

ANEKS III
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,
I ULOTKA DLA PACJENTA

Uwaga:

Niniejsze poprawki do poszczególnych punktów druków informacyjnych do produktu stanowią wynik procedury arbitrażowej.

Druki informacyjne mogą powinny być uaktualnione przez uprawnione władze rejestracyjne państwa członkowskiego, we współpracy z odpowiednim referencyjnym państwem członkowskim, zależnie od wymagań, zgodnie z procedurami określonymi w Rozdziale 4 Tytułu III Dyrektywy 2001/83/WE.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kapsułki

A - Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

[Dotyczy wszystkich kapsułek wankomycyny 125 mg]

<{(Nazwa handlowa) wankomycyna 125 mg kapsułka}>

[Dotyczy wszystkich kapsułek wankomycyny 250 mg]

<{(Nazwa handlowa) wankomycyna 250 mg kapsułka}>

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

[Dotyczy wszystkich kapsułek wankomycyny 125 mg]

[W niniejszym punkcie należy odzwierciedlić następujący tekst]

Każda kapsułka zawiera 125 mg chlorowodoru wankomycyny, co odpowiada 125 000 j.m. wankomycyny.

[Dotyczy wszystkich kapsułek wankomycyny 250 mg]

[W niniejszym punkcie należy odzwierciedlić następujący tekst]

Każda kapsułka zawiera 250 mg chlorowodoru wankomycyny, co odpowiada 250 000 j.m. wankomycyny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

[Niniejszy punkt powinien mieć następujące brzmienie:]

Wankomycyna w kapsułkach jest wskazana do stosowania u pacjentów w wieku 12 lat i starszych w leczeniu zakażeń spowodowanych przez *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile* infection, CDI) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania środków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

[Niniejszy punkt powinien mieć następujące brzmienie:]

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku od 12 do 18 lat

[Niniejszy punkt powinien mieć następujące brzmienie:]

Zalecana dawka wankomycyny to 125 mg co 6 godzin przez 10 dni w przypadku pierwszego nie ciężkiego epizodu CDI. Dawka ta może być zwiększona do 500 mg co 6 godzin przez 10 dni w

przypadku ciężkiej lub powikłanej choroby. Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 2 g.

U pacjentów z wielokrotnymi nawrotami można rozważyć leczenie aktualnego epizodu CDI wankomycyną w dawce 125 mg cztery razy na dobę przez 10 dni, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki aż do 125 mg na dobę lub stosowanie schematu pulsacyjnego, tzn. 125-500 mg/dobę co 2-3 dni przez co najmniej 3 tygodnie.

Konieczne może być dostosowanie czasu trwania leczenia wankomycyną do klinicznego przebiegu choroby w danym przypadku. W miarę możliwości należy przerwać stosowanie leku przeciwbakteryjnego podejrzanego o spowodowanie CDI. Należy stosować odpowiednie uzupełnianie płynów i elektrolitów.

W przypadku pacjentów z zapalnymi zaburzeniami jelit należy kontrolować stężenie wankomycyny w surowicy po podaniu doustnym (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ze względu na bardzo małe wchłanianie ogólnoustrojowe, konieczność dostosowywania dawki jest bardzo mało prawdopodobna, chyba że dojdzie do wchłonięcia znacznej ilości po podaniu doustnym w przypadku zapalnych zaburzeń jelit lub rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego wywołanego przez *Clostridium difficile* (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Wankomycyny w kapsułkach nie należy stosować w leczeniu dzieci w wieku poniżej 12 lat ani u starszych pacjentów, którzy nie są w stanie ich połknąć. U pacjentów w wieku poniżej 12 lat należy stosować postać właściwą dla wieku.

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Nie należy otwierać kapsułek, należy je zażywać popijając dużą ilością wody.

4.3 Przeciwwskazania

[Niniejszy punkt powinien mieć następujące brzmienie:]

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

[Niniejszy punkt powinien mieć następujące brzmienie:]

Tylko do stosowania doustnego

Produkt ten przewidziany jest wyłącznie do podawania doustnego i nie ulega wchłanianiu ogólnoustrojowemu. Wankomycyna w kapsułkach podawanych doustnie jest nieskuteczna w innych typach zakażeń.

Możliwość wchłaniania ogólnoustrojowego

Wchłanianie może być zwiększone u pacjentów z zapalnymi chorobami błony śluzowej jelit lub rzekomobłoniastym zapaleniem jelita grubego wywołanego przez *Clostridium difficile*. U takich pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane, zwłaszcza w razie jednoczesnego zaburzenia 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 seryjnie oznaczać parametry czynności nerek.

Ototoksyczność

W przypadku pacjentów z istniejącym ubytkiem słuchu lub pacjentów otrzymujących jednocześnie lek o działaniu ototoksycznym, np. antybiotyk aminoglikozydowy, pomocne może być seryjne oznaczanie stanu słuchu.

Interakcje lekowe ze środkami hamującymi motorykę jelit i inhibitorami pompy protonowej

Należy unikać stosowania produktów hamujących motorykę jelit, a inhibitory pompy protonowej stosować tylko po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka.

Powstanie opornych szczepów bakterii

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.

4.8 Działania niepożądane

[Niniejszy punkt powinien mieć następujące brzmienie:]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wchłanianie wankomycyny z przewodu pokarmowego jest zaniedbywalne. Jednakże w przypadku ciężkiego stanu zapalnego błony śluzowej jelita, zwłaszcza przy współistniejących zaburzeniach czynności nerek, mogą występować działania niepożądane obserwowane przy podawaniu wankomycyny drogą pozajelitową. W związku z tym, poniżej przedstawione są działania niepożądane i częstości występowania związane z pozajelitowym podawaniem wankomycyny.

Najczęstsze działania niepożądane występujące w razie pozajelitowego podawania wankomycyny to zapalenie żyły, reakcje rzekomoalergiczne oraz przekrwienie górnej części ciała (tzw. zespół czerwonego człowieka lub zespół czerwonej szyi) związane ze zbyt szybką dożylną infuzją wankomycyny.

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 ($\geq 1/10$); 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 ($< 1/10\ 000$), 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
Zaburzenia układu immunologicznego:	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia ucha i błędnika:	
Niezbyt często	Przejściowa lub trwała utrata słuchu
Rzadko	Zawroty głowy pochodzenie ośrodkowego, szum w uszach, zawroty głowy
Zaburzenia serca:	
Bardzo rzadko	Zatrzymanie 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 jelita i okrężnicy
Nieznana	Wymioty, biegunka
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, zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella, linijna IgA dermataza pęcherzowa
Nieznana	Zespół DRESS (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi) Ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:	
Często	Zaburzenia czynności nerek, objawiające się przede wszystkim jako

	zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy.
Rzadko	Śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek
Nieznana	Ostra martwica 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 grzbietu

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Dożylna infuzja wankomycyny powinna być podawana z małą szybkością. 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. Po wstrzyknięciu domięśniowym może wystąpić martwica.

Szum w uszach, przypuszczalnie poprzedzający wystąpienie głuchoty, powinien być traktowany jako wskazanie do przerywania leczenia.

Działanie ototoksyczne obserwowano głównie u pacjentów otrzymujących duże dawki, u pacjentów leczonych równocześnie innymi produktem o działaniu ototoksycznym, takim jak antybiotyk aminoglikozydowy lub u pacjentów z istniejącymi uprzednio zaburzeniami czynności nerek lub słuchu.

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

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

[Niniejszy punkt powinien mieć następujące brzmienie:]

[W niniejszym punkcie należy odzwierciedlić następujący ustęp:]

(...)

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. Lek wywiera działanie

bakteriobójcze wobec dzielących się mikroorganizmów. Ponadto zaburza on przepuszczalność błony komórkowej bakterii i syntezę RNA. Lek działa bakteriobójczo na dzielące się mikroorganizmy.

Mechanizm oporności

Nabyta odporność na antybiotyki glikopeptydowe występuje najczęściej u enterokoków i polega na nabyciu różnych kompleksów genów van, które zmieniają punkt uchwytu (D-alanylo-D-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.

Wartości graniczne w testach wrażliwości

Występowanie nabytej oporności wybranych gatunków może się różnić w zależności od rejonu geograficznego i czasu, w związku z czym przydatne są lokalne informacje na temat oporności, zwłaszcza w razie 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.

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) określone przez Europejską komisję ds. badania wrażliwości na leki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST) są następujące:

	Wrażliwy	Oporny
<i>Clostridium difficile</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹ Te wartości graniczne oparte są na wartościach epidemiologicznych punktów odcięcia (ECOFF) odróżniających izolaty typu dzikiego od izolatów o zmniejszonej wrażliwości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

[Niniejszy punkt powinien mieć następujące brzmienie:]

Wchłanianie

Wankomycyna zwykle nie jest wchłaniana do krwi po podaniu doustnym. Jednakże wchłanianie może być zwiększone u pacjentów z zapalnymi chorobami błony śluzowej jelit lub rzekomobłoniastym zapaleniem jelita grubego wywołanego przez *Clostridium difficile*. Może to doprowadzić do kumulacji wankomycyny w organizmie pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek.

Eliminacja

Dawka podana doustnie jest niemal w całości wydalana ze stolcem. Podczas wielokrotnego podawania dawki 250 mg co 8 godzin (łącznie 7 dawek), stężenie wankomycyny w stolcu ochotników przekraczało 100 mg/kg w większości próbek. Nie wykryto obecności wankomycyny we krwi, a odzysk z moczu nie przekroczył 0,76%.

Proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

A - Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

[Dotyczy wszystkich opakowań produktu wankomycyna 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji]

<{(Nazwa handlowa) wankomycyna 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji}>

[Dotyczy wszystkich opakowań produktu wankomycyna 1000 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji]

<{(Nazwa handlowa) wankomycyna 1000 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji}>

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

[W przypadku wszystkich opakowań produktu wankomycyna 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, w niniejszym punkcie należy odzwierciedlić następujący tekst]

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

[W przypadku wszystkich opakowań produktu wankomycyna 1000 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, w niniejszym punkcie należy odzwierciedlić następujący tekst]

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

(...)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

[Niniejszy punkt powinien mieć następujące brzmienie:]

[Dla produktu wankomycyna proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji do podawania pozajelitowego, wskazania do stosowania powinny być następujące]

Podanie dożylne

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 respiratorowe zapalenie płuc (ang. ventilator-associated pneumonia, VAP),
- zakaźne zapalenia wsierdza.

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do stosowania w następujących wskazaniach:]

- ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych,
- bakteriemia występująca w skojarzeniu z którymkolwiek, potwierdzonym lub podejrzewanym, z wyżej wymienionych stanów.

Wankomycyna jest wskazana również do stosowania u pacjentów z wszystkich grup wiekowych w okołooperacyjnej profilaktyce przeciwbakteryjnej u pacjentów z wysokim ryzykiem bakteryjnego zapalenia wsierdza w razie poważnej operacji.

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do podawania dootrzewnowego, wskazania powinny być następujące:]

Podanie dootrzewnowe

Wankomycyna jest wskazana do stosowania u pacjentów z wszystkich grup wiekowych w leczeniu dializacyjnego zapalenia otrzewnej (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do podawania doustnego, wskazania powinny być następujące:]

Podanie doustne

Wankomycyna jest wskazana do stosowania u pacjentów z wszystkich grup wiekowych w leczeniu następujących zakażeń spowodowanych przez *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile* infection, CDI) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

[Poniższy tekst należy wstawić w niniejszym punkcie w przypadku każdego produktu zawierającego wankomycynę]

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania produktów przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

[Niniejszy punkt powinien mieć następujące brzmienie:]

Dawkowanie

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

Podanie dożylnie

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. Przy ustalaniu 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 na dawkę).

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 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 (godz.)
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

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

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do okołoperacyjnej profilaktyki przeciwbakteryjnej, wstawić następujący tekst:]

Okołoperacyjna profilaktyka bakteryjnego zapalenia wsierdza 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	
- 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 respiratorowe zapalenie płuc	7 do 14 dni
Zakaźne zapalenia wsierdza	4 do 6 tygodni***
Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (<i>W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do leczenia ostrego bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych</i>)	10 do 21 dni

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

U pacjentów z 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 jednocześnie podawane inne 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 (ang. continuous renal replacement therapy, CRRT) 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 oszacowanej (ang. glomerular filtration rate estimated, eGFR) na podstawie następującego wzoru:

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

Kobiety: $0,85 \times \text{wartość\ wyliczona\ wg\ powyższego\ wzoru.}$

Zwykła dawka początkowa dla dorosłych pacjentów do 15 do 20 mg/kg mc.; dawkę tę można podawać co 24 godziny pacjentom z klirensiem 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 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.

Dzieci i młodzież

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

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

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

W przypadku noworodków i niemowląt w wieku poniżej 1. roku należy zwrócić się po poradę eksperta, bowiem wzór Schwartzta 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 m²)	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 łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Ciąża

W przypadku kobiet w 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.

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do podawania dootrzewnowego, wstawić następujący tekst:]

Podanie dootrzewnowe

Dializacyjne zapalenie otrzewnej

Pacjenci dorośli

Terapia przerywana: zalecana dawka to 15-30 mg/kg mc. podawana długotrwale co 5-7 dni.

Ciągła infuzja: dawka nasycająca 30 mg/kg mc., a następnie dawka podtrzymująca 1,5 mg/kg mc. podaje się do worka przy każdej wymianie.

Dzieci i młodzież

Terapia przerywana: dawka początkowa 30 mg/kg mc. podawana długotrwale, a następnie 15 mg/kg mc. co 3-5 dni podczas długiego okresu leżakowania (czas podania drugiej dawki powinien być uzależniony od stężenia we krwi oznaczonego 2-4 dni po pierwszej dawce, patrz punkt 4.4).

Ciągła infuzja: dawka nasycająca 1000 mg na litr dializatu, a następnie 25 mg/l (po 3-6 godzinach od dawki nasycającej) we wszystkich wymianach.

W przypadku pacjentów poddawanych automatycznej dializie otrzewnowej (ang. Automated Peritoneal Dialysis, APD) konieczne może być podawanie dawek uzupełniających, powiem szybkie wymiany stosowane w APD mogą nie pozostawić wystarczającego czasu na uzyskanie stężenia terapeutycznego, jeśli wankomycyna podawana jest dootrzewnowo w sposób przerywany.

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do podawania doustnego, w niniejszym punkcie należy odzwierciedlić następujący tekst:]

Podanie doustne

Pacjenci w wieku 12 i więcej lat

Leczenie zakażeń spowodowanych przez *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile* infection, CDI).

Zalecana dawka wankomycyny to 125 mg co 6 godzin przez 10 dni w przypadku pierwszego epizodu nie ciężkiego CDI. Dawka ta może być zwiększona do 500 mg co 6 godzin przez 10 dni w przypadku ciężkiej lub powikłanej choroby. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 2 g.

U pacjentów z wielokrotnymi nawrotami można rozważyć leczenie aktualnego epizodu CDI wankomycyną w dawce 125 mg cztery razy na dobę przez 10 dni, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki aż do 125 mg na dobę lub stosowanie schematu pulsacyjnego, tzn. 125-500 mg/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. Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 2 g.

Konieczne może być dostosowanie czasu trwania leczenia wankomycyną do klinicznego przebiegu choroby w danym przypadku. W miarę możliwości należy przerwać stosowanie produktu przeciwbakteryjnego podejrzanego o spowodowanie CDI. Należy zapewnić odpowiednie uzupełnianie płynów i elektrolitów.

[Poniższy tekst należy wstawić w punkcie 4.2 dla wszystkich produktów wankomycyny w postaci proszku do sporządzania koncentratu]

Kontrolowanie stężenia wankomycyny w surowicy

Częstość terapeutycznego kontrolowania leku (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 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.

Kontrolowanie stężenia wankomycyny w surowicy po podaniu doustnym należy wykonać 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 ≥ 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 przy maksymalnej szybkości 10 mg/min (dłuższy okres) w wystarczająco rozcieńczonym roztworze (co najmniej 100 ml na 500 mg czyli 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), jednakże przy takim większym stężeniu zwiększone jest ryzyko działań niepożądanych związanych z infuzją.

Informacje na temat przygotowania roztworu podane są w punkcie 6.6.

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

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do podawania dootrzewnowego, wstawić następujący tekst:]

Podanie dootrzewnowe

Antybiotyki podawane dootrzewnowo należy dodawać do dializatu z zachowaniem jałowości.

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do podawania doustnego, w niniejszym punkcie należy odzwierciedlić następujący tekst]

Podanie doustne

[Niniejszy punkt musi zawierać instrukcję przygotowania i podawania roztworu doustnego. Ponadto odpowiednie informacje należy podać w podpunkcie „Sposób podawania” oraz w punkcie 6.6.]

4.3 Przeciwwskazania

[Niniejszy punkt powinien mieć następujące brzmienie:]

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 wystąpienia martwicy w miejscu podania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

[Niniejszy punkt powinien mieć następujące brzmienie:]

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 czynności wątroby i nerek.

Wankomycynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z reakcją alergiczną na teikoplaninę w wywiadzie, bowiem może dojść do krzyżowej reakcji nadwrażliwości, w tym wstrząsu anafilaktycznego zakończonych 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 jest istniejąco 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 dożylnie lub otrzymywali jednocześnie leczenie innym lekiem o działaniu ototoksycznym, takim jak antybiotyki aminoglikozydowy. Należy też unikać 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.

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 rumieniową (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 środków znieczulających. Można zmniejszyć ryzyko ich wystąpienia podając wankomycynę w infuzji trwającej co najmniej 60 minut przed indukcją znieczulenia.

Ciężkie reakcje pęcherzowe

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

Reakcje związane z miejscem podania

U wielu pacjentów otrzymujących dożylnie wankomycynę może wystąpić ból i zapalenie żyły; 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, dołędźwiową ani dokomorową.

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do podawania dootrzewnowego, wstawić następujący tekst:]

Podawanie wankomycyny we wstrzyknięciu dootrzewnowym podczas ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej wiąże się z zespołem chemicznego zapalenia otrzewnej.

Nefrotoksyczność

Wankomycynę należy stosować 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 punkt 4.2).

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. 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 środków znieczulających u dzieci wiąże się z występowaniem rumienia i histaminopodobnego uderzenia gorąca. Podobnie stosowanie jednocześnie ze produktami 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.

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do podawania dootrzewnowego, wstawić następujący tekst:]

W razie dootrzewnowego leczenia dializacyjnego zapalenia otrzewnej (PDP) u dzieci z resztkową czynnością nerek wskazana może być tylko terapia przerywana, pod warunkiem że możliwe jest kontrolowanie stężenia wankomycyny w surowicy w odpowiednich odstępach czasu.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Naturalne zmniejszanie filtracji kłębuszkowej postępujące z wiekiem może powodować zwiększone stężenie wankomycyny w surowicy, jeżeli dawkowanie nie zostanie dostosowane (patrz punkt 4.2).

Interakcje lekowe ze środkami znieczulającymi

Wankomycyna może nasilić depresję mięśnia sercowego wywołaną przez środki 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 przeciwbiegunkowych produktów leczniczych.

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.

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do podawania doustnego, wstawić następujący tekst:]

Podanie doustne

Dożylne podawanie wankomycyny jest nieskuteczne w leczeniu zakażenia spowodowanego przez *Clostridium difficile*. W tym wskazaniu wankomycyna powinna być podawana doustnie.

Nie zaleca się testów w kierunku kolonizacji ani obecności toksyny *Clostridium difficile* u dzieci poniżej 1 roku życia ze względu na dużą częstość występowania 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 *Clostridium difficile* musi być potwierdzone.

Możliwość wchłaniania ogólnoustrojowego

Wchłanianie może być zwiększone u pacjentów z zapalnymi chorobami błony śluzowej jelit lub rzekomobłoniastym zapaleniem jelita grubego wywołanego przez *Clostridium 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 antybiotyki aminoglikozydowy lub inne leki o działaniu nefrotoksycznym należy seryjnie oznaczać parametry czynności nerek.

Ototoksyczność

W przypadku pacjentów z istniejącym ubytkiem słuchu lub pacjentów otrzymujących jednocześnie produkt o działaniu ototoksycznym, np. antybiotyki aminoglikozydowy, pomocne może być seryjne oznaczanie stanu słuchu.

Interakcje lekowe ze produktami hamującymi motorykę jelit i inhibitorami pompy protonowej

Należy unikać stosowania produktów 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.

4.8. Działania niepożądane

[Niniejszy punkt powinien mieć następujące brzmienie:]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do podawania doustnego, wstawić następujący tekst:]

Wchłanianie wankomycyny z przewodu pokarmowego jest zaniedbywalne. Jednakże w przypadku ciężkiego stanu zapalnego błony śluzowej jelita, zwłaszcza przy współistniejących zaburzeniach czynności nerek, mogą występować działania niepożądane obserwowane przy podawaniu 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 ($\geq 1/10$); 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 ($< 1/10\ 000$), 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
Zaburzenia układu immunologicznego:	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia ucha i błędnika:	
Niezbyt często	Przejściowa lub trwała utrata słuchu
Rzadko	Zawroty głowy pochodzenie ośrodkowego, szum w uszach, zawroty głowy

Zaburzenia serca:	
Bardzo rzadko	Zatrzymanie 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 jelita i okrężnicy
Nieznana	Wymioty, biegunka
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, zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella, linijna IgA dermataza pęcherzowa
Nieznana	Zespół DRESS (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi) Ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:	
Często	Zaburzenia czynności nerek, objawiające się przede wszystkim jako zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy.
Rzadko	Śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek
Nieznana	Ostra martwica 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 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/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 innymi produktem o działaniu ototoksycznym, takim jak antybiotyk aminoglikozydowy lub u pacjentów z istniejącymi uprzednio zaburzeniami czynności nerek lub słuchu.

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

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa u dzieci i dorosłych jest zasadniczo zgodny. Opisywano przypadki działania nefrotoksycznego u dzieci, zwykle w związku ze stosowaniem innych środków 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

[Niniejszy punkt powinien mieć następujące brzmienie:]

Mechanizm działania

Wankomycyna jest trójpięścieniowym 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. Lek wywiera powolne działanie bakteriobójcze wobec dzielących się mikroorganizmów. Ponadto zaburza on 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 (ang. minimum inhibitory concentration, MIC) mikroorganizmu docelowego stanowi główny przewidywalny parametr skuteczności. Na podstawie danych z *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 $\geq 1,0$ 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 metycylioopornego *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 *Clostridium*. Bakterie Gram-ujemne są odporne.

Występowanie nabytej oporności wybranych gatunków może się różnić w zależności od rejonu geograficznego i czasu, w związku z czym przydatne są lokalne informacje na temat oporności, zwłaszcza w razie 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.

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) określone przez Europejską komisję ds. badania wrażliwości na leki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST) są następujące:

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

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

<u>Często wrażliwe gatunki</u>
Gram-dodatnie <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> oporny na metycylinę Gronkowce koagulazoujemne <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.
<u>Gatunki, w przypadku których problem może stanowić nabyta oporność</u>
<i>Enterococcus faecium</i>
<u>Samoistnie odporne</u>
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 zależy od konkretnego szpitala, w związku z czym należy się zwrócić o odpowiednie informacje do miejscowego laboratorium mikrobiologicznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

[Niniejszy punkt powinien mieć następujące brzmienie:]

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. Stężenia w osoczu osiągnęte po podaniu wielokrotnym jest podobne do osiąganego po podaniu jednej dawki.

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do podawania dootrzewnowego, wstawić następujący tekst:]

W razie podawania wankomycyny dootrzewnowo podczas dializy otrzewnowej, około 30-65% dawki dociera do krążenia ustrojowego podczas pierwszych 6 godzin. Po dootrzewnowym podaniu dawki 30 mg/kg, osiąga się stężenie w surowicy wynoszące ok. 10 mg/l.

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do podawania doustnego, wstawić następujący tekst:]

Wankomycyna zwykle nie jest wchłaniana do krwi po podaniu doustnym. Jednakże 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 m² 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

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

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 4-6 godzin u pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz 2,2-3 godzin u dzieci. Klirens osoczowy wynosi około 0,058 l/kg mc. na h, a klirens nerkowy około 0,048 l/kg mc na h. 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 nt. zwiększenia klirensu wankomycyny przez hemoperfuzję i hemofiltrację.

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do podawania doustnego, wstawić następujący tekst:]

Po podaniu doustnym tylko mała część podanej dawki jest odzyskiwana z moczu. Z drugiej strony duże stężenie wankomycyny stwierdzone jest w stolcu (>3100 mg/kg przy dawkach 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 ciąży:

W przypadku kobiet w 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 i noworodków urodzonych o czasie. U noworodków objętość dystrybucji wankomycyny po podaniu dożylnym wynosi od 0,38 do 0,97 l/kg, podobnie jak u dorosłych, 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.

ULOTKA DLA PACJENTA

Uwaga: Istniejąca ulotka dołączona do opakowania ma być zmieniona (przez, odpowiednio, wstawienie, zmianę lub usunięcie tekstu), tak by odzwierciedlała poniższy tekst.

[Dotyczy wszystkich kapsułek wankomycyny 125 mg]

<{(Nazwa handlowa) wankomycyna 125 mg kapsułka}>

[Dotyczy wszystkich kapsułek wankomycyny 250 mg]

<{(Nazwa handlowa) wankomycyna 250 mg kapsułka}>

[Do uzupełnienia na szczepku krajowym]

1. Co to jest lek Vancomycin i w jakim celu się go stosuje

Wankomycyna jest antybiotykiem należącym do klasy antybiotyków glikopeptydowych. Działanie wankomycyny polega na zabijaniu pewnych bakterii powodujących infekcje (zakażenia).

Wankomycyna stosowana jest u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat w leczeniu zakażeń błony śluzowej jelita cienkiego i grubego związanych z uszkodzeniem błony śluzowej (rzekombłoniaste zapalenie jelita grubego), spowodowanych przez bakterie *Clostridium difficile*.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku [nazwa produktu]

Kiedy nie przyjmować leku Vancomycin

Jeśli pacjent ma uczulenie na wankomycynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli pacjent ma chorobę zapalną przewodu pokarmowego (u pacjenta mogą wystąpić działania może być niepożądane, zwłaszcza jeśli ma także zaburzenia czynności nerek).

Wankomycyna w kapsułkach nie jest odpowiednia dla dzieci w wieku poniżej 12 lat ani u starszych pacjentów, którzy nie są w stanie ich przełykać. Dla dzieci właściwe mogą być inne postacie tego leku; należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

3. Jak przyjmować lek [nazwa produktu]

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dorośli i młodzież (w wieku 12 i więcej lat)

Zalecana dawka to 125 mg co 6 godzin. W niektórych przypadkach lekarz może zdecydować o zastosowaniu większej dawki dobowej, maksymalnie 500 mg co 6 godzin. Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 2 g.

Jeżeli pacjent miał uprzednio inne zaburzenia (zakażenie błony śluzowej), konieczne może być zastosowanie innej dawki i czasu trwania leczenia.

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Kapsułki należy połknąć w całości, popijając wodą.

Zazwyczaj stosowany czas trwania leczenia to 10 dni, ale może być stosowany inny czas, w zależności od reakcji danego pacjenta na leczenie.

4. **Możliwe działania niepożądane**

[Niniejszy punkt powinien mieć następujące brzmienie:]

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Wankomycyna może powodować reakcje alergiczne, jednakże ciężkie reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne) są rzadkie. Jeśli u pacjenta wystąpi nagle świszczący oddech, trudności z oddychaniem, zaczerwienienie górnej części ciała, wysypka lub swędzenie, należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego.

Wchłanianie wankomycyny z przewodu pokarmowego jest zaniedbywalne. W związku z tym mało prawdopodobne jest wystąpienie działań niepożądanych po przyjęciu kapsułek.

Jednakże jeśli pacjent ma stan zapalny przewodu pokarmowego, a zwłaszcza jeśli ma także zaburzenie czynności nerek, mogą występować działania niepożądane podobne do występujących po podawaniu wankomycyny w infuzji (kroplówce). W związku z tym wymienione poniżej działania niepożądane i częstości ich występowania odnoszą się do wankomycyny podawanej w infuzji.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 pacjentów):

- Spadek ciśnienia krwi,
- Dusznosc, świszczący oddech (wysoki dźwięk spowodowany przeszkodą na drodze przepływu powietrza w górnych drogach oddechowych),
- Wysypka i stan zapalny błony śluzowej jamy ustnej, swędzenie, swędząca wysypka, pokrzywka,
- Zaburzenia czynności nerek, wykrywalne zwykle w badaniach krwi,
- Zaczerwienienie górnej części ciała i twarzy, zapalenie żyły.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 pacjentów):

- Przejściowa lub trwała utrata słuchu

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 1000 pacjentów)

- Zmniejszenie liczby białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek krwi (krwinek odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi),
Wzrost liczby pewnych białych krwinek we krwi,
- Zaburzenia równowagi, dzwonięcie w uszach, zawroty głowy,
- Zapalenie naczyń krwionośnych,
- Nudności (mdłości)
- Zapalenie nerek i niewydolność nerek,
- Ból mięśni klatki piersiowej i pleców,
- Gorączka, dreszcze.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 000 pacjentów)

- Nagłe wystąpienie ciężkiej skórnej reakcji alergicznej, obejmującej łuszczenie się skóry lub powstawanie pęcherzy na skórze. Może temu towarzyszyć wysoka gorączka i bóle stawów.
- Zatrzymanie serca,
- Zapalenie jelita powodującego ból brzucha i biegunkę, która może zawierać krew.

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

- Wymioty, biegunka,
- Splątanie, senność, brak energii, obrzęki, zatrzymanie płynów, zmniejszenie produkcji moczu.
- Wysypka z obrzękiem i bólem obszaru za uszami, szyi, pachwin, pod brodą i pod pachami (obrzęk węzłów chłonnych), nieprawidłowe wyniki testów krwi i czynności wątroby,
- Wysypka z pęcherzami i gorączką.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w Załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Inne źródła informacji

Porada/edukacja medyczna

Antybiotyki stosuje się w leczeniu zakażeń bakteryjnych. Są one nieskuteczne w przypadku zakażeń wirusowych.

Jeżeli lekarz przepisał pacjentowi antybiotyki, są one konieczne do leczenia konkretnej, aktualnie występującej choroby.

Pomimo stosowania antybiotyków niektóre bakterie mogą przeżyć lub rozmnażać się dalej. Zjawisko to nazywa się opornością; powoduje ono, że niekiedy leczenie antybiotykami jest nieskuteczne.

Niewłaściwe stosowanie antybiotyków sprzyja powstawaniu oporności. Także pacjent może ułatwić postanie oporności, i tym samym opóźnić wyleczenie lub zmniejszyć skuteczność antybiotykoterapii, jeśli nie będzie przestrzegać właściwego:

- dawkowania,
- harmonogramu leczenia,
- czasu trwania leczenia.

W związku z tym, by zachować skuteczność tego leku, należy:

- 1 - stosować antybiotyki tylko wtedy, gdy przepisze je lekarz.
- 2 - ściśle przestrzegać przepisane sposobu stosowania.

- 3 - nie stosować ponownie antybiotyku bez zalecania lekarza, nawet w celu leczenia podobnej choroby.
- 4 - nigdy nie przekazywać swojego antybiotyku innej osobie, bowiem może być on nieodpowiedni w przypadku jej choroby.
- 5 - po zakończeniu leczenia zwrócić cały zapas nieużytych leków do apteki, aby mieć pewność, że zostaną prawidłowo zutylizowane.

[Dotyczy wszystkich opakowań produktu wankomycyna 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji]

<{(Nazwa handlowa) wankomycyna 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji}>

[Dotyczy wszystkich opakowań produktu wankomycyna 1000 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji]

<{(Nazwa handlowa) wankomycyna 1000 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji}>

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

1. Co to jest lek Vancomycin i w jakim celu się go stosuje

Wankomycyna jest antybiotykiem należącym do klasy antybiotyków glikopeptydowych. Działanie wankomycyny polega na zabijaniu pewnych bakterii powodujących infekcje (zakażenia).

Wankomycyna w postaci proszku służy do sporządzania <roztworu do infuzji> <lub> roztworu doustnego>.

[Dotyczy wankomycyny w postaci proszku do sporządzania koncentratu do infuzji zarejestrowanej do podawania dożylnego]

Wankomycyna stosowana jest we wszystkich grupach wiekowych w postaci infuzji (kroplówki) w leczeniu następujących ciężkich zakażeń:

- Zakażenia skóry i tkanki podskórnej.
- Zakażenia kości i stawów.
- Zakażenia płuc określanego jako zapalenie płuc.
- Zakażenia wewnętrznej błony wyściełającej serce (zapalenie wsierdza) oraz zapobieganie zapaleniu wsierdza u zagrożonych pacjentów przechodzących poważne zabiegi chirurgiczne.
- Zakażenia ośrodkowego układu nerwowego.
- Zakażenia krwi związane z wyżej wymienionymi zakażeniami.

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do podawania dootrzewnowego:]

- W przypadku pacjentów otrzymujących dializę otrzewnową wankomycyna stosowana jest u dorosłych i dzieci w leczeniu zakażeń związanych z dializą otrzewnową.

[Dotyczy wankomycyny w postaci proszku do sporządzania koncentratu do infuzji zarejestrowanej do podawania doustnego]

Wankomycyna może być podawana doustnie u dorosłych i dzieci w leczeniu zakażenia błony śluzowej jelita cienkiego i grubego związanego z uszkodzeniem błony śluzowej (rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego), spowodowanego przez bakterie *Clostridium difficile*.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vancomycin

Kiedy nie stosować leku Vancomycin

- jeśli pacjent ma uczulenie na wankomycynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Vancomycin należy omówić to z lekarzem, farmaceutą szpitalnym lub pielęgniarką jeżeli:

- u pacjenta wystąpiła uprzednio reakcja alergiczna na teikoplaninę, ponieważ może to oznaczać, że pacjent jest też uczulony na wankomycynę.
- pacjent ma zaburzenia słuchu, zwłaszcza jeśli jest w podeszłym wieku (konieczne może być badanie słuchu podczas leczenia).
- pacjent ma zaburzenia czynności nerek (konieczne będzie przeprowadzanie badań krwi oraz czynności wątroby i nerek podczas leczenia).
- Pacjent otrzymuje wankomycynę w infuzji w celu leczenia biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile*, zamiast podawania doustnego.

Podczas leczenia lekiem Vancomycin należy omówić to z lekarzem farmaceutą szpitalnym lub pielęgniarką, jeżeli:

- pacjent otrzymuje leczenie wankomycyną przez długi czas (konieczne może być przeprowadzanie badań krwi oraz czynności wątroby i nerek podczas leczenia).
- u pacjenta podczas leczenia wystąpi jakakolwiek reakcja skórna.
- u pacjenta wystąpi ciężka lub długotrwała biegunka podczas lub po zakończeniu leczenia wankomycyną; w takiej sytuacji należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Może to być objaw zapalenia jelita (rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego), które może wystąpić podczas leczenia antybiotykami.

Dzieci

Wankomycyna będzie stosowana ze szczególną ostrożnością u wcześniaków i młodych niemowląt, ponieważ ich nerki nie są w pełni rozwinięte, co może doprowadzić do gromadzenia wankomycyny we krwi. W tej grupie wiekowej konieczne może być wykonanie badań krwi w celu kontrolowania stężenia wankomycyny we krwi.

Jednoczesne podawanie wankomycyny i środków znieczulających u dzieci wiąże się z występowaniem zaczerwienienia skóry (rumienia) i reakcji alergicznych. Ponadto jednoczesne stosowanie z innymi lekami, takimi jak antybiotyki aminoglikozydowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, np. ibuprofen) lub amfoterycyna B (lek stosowany w zakażeniach grzybiczych) może zwiększać ryzyko

uszkodzenia nerek, w związku z czym konieczne może być częstsze wykonywanie badań krwi i czynności nerek.

3. Jak stosować lek [nazwa produktu]

Pacjent będzie otrzymywał lek Vancomycin podawany przez personel medyczny podczas pobytu w szpitalu. Lekarz zdecyduje jaką dawkę leku pacjent powinien otrzymywać każdego dnia i jak długo powinno trwać leczenie.

Dawkowanie

Podawane dawka będzie zależeć od:

- wieku pacjenta,
- masy ciała pacjenta,
- rodzaju zakażenia,
- stanu czynności nerek,
- stanu słuchu pacjenta,
- wszelkich innych leków stosowanych przez pacjenta.

Podanie dożylne

Dorośli i młodzież (w wieku 12 i więcej lat)

Dawkowanie zostanie ustalone w zależności od masy ciała pacjenta. Dawka zazwyczaj stosowana w infuzji to 15 do 20 mg na każdy kg masy ciała. Dawka taka jest zwykle podawana co 8 do 12 godzin. W niektórych przypadkach lekarz może zdecydować o zastosowaniu dawki początkowej 30 mg na każdy kg masy ciała. Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 2 g.

Stosowanie u dzieci

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

Dawkowanie zostanie ustalone w zależności od masy ciała pacjenta. Dawka zazwyczaj stosowana w infuzji to 10 do 15 mg na każdy kg masy ciała. Dawka taka jest zwykle podawana co 6 godzin.

Wcześnie urodzone i noworodki urodzone o czasie (od 0 do 27 dni)

Dawka zostanie wyliczona w oparciu o wiek postkonceptyjny [czas, jaki upłynął od pierwszego dnia ostatniego krwawienia miesiączkowego matki do porodu (wiek ciążowy) plus czas, jaki upłynął od urodzenia dziecka (wiek pourodzeniowy)].

U pacjentów w podeszłym wieku, kobiet w ciąży oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczne może być zastosowanie innej dawki.

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do podawania dootrzewnowego:]

Podanie dootrzewnowe

Dorośli, młodzież i dzieci

W razie stosowania wankomycyny w leczeniu zakażeń związanych z dializą otrzewnową, dokładna dawka zostanie ustalona przez lekarza.

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do podawania doustnego:]

Podanie doustne

Dorośli i młodzież (w wieku od 12 do 18 lat)

Zalecana dawka to 125 mg co 6 godzin. W niektórych przypadkach lekarz może zdecydować o zastosowaniu większej dawki dobowej, maksymalnie 500 mg co 6 godzin. Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 2 g.

Jeżeli pacjent miał uprzednio inne zaburzenia (zakażenie błony śluzowej), konieczne może być zastosowanie innej dawki i czasu trwania leczenia.

Stosowanie u dzieci

Noworodki, niemowlęta i dzieci w wieku poniżej 12 lat

Zalecana dawka to 10 mg na każdy kg masy ciała. Dawka taka jest zwykle podawana co 6 godzin. Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 2 g.

Sposób podawania

Infuzja dożylna (kroplówka) oznacza, że lek przepływa z butelki lub worka infuzyjnego przez przewód do jednej z żył w ciele pacjenta. Lekarz lub pielęgniarka będzie zawsze podawać wankomycynę do krwi, a nie w mięsień.

Wankomycyna będzie podawana do żyły przez co najmniej 60 minut.

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do podawania dootrzewnowego:]

Wankomycyna stosowana w leczeniu zakażeń związanych z dializą otrzewnową będzie dodawana do roztworu dializacyjnego podawanego długotrwale.

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do podawania doustnego:]

W razie stosowania w leczeniu zaburzeń przewodów pokarmowych (tzw. rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego) lek musi być podawany w postaci roztworu doustnego (pacjent będzie przyjmować lek doustnie).

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia zależy od typu zakażenia występującego u pacjenta i może wynieść nawet kilka tygodni.

Czas trwania leczenia może być zmienny, w zależności od reakcji danego pacjenta na leczenie.

Podczas leczenia pacjent może mieć wykonywane badania krwi i analizę moczu, może też mieć test słuchu, w kierunku objawów ewentualnych działań niepożądanych.

4. Możliwe działania niepożądane

[Niniejszy punkt powinien mieć następujące brzmienie:]

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Wankomycyna może powodować reakcje alergiczne, jednakże ciężkie reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne) są rzadkie. Jeśli u pacjenta wystąpi nagle świszczący oddech, trudności z oddychaniem, zaczerwienienie górnej części ciała, wysypka lub swędzenie, należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego.

[W przypadku postaci pozajelitowych zarejestrowanych do podawania doustnego:]

Wchłanianie wankomycyny z przewodu pokarmowego jest zaniechywalne. Jednakże jeśli pacjent ma stan zapalny przewodu pokarmowego, a zwłaszcza jeśli ma także zaburzenia czynności nerek, mogą występować działania niepożądane takie same, jak występujące po podawaniu wankomycyny w infuzji (kroplówce).

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 pacjentów):

- Spadek ciśnienia krwi,
- Dusznosc, świszczący oddech (wysoki dźwięk spowodowany przeszkodą na drodze przepływu powietrza w górnych drogach oddechowych),
- Wysypka i stan zapalny błony śluzowej jamy ustnej, swędzenie, swędząca wysypka, pokrzywka,
- Zaburzenia czynności nerek, wykrywalne zwykle w badaniach krwi,
- Zaczerwienienie górnej części ciała i twarzy, zapalenie żyły.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 pacjentów):

- Przejściowa lub trwała utrata słuchu

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 1000 pacjentów)

- Zmniejszenie liczby białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek krwi (krwinek odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi),
Wzrost liczby pewnych białych krwinek we krwi,
- Zaburzenia równowagi, dzwonienie w uszach, zawroty głowy,
- Zapalenie naczyń krwionośnych,
- Nudności (mdłości)
- Zapalenie nerek i niewydolność nerek,
- Ból mięśni klatki piersiowej i pleców,
- Gorączka, dreszcze.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 000 pacjentów)

- Nagłe wystąpienie ciężkiej skórnej reakcji alergicznej, obejmującej łuszczenie się skóry lub powstawanie pęcherzy na skórze. Może temu towarzyszyć wysoka gorączka i bóle stawów.
- Zatrzymanie serca,
- Zapalenie jelita powodującego ból brzucha i biegunkę, która może zawierać krew.

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

- Wymioty, biegunka,
- Splątanie, senność, brak energii, obrzęki, zatrzymanie płynów, zmniejszenie produkcji moczu.
- Wysypka z obrzękiem i bólem obszaru za uszami, szyi, pachwin, pod brodą i pod pachami (obrzęk węzłów chłonnych), nieprawidłowe wyniki badań krwi i czynności wątroby,
- Wysypka z pęcherzami i gorączką.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie szpitalnemu lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w Załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Inne źródła informacji

Porada/edukacja medyczna

Antybiotyki stosuje się w leczeniu zakażeń bakteryjnych. Są one nieskuteczne w przypadku zakażeń wirusowych.

Jeżeli lekarz przepisał pacjentowi antybiotyki, są one konieczne do leczenia konkretnej, aktualnie występującej choroby.

Pomimo stosowania antybiotyków niektóre bakterie mogą przeżyć lub rozmnażać się dalej. Zjawisko to nazywa się opornością; powoduje ono, że niekiedy leczenie antybiotykami jest nieskuteczne.

Niewłaściwe stosowanie antybiotyków sprzyja powstawaniu oporności. Także pacjent może ułatwić powstanie oporności, i tym samym opóźnić wyleczenie lub zmniejszyć skuteczność antybiotykoterapii, jeśli nie będzie przestrzegać właściwego:

- dawkowania,
- harmonogramu leczenia,
- czasu trwania leczenia.

W związku z tym, by zachować skuteczność tego leku, należy:

- 1 - stosować antybiotyki tylko wtedy, gdy przepisze je lekarz.
- 2 - ściśle przestrzegać przepisanego sposobu stosowania.
- 3 - nie stosować ponownie antybiotyku bez zalecania lekarza, nawet w celu leczenia podobnej choroby.