zwiększa ryzyko pojawienia się w przewodzie pokarmowym populacji enterokoków opornych na wankomycynę. W związku z tym zaleca się rozważne stosowanie wankomycyny podawanej doustnie.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie wankomycyny i leków znieczulających wiązało się z występowaniem rumienia, zaczerwienienia jak po podaniu histaminy oraz reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.4).

Obserwowano, że częstość występowania działań niepożądanych związanych z infuzją zwiększa się podczas jednoczesnego podawania leków znieczulających. Występowanie reakcji związanych z infuzją można zminimalizować, podając wankomycynę w infuzji trwającej 60 minut, przed wprowadzeniem do znieczulenia. W okresie znieczulenia dawka musi być rozcieńczona do stężenia 5 mg/ml lub niższego i podawana powoli, przy dokładnym monitorowaniu czynności serca. Należy odczekać ze zmianą pozycji pacjenta do zakończenia infuzji, aby umożliwić dostosowanie posturalne.

Jednoczesne lub następujące bezpośrednio po podaniu wankomycyny zastosowanie innych leków, działających ogólnoustrojowo lub miejscowo, mogących działać ototoksycznie lub nefrotoksycznie, takich jak amfoterycyna B, aminoglikozydy, bacytracyna, polimiksyna B, piperacylina z tazobaktamem, kolistyna, wiomycyna, cisplatyna, diuretyki pętlowe oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) może zwiększać toksyczność wankomycyny. W przypadku konieczności ich zastosowania, należy zachować ostrożność i odpowiednio kontrolować pacjenta (patrz punkt 4.4).

**Podanie doustne**

Należy rozważyć zaprzestanie leczenia inhibitorami pompy protonowej i lekami hamującymi perystaltykę zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażeń *Clostridioides difficile*.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Badania teratogenności przeprowadzone na szczurach w dawce pięciokrotnie wyższej, niż dawka stosowana u ludzi oraz na królikach w dawce trzykrotnie wyższej, niż dawka stosowana u ludzi, nie wykazały szkodliwości wankomycyny dla płodu. W kontrolowanym badaniu klinicznym oceniano potencjalne ototoksyczne i nefrotoksyczne działanie chlorowodorku wankomycyny na niemowlęta, gdy zwiększone dawki leku podawano dożylnie kobietom w ciąży z powodu ciężkich zakażeń gronkowcowych. Chlorowodorek wankomycyny wykryto w krwi pępowinowej. Nie stwierdzono czuciowo-nerwowego ubytku słuchu ani nefrotoksyczności związanej ze stosowaniem wankomycyny. U niemowlęcia, którego matka otrzymywała wankomycynę w trzecim trymestrze ciąży, stwierdzono przewodzeniowy ubytek słuchu, którego nie przypisuje się wankomycynie. Ponieważ wankomycynę podawano tylko w drugim i trzecim trymestrze ciąży, nie wiadomo, czy powoduje uszkodzenie płodu. Wankomycynę należy podawać w okresie ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności oraz należy uważnie monitorować jej stężenie we krwi, w celu zminimalizowania ryzyka toksyczności dla płodu. Donoszono jednak, że u kobiet w ciąży może być konieczne podawanie znacznie zwiększonych dawek wankomycyny w celu osiągnięcia terapeutycznego stężenia w surowicy.

Karmienie piersią
Wankomycyna jest wydzielana z mlekiem ludzkim. Należy zachować ostrożność podając wankomycynę matkom karmiącym. Jest mało prawdopodobne, aby niemowlę karmione piersią mogło wchłonąć znaczącą ilość wankomycyny z przewodu żołądkowo-jelitowego.

Płodność
Brak dostępnych danych dotyczących wpływu chlorowodorku wankomycyny na płodność u zwierząt.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Wpływ wankomycyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn jest nieistotny.

## 4.8 Działania niepożądane

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

Najczęstsze działania niepożądane to zapalenie żyły, reakcje rzekomoalergiczne oraz przekrwienie górnej części ciała (tzw. zespół czerwonej szyi) związane ze zbyt szybką dożylną infuzją wankomycyny.

Postaci pozajelitowe do podawania doustnego
Wchłanianie wankomycyny z przewodu pokarmowego jest nieznaczne. Jednak w przypadku ciężkiego stanu zapalnego błony śluzowej jelita, zwłaszcza przy współistniejących zaburzeniach czynności nerek, mogą występować działania niepożądane obserwowane podczas podawania wankomycyny drogą pozajelitową.

Tabela działań niepożądanych
W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.
Wymienione poniżej działania niepożądane zdefiniowane są z użyciem następującej konwencji MedDRA i klasyfikacji układów i narządów MedDRA: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| **Klasyfikacja układów i narządów** | |
|---|---|
| **Częstość** | **Działanie niepożądane** |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | |
| Rzadko | Odwracalna neutropenia, agranulocytoza, eozynofilia, trombocytopenia, pancytopenia |
| Częstość nieznana | Niedokrwistość hemolityczna |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | |
| Rzadko | Reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne |
| **Zaburzenia ucha i błędnika** | |
| Niezbyt często | Przejściowa lub trwała utrata słuchu |
| Rzadko | Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego |
| **Zaburzenia serca** | |
| Bardzo rzadko | Zatrzymanie serca |
| Częstość nieznana | Zespół Kounisa |
| **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 jelita i okrężnicy |
| Częstość nieznana | Wymioty, biegunka |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | |
| Często | Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | |
| Często | Przekrwienie górnej części ciała (zespół czerwonego człowieka), wykwity i zapalenie błon śluzowych, świąd, pokrzywka |
| Bardzo rzadko | Złuszczające zapalenie skóry, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis), zespół Stevensa-Johnsona, linijna IgA dermatoza pęcherzowa |
| Częstość nieznana | Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ustrojowymi (zespół DRESS), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP, ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis) |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | |
| Często | Zaburzenia czynności nerek objawiające się przede wszystkim jako zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy |
| Rzadko | Śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek |
| Częstość nieznana | Ostra kamica kanalików nerkowych |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | |
| Często | Zapalenie żyły, zaczerwienienie górnej części ciała i twarzy |
| Rzadko | Gorączka polekowa, dreszcze, ból i skurcze mięśni klatki piersiowej i pleców |

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/rzekomoanafilaktyczna, 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 równocześnie innym lekiem o działaniu ototoksycznym, takim jak antybiotyk aminoglikozydowy lub u pacjentów z istniejącymi uprzednio zaburzeniami czynności nerek lub słuchu.

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: +48 22 49 21 301
faks: +48 22 49 21 309
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### 4.9 Przedawkowanie

Zalecane jest leczenie wspomagające, podtrzymujące przesączanie kłębuszkowe. Wankomycyna jest w małym stopniu usuwana z krwi podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej. Obserwowano ograniczone korzyści wynikające z hemoperfuzji z użyciem żywicy Amberlite XAD-4.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna
Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, glikopeptydy przeciwbakteryjne, kod ATC: J01XA01, podanie dożylne
Leki przeciwzakaźne stosowane w chorobach jelit, antybiotyki kod ATC: A07AA09, podanie doustne.

Mechanizm działania
Wankomycyna jest trójcyklicznym antybiotykiem glikopeptydowym, który hamuje syntezę ściany komórkowej wrażliwych bakterii poprzez wiązanie się z dużym powinowactwem z D-alanylo-D-alaniną, końcówką jednostki prekursora peptydu ściany komórkowej. Wankomycyna wywiera powolne działanie bakteriobójcze na drobnoustroje w fazie podziału. Ponadto zaburza ona przepuszczalność błony komórkowej bakterii i syntezę RNA.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne
Wankomycyna wykazuje aktywność niezależną od stężenia, gdzie pole powierzchni pod krzywą (AUC) podzielone przez minimalne stężenie hamujące (MIC, ang. minimum inhibitory concentration) mikroorganizmu docelowego stanowi główny przewidywalny parametr skuteczności. Na podstawie danych z badań *in vitro*, dotyczących zwierząt oraz ograniczonych danych dotyczących ludzi stosunek AUC/MIC wynoszący 400 został ustalony jako docelowa wartość PK/PD konieczna do uzyskania skuteczności klinicznej wankomycyny. W celu osiągnięcia tego celu, gdy MIC jest ≥ 1,0 mg/l, konieczne jest stosowanie dawek z górnej części zakresu i utrzymanie dużego minimalnego stężenia w surowicy (15-20 mg/l) (patrz punkt 4.2).

Mechanizm oporności
Nabyta oporność na antybiotyki glikopeptydowe występuje najczęściej u enterokoków i polega na nabyciu różnych kompleksów genów *van,* które zmieniają punkt uchwytu (D-alanylo-D-alanina) w D-alanylo-D-mleczan lub D-alanylo-D-serynę, z którymi wankomycyna słabo się wiąże.
W niektórych przypadkach obserwuje się coraz większą liczbą przypadków oporności, zwłaszcza wśród enterokoków, szczególnie niepokojące jest występowanie wielolekoopornych szczepów *Enterococcus faecium*.
Geny *van* obserwuje się rzadko w przypadku *Staphylococcus aureus*, gdzie zmiany struktury ściany komórkowej powodują pośrednią wrażliwość, która jest najczęściej heterogenna. Zgłaszano także występowanie szczepów metycylinoopornego *Staphylococcus aureus* (MRSA) o zmniejszonej wrażliwości na wankomycynę. Zmniejszona wrażliwość lub oporność szczepów *Staphylococcus* na wankomycynę nie jest dobrze poznana. Wymaga to kilku elementów genetycznych i wielu mutacji.

Nie występuje oporność krzyżowa pomiędzy wankomycyną a innymi klasami antybiotyków. Występuje oporność krzyżowa z innymi antybiotykami glikopeptydowymi, takimi jak teikoplanina. Przypadki wtórnego wystąpienia oporności podczas leczenia są rzadkie.

Działanie synergistyczne
Skojarzenie wankomycyny z antybiotykiem aminoglikozydowym wykazuje działanie synergistyczne wobec wielu szczepów *Staphylococcus aureus*, paciorkowców z grupy D nienależących do enterokoków, enterokoków oraz paciorkowców z grupy *Viridans*. Skojarzenie wankomycyny z cefalosporyną wykazuje działanie synergistyczne wobec niektórych szczepów *Staphylococcus epidermidis* opornych na oksacylinę, a skojarzenie wankomycyny z ryfampicyną wykazuje działanie synergistyczne wobec *Staphylococcus epidermidis* i działanie częściowo synergistyczne 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 synergistycznego.

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

Wartości graniczne w testach wrażliwości
Wankomycyna jest aktywna wobec bakterii Gram-dodatnich, takich jak gronkowce, paciorkowce, enterokoki, pneumokoki i clostridia. Bakterie Gram-ujemne są oporne.

Występowanie oporności nabytej wybranych gatunków może różnić się w zależności od lokalizacji geograficznej oraz czasu i wskazane jest uzyskanie lokalnych informacji o oporności, w szczególności podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zwrócić się do eksperta, jeśli lokalne występowanie oporności w danym regionie jest tak duże, że użyteczność produktu leczniczego jest wątpliwa co najmniej w niektórych rodzajach zakażeń. Informacje te stanowią tylko przybliżone wytyczne co do szansy występowania wrażliwości drobnoustrojów na wankomycynę.

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) określone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST) (wersja 10.0, obowiązuje od 2020-01-01) są następujące:

| | Wrażliwe | Oporne |
|---|---|---|
| *Staphylococcus aureus*[1] | ≤2 mg/l | >2 mg/l |
| Gronkowce koagulazoujemne[1] | ≤4 mg/l | >4 mg/l |
| *Enterococcus* spp. | ≤4 mg/l | >4 mg/l |
| *Streptococcus* spp. (grupy A, B, C i G)[1] | ≤2 mg/l | >2 mg/l |
| *Streptococcus pneumoniae*[1] | ≤2 mg/l | >2 mg/l |
| Gram-dodatnie bakterie beztlenowe | ≤2 mg/l | ≤2 mg/l |
| *Streptococcus* spp. grupa *viridans*[1] | ≤2 mg/l | >2 mg/l |
| *Clostridioides difficile*[2] | ≤2 mg/l | >2 mg/l |
| *Corynebacterium* spp. | ≤2 mg/l | >2 mg/l |

[1] Izolaty niewrażliwe występują niezwykle rzadko lub nie były dotychczas stwierdzane. Wyniki identyfikacji i oceny lekowrażliwości każdego izolatu z wyższymi wartościami MIC powinny zostać potwierdzone, a izolat przesłany do laboratorium referencyjnego.
[2] Kliniczne wartości graniczne zostały ustalone w oparciu o epidemiologiczne wartości graniczne (ECOFFs) i dotyczą doustnego stosowania wankomycyny w zakażeniach *C. difficile*. Nie ma jednoznacznych danych klinicznych wykazujących związek między wartościami MIC a efektem klinicznym.

| **Gatunki zwykle wrażliwe** |
|---|
| **Gram-dodatnie** |
| *Enterococcus faecalis* |
| *Staphylococcus aureus* |
| *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę |
| *Staphylococcus* koagulazo-ujemne |
| *Streptococcus* spp. |
| *Streptococcus pneumoniae* |

| |
|---|
| *Enterococcus* spp.<br>*Staphylococcus* spp.<br><br>**Gatunki beztlenowe**<br>*Clostridium* spp. z wyjątkiem *Clostridium innocuum*<br>*Eubacterium* spp.<br>*Peptostreptococcus* spp. |
| **Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej** |
| *Enterococcus faecium* |
| **Gatunki o oporności wrodzonej**<br>**Wszystkie bakterie Gram-ujemne**<br><br>**Gram-dodatnie gatunki tlenowe**<br>*Erysipelothrix rhusiopathiae*<br>*Lactobacillus ze zdolnością heterofermentacji*<br>*Leuconostoc* spp.<br>*Pediococcus* spp.<br><br>**Gatunki beztlenowe**<br>*Clostridium innocuum* |
| Występowanie oporności na wankomycynę zależy od konkretnego szpitala, w związku z czym należy się zwrócić 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 przeciętne stężenie w osoczu 50-60 mg/l, 20-25 mg/l oraz 5-10 mg/l, odpowiednio, bezpośrednio po, oraz 2 i 10 godzin po infuzji. Stężenie w osoczu osiągane po podaniu wielokrotnym jest podobne do osiąganego po podaniu jednej dawki.
Wankomycyna zwykle nie jest wchłaniana po podaniu doustnym. Jednak może dojść do wchłaniania po podaniu doustnym u pacjentów z (rzekomobłoniastym) zapaleniem jelita grubego. Może to doprowadzić do kumulacji wankomycyny w organizmie pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek.

Dystrybucja
Objętość dystrybucji wynosi około 60 l/1,73 $m^2$ pola powierzchni ciała. Przy stężeniu wankomycyny w surowicy wynoszącym od 10 mg/l do 100 mg/l, stopień wiązania leku z białkami osocza oceniany metodą ultrafiltracji wynosi około 30-55%.
Wankomycyna przenika łatwo przez łożysko i dociera do krwi pępowinowej. W przypadku opon mózgowo-rdzeniowych nieobjętych stanem zapalnym wankomycyna przechodzi przez barierę krew-mózg tylko w małym stopniu.

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

Eliminacja
Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 4-6 godzin u pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz 2,2-3 godziny u dzieci. Klirens osoczowy wynosi około 0,058 l/kg mc. na godz., a klirens nerkowy około 0,048 l/kg mc. na godz. W ciągu pierwszych 24 godzin około 80% podanej dawki wydalane jest z moczem na drodze filtracji kłębuszkowej. Zaburzenia czynności nerek opóźniają wydalanie wankomycyny. U pacjentów bez czynności nerek średni okres półtrwania wynosi 7,5 dnia.

Ze względu na ototoksyczne działanie wankomycyny, w takich przypadkach zaleca się kontrolowanie stężenia w osoczu.
Wydalanie z żółcią jest nieznaczne (mniej niż 5% dawki).
Wankomycyna nie jest eliminowana w znaczącym stopniu przez hemodializę ani dializę otrzewnową, jednakże istnieją doniesienia na temat zwiększenia klirensu wankomycyny przez hemoperfuzję i hemofiltrację.
Po podaniu doustnym tylko mała część podanej dawki jest odzyskiwana z moczu. Z drugiej strony duże stężenie wankomycyny stwierdzane jest w stolcu (>3100 mg/kg przy dawce 2 g/dobę).

Liniowość/nieliniowość
Stężenia wankomycyny zasadniczo wzrasta proporcjonalnie do zwiększającej się dawki. Stężenie w osoczu w warunkach podawania wielokrotnego jest podobne do występującego po podaniu jednorazowym.

Charakterystyka w szczególnych grupach pacjentów

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*
Wankomycyna jest usuwana głównie na drodze filtracji kłębuszkowej. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony, a klirens całkowity jest zmniejszony. W związku z tym należy wyliczyć optymalną dawkę w oparciu o zalecenia dotyczące dawkowania podane w punkcie 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania".

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*
Farmakokinetyka wankomycyny nie jest zmieniona u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

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

*Pacjenci z nadwagą*
Dystrybucja wankomycyny może być zmieniona u pacjentów z nadwagą ze względu na zwiększenie objętości dystrybucji i klirensu nerkowego, jak również zmiany wiązania z białkami osocza. W tych podpopulacjach stwierdzono większe stężenie wankomycyny w surowicy, niż oczekiwane u zdrowych dorosłych mężczyzn (patrz punkt 4.2).

*Dzieci i młodzież*
Farmakokinetyka wankomycyny wykazuje dużą zmienność międzyosobniczą u wcześniaków oraz noworodków urodzonych o czasie. U noworodków objętość dystrybucji wankomycyny po podaniu dożylnym wynosi od 0,38 do 0,97 l/kg, podobnie jak u dorosłych, natomiast klirens wynosi od 0,63 do 1,4 ml/kg/min. Okres półtrwania wynosi od 3,5 do 10 godzin i jest dłuższy niż u dorosłych, co odzwierciedla zwykle mniejsze wartości klirensu u noworodków.
U niemowląt i starszych dzieci objętość dystrybucji waha się w zakresie 0,26-1,05 l/kg, natomiast klirens waha się w zakresie 0,33-1,87 ml/kg/min.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono długookresowych badań na zwierzętach oceniających właściwości rakotwórcze, ale w standardowych badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono właściwości mutagennych wankomycyny. Nie badano wpływu wankomycyny na płodność.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwór wankomycyny ma niskie pH, co może prowadzić do chemicznej lub fizycznej niestabilności po zmieszaniu go z innymi substancjami. Należy unikać mieszania z roztworami zasadowymi. Każdy roztwór do podawania pozajelitowego należy obejrzeć przed użyciem, czy nie zawiera widocznych cząstek stałych i przebarwień.
Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

## 6.3 Okres ważności

Proszek w opakowaniu do sprzedaży
2 lata

Sporządzony koncentrat
Podanie dożylne: sporządzony koncentrat należy rozcieńczyć natychmiast po przygotowaniu.

Podanie doustne: stabilność chemiczną i fizyczną koncentratu wykazano przez 96 godzin w temperaturze 2-8°C.

Rozcieńczony produkt leczniczy
Z mikrobiologicznego i fizykochemicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy użyć natychmiast po rozcieńczeniu.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek w opakowaniu do sprzedaży
Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Sporządzony koncentrat i rozcieńczony produkt leczniczy
Warunki przechowywania sporządzonego koncentratu i rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Vancomycin Kabi, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Fiolka o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła (typu I), z korkiem z gumy halobutylowej (typu I) oraz szarym wieczkiem typu *flip-off* z Aluminium/PP.

Vancomycin Kabi, 1000 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Fiolka o pojemności 20 ml z bezbarwnego szkła (typu I), z korkiem z gumy halobutylowej (typu I) oraz zielonym wieczkiem typu *flip-off* z Aluminium/PP.

Wielkości opakowań: 1 fiolka, 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Proszek należy rozpuścić, a uzyskany koncentrat rozcieńczyć przed użyciem.

Przygotowanie koncentratu
*Vancomycin Kabi, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji*
Rozpuścić zawartość każdej fiolki 500 mg w 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

*Vancomycin Kabi, 1000 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji*
Rozpuścić zawartość każdej fiolki 1000 mg w 20 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Wygląd sporządzonego koncentratu
Przejrzysty roztwór, bez widocznych cząstek stałych.

Jeden ml sporządzonego koncentratu zawiera 50 mg chlorowodorku wankomycyny.

Warunki przechowywania sporządzonego koncentratu, patrz punkt 6.3.

**Podanie dożylne**

Przygotowanie końcowego rozcieńczonego roztworu do infuzji
Sporządzony koncentrat, zawierający 50 mg/ml wankomycyny, należy dalej rozcieńczyć natychmiast po sporządzeniu koncentratu.

*Odpowiednie rozcieńczalniki to*:
9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do wstrzykiwań, 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu w 50 mg/ml (5%) roztworze glukozy do wstrzykiwań lub płyn Ringera z octanem do wstrzykiwań.

Roztwory uzyskane po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu należy obejrzeć przed podaniem, czy nie zawierają widocznych cząstek stałych i przebarwień. Należy użyć jedynie przejrzysty roztwór, niezawierający widocznych cząstek stałych.

Infuzja przerywana
*Vancomycin Kabi, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji*
Sporządzony koncentrat, zawierający 500 mg (50 mg/ml), należy dalej rozcieńczyć w co najmniej 100 ml rozcieńczalnika natychmiast po sporządzeniu koncentratu.

*Vancomycin Kabi, 1000 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji*
Sporządzony koncentrat, zawierający 1000 mg (50 mg/ml), należy dalej rozcieńczyć w co najmniej 200 ml rozcieńczalnika natychmiast po sporządzeniu koncentratu.

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

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

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

**Podanie doustne**

*Vancomycin Kabi, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji*
Można użyć zawartość fiolki 500 mg do podawania pozajelitowego. Objętość równa 2,5 ml sporządzonego koncentratu zawiera 125 mg chlorowodorku wankomycyny i należy ją rozcieńczyć za pomocą 5 ml wody, tj. 1 objętość sporządzonego koncentratu należy rozcieńczyć w 2 objętościach wody. Rozcieńczony roztwór należy podać pacjentowi do picia lub podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy.

*Vancomycin Kabi, 1000 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji*
Można użyć zawartość fiolki 1000 mg do podawania pozajelitowego. Objętość równa 2,5 ml sporządzonego koncentratu zawiera 125 mg chlorowodorku wankomycyny i należy ją rozcieńczyć za pomocą 5 ml wody, tj. 1 objętość sporządzonego koncentratu należy rozcieńczyć w 2 objętościach wody. Rozcieńczony roztwór należy podać pacjentowi do picia lub podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy.

Do sporządzonego roztworu można przed podaniem dodać środek poprawiający smak, np. powszechnie stosowane syropy smakowe.

Usuwanie
Fiolki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. Niezużyty produkt leczniczy należy wyrzucić.

Wszelkie pozostałości roztworu antybiotyku oraz wszystkie przedmioty używane do podawania należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vancomycin Kabi, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Pozwolenie nr 18690

Vancomycin Kabi, 1000 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Pozwolenie nr 18691

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.09.2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.08.2016 r.

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

08.07.2026 r.