

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Edicin, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Edicin, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Edicin, 500 mg
Każda fiolka zawiera 500 mg (500 000 j.m.) wankomycyny (*Vancomycinum*) w postaci wankomycyny chlorowodoru.

Edicin, 1 g
Każda fiolka zawiera 1 g (1 000 000 j.m.) wankomycyny (*Vancomycinum*) w postaci wankomycyny chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały proszek liofilizowany.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wankomycyna podawana pozajelitowo wskazana jest:

- w leczeniu wymienionych niżej ciężkich zakażeń wywołanych przez drobnoustroje Gram-dodatnie niewrażliwe na inne leki przeciwbakteryjne oraz w przypadku stwierdzonego uczulenia na penicyliny i cefalosporyny:
 - zapalenie wsierdza;
 - posocznica;
 - zapalenie kości i szpiku kostnego;
 - zakażenia ośrodkowego układu nerwowego;
 - zakażenia dolnych dróg oddechowych (zapalenie płuc);
 - zakażenia skóry i tkanek miękkich;
- w zapobieganiu:
 - zapaleniu wsierdza u pacjentów z nadwrażliwością na antybiotyki z grupy penicylin;
 - zakażeniom po zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy ustnej lub górnych dróg oddechowych oraz po innych zabiegach obarczonych dużym ryzykiem zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi.

Wankomycynę można stosować doustnie w leczeniu:

- rzekomobłoniastego zapalenia jelit wywołanego przez *Clostridium difficile*;
- gronkowcowego zapalenia jelit.

W innych zakażeniach wankomycyna podawana doustnie jest nieskuteczna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy należy podawać w infuzjach dożylnych lub doustnie. Nie podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (*bolus*) ani domięśniowo (patrz punkt 4.8).

Podawanie w infuzjach dożylnych

Działania niepożądane związane z podaniem produktu leczniczego w infuzji dożylnej zależą od stężenia i szybkości podania wankomycyny. Nie zaleca się podawania roztworu wankomycyny o stężeniu większym niż 5 mg/ml. Produkt leczniczy należy podawać powoli, przez co najmniej 60 minut, z szybkością nie większą niż 10 mg/min.

U niektórych pacjentów, u których konieczne jest ograniczenie objętości podawanych płynów, można zastosować roztwór o stężeniu najwyżej do 10 mg/ml.

Dorośli z prawidłową czynnością nerek

Najczęściej stosowana dożylna dawka dobową dla dorosłych wynosi 2 g. Należy ją podawać w 2 lub 4 jednakowych dawkach podzielonych, tzn. 500 mg co 6 godzin lub 1 g co 12 godzin.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na osłabioną czynność nerek może być konieczne większe niż przewidywane zmniejszenie dawki produktu leczniczego (patrz niżej). Zaleca się kontrolowanie narządu słuchu (patrz punkt 4.4).

Dzieci

Zazwyczaj stosowana dawka dożylna wynosi 10 mg/kg mc. podawana co 6 godzin (całkowita dawka dobową wynosi 40 mg/kg mc.). Każdą infuzję należy podawać przez co najmniej 60 minut. Stężenie wankomycyny w przygotowanym roztworze przeznaczonym dla dzieci nie powinno przekraczać 2,5 mg/ml do 5 mg/ml. Maksymalna pojedyncza dawka dla dzieci wynosi 15 mg/kg mc., a maksymalna dawka dobową 60 mg/kg mc. Nie powinna ona być większa od dawki dobowej dla dorosłych, która wynosi 2 g.

Noworodki i niemowlęta

U noworodków objętość dystrybucji jest większa, a czynność nerek jeszcze niecałkowicie rozwinięta, dlatego zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów różni się od dawkowania u dzieci i dorosłych.

U noworodków i niemowląt całkowita dawka dobową może być mniejsza.

Dawka początkowa u noworodków wynosi 15 mg/kg mc., a następnie 10 mg/kg mc. co 12 godzin w pierwszym tygodniu życia oraz co 8 godzin do ukończenia 1. miesiąca życia.

Każdą dawkę należy podawać nie krócej niż przez 60 minut.

Zazwyczaj stosowana dawka dożylna u niemowląt w wieku powyżej 1 miesiąca wynosi 10 mg/kg mc, podawana co 6 godzin. Całkowita dawka dobową wynosi 40 mg/kg mc. Infuzje powinny trwać co najmniej 60 minut.

U noworodków i niemowląt zaleca się kontrolowanie stężenia wankomycyny w surowicy.

U wcześniaków należy zmniejszyć dawkę ze względu na mniejszą wydolność nerek.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę produktu leczniczego i (lub) przerwę między kolejnymi dawkami należy dostosować w zależności od stopnia niewydolności nerek.

U wcześniaków i u pacjentów w podeszłym wieku może być konieczne większe niż przewidywane zmniejszenie dawki z powodu osłabionej czynności nerek. Ze względu na zmienność farmakokinetyki wankomycyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, leczenie należy kontrolować przez oznaczanie stężeń wankomycyny w surowicy.

Dawka wankomycyny jest liniowo zależna od klirensu kreatyniny.

Klirens kreatyniny [ml/min]	Dawka dobową wankomycyny [mg]
100	1545
90	1390
80	1235
70	1080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

Tabela nie ma zastosowania u pacjentów z całkowitą niewydolnością nerek, poddawanych dializie. U tych pacjentów po podaniu dawki początkowej 15 mg/kg mc. szybko uzyskuje się terapeutyczne stężenie wankomycyny w surowicy. Dawka dobową konieczną do utrzymania stałego stężenia leku w surowicy wynosi 1,9 mg/kg mc.

Ponieważ wygodne jest podawanie pojedynczej dawki podtrzymującej 250 do 1000 mg, pacjentom ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek dawkę można podawać raz na kilka dni zamiast codziennie. Odstępy między kolejnymi dawkami należy ustalać w zależności od oznaczonych stężeń wankomycyny w surowicy. U pacjentów z bezmoczem zaleca się podawanie 1 g co 7 do 10 dni.

Kontrolowanie stężenia leku w surowicy

Po wielokrotnym dożylnym podaniu produktu leczniczego maksymalne stężenie wankomycyny w surowicy, mierzone po 2 godzinach od zakończenia infuzji, wynosiło od 20 do 30 mg/l. Najmniejsze stężenie mierzone bezpośrednio przed podaniem następnej dawki powinno wynosić od 5 do 10 mg/l.

Działanie nefrotoksyczne wankomycyny występuje głównie przy najmniejszych stężeniach wynoszących 10 mg/l lub więcej.

Działanie ototoksyczne występuje rzadko przy stężeniach mniejszych niż 30 mg/l.

Podawanie doustne

Zawartość fiolki może również być użyta do sporządzenia roztworu doustnego. Roztwór doustny przygotowuje się przez rozpuszczenie zawartości fiolki (500 mg wankomycyny) w 30 ml wody. Odpowiednią dawkę można podać pacjentowi do wypicia lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Do roztworu można dodać syrop w celu poprawy smaku.

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku

Zazwyczaj stosowana doustnie dawka dobową wynosi 500 mg do 2 g, podawana w 3 lub 4 jednakowych dawkach podzielonych przez 7 do 10 dni. Maksymalna dawka dobową wynosi 2 g.

Dzieci

Zazwyczaj stosowana dawka dobową wynosi 40 mg/kg mc., podawana w 3 lub 4 jednakowych dawkach podzielonych przez 7 do 10 dni. Maksymalna dawka dobową wynosi 2 g.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na wankomycynę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Wankomycynę należy podawać powoli. Szybkie podanie w ciągu kilku minut może wywołać niedociśnienie tętnicze, zespół „czerwonego człowieka” lub rzadko wstrząs i zatrzymanie czynności serca. Wankomycynę należy podawać w rozcieńczonym roztworze przez co najmniej 60 minut (patrz punkty 4.2 i 6.6).

- Ze względu na znaczne wchłanianie wankomycyny podanej doustnie pacjentom z chorobami zapalnymi błony śluzowej przewodu pokarmowego, ryzyko działań niepożądanych jest u nich większe, zwłaszcza w przypadku współistniejących zaburzeń czynności nerek. U tych pacjentów konieczne jest kontrolowanie stężenia wankomycyny w surowicy.
- Wankomycyna działa silnie drażniąco na tkanki, dlatego nie należy jej podawać domięśniowo (patrz punkt 4.8). Częstość zakrzepowego zapalenia żył podczas stosowania dożylnego można zmniejszyć przez prawidłowe rozcieńczenie wankomycyny roztworem glukozy lub fizjologicznym roztworem soli (patrz punkt 6.6) oraz zmianę miejsca wkłucia.
- Ze względu na potencjalne działanie ototoksyczne lub nefrotoksyczne, wankomycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami słuchu lub czynności nerek. Dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć w zależności od stopnia zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2). Zaleca się również kontrolowanie słuchu. U wcześniaków, niemowląt, małych dzieci i u pacjentów w wieku powyżej 60 lat należy zmniejszyć dawkę wankomycyny lub wydłużyć odstęp między dawkami ze względu na zmniejszoną wydolność nerek. U wszystkich tych pacjentów zaleca się regularne kontrolowanie stężenia wankomycyny i czynności nerek.
- Podczas stosowania wankomycyny zgłaszano przemijające lub trwałe uszkodzenie słuchu, zwłaszcza u pacjentów leczonych dużymi dawkami, otrzymujących jednocześnie inne leki o działaniu ototoksycznym (np. aminoglikozydy) lub u osób z wcześniejszymi zaburzeniami słuchu.
- Należy unikać stosowania wankomycyny u pacjentów, u których w przeszłości występowała utrata słuchu. Jeśli podawanie wankomycyny jest konieczne, należy dostosować dawkę na podstawie pomiarów stężenia wankomycyny we krwi. Szumy uszne mogą być objawem poprzedzającym utratę słuchu.
- Ryzyko utraty słuchu jest większe u pacjentów w podeszłym wieku. Wiadomo, że utrata słuchu może się pogłębiać mimo zaprzestania leczenia.
- Podczas długotrwałego leczenia należy kontrolować morfologię krwi (patrz punkt 4.8).
- Długotrwałe stosowanie wankomycyny może powodować namnażanie opornych drobnoustrojów, dlatego konieczne jest regularne kontrolowanie stanu pacjenta. Podczas dożylnego leczenia wankomycyną w rzadkich przypadkach może także występować rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego.
- U niektórych pacjentów leczonych z powodu wywołanego przez *Clostridium difficile* rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego zgłaszano klinicznie istotne stężenie leku w surowicy po przyjęciu kilku dawek doustnych wankomycyny. U tych pacjentów może być celowe kontrolowanie stężenia leku w surowicy.
- Ze względu na możliwość krzyżowej reakcji alergicznej wankomycynę należy podawać ostrożnie pacjentom z nadwrażliwością na teikoplaninę.
- U wcześniaków i noworodków konieczne może być kontrolowanie stężenia wankomycyny we krwi. Jednoczesne stosowanie wankomycyny i środków do znieczulenia ogólnego powodowało u dzieci rumień i zaczerwienienie podobne do wywołanego przez histaminę.
- U pacjentów w podeszłym wieku konieczne jest dostosowanie dawki, gdyż zmniejszanie się przesączania kłębuszkowego w tej grupie pacjentów może spowodować zwiększenie stężenia wankomycyny w surowicy (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Jednoczesne stosowanie leków znieczulających zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, zaczerwienienia skóry, pokrzywki i świądu; może również spowodować reakcję anafilaktyczną. Częstość tych zaburzeń jest mniejsza, gdy wankomycyna podawana jest w powolnej infuzji dożylnej przed zastosowaniem leku do znieczulenia.
- Konieczna jest uważna obserwacja stanu pacjenta podczas jednoczesnego stosowania leków o działaniu neurotoksycznym i (lub) nefrotoksycznym, szczególnie takich, jak kwas etakrynowy, antybiotyki aminoglikozydowe, amfoterycyna B, bacytracyna, polimiksyna B, kolistyna, wiomycyna, leki hamujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i cispłaty.
- Niezgodności farmaceutyczne: patrz punkt 6.2.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania działania teratogennego u zwierząt i rzadkie badania u kobiet w ciąży nie wykazały szkodliwego wpływu na płód. Mimo to wankomycynę można stosować podczas ciąży tylko w razie bezwzględnej konieczności.

W celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na płód należy starannie monitorować stężenie wankomycyny w surowicy.

Karmienie piersią

Wankomycyna przenika do mleka kobiecego. Lekarz powinien zdecydować, czy leczenie matki wankomycyną jest bezwzględnie konieczne. W takim przypadku należy starannie kontrolować stan niemowlęcia lub przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do najważniejszych działań niepożądanych wankomycyny należy zespół „czerwonego człowieka” (ang. *red man syndrome*), który występuje u około 5-11% pacjentów. Obserwowano również niewydolność oddechową oraz zahamowanie czynności szpiku. Leczenie należy przerwać w razie wystąpienia objawów reakcji nadwrażliwości, wstrząsu anafilaktycznego, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek lub zmian skórnych o charakterze złuszcającym lub pęcherzowym.

Zaburzenia układu immunologicznego

Szybka infuzja dożylna wankomycyny może spowodować reakcję anafilaktyczną z objawami niedociśnienia tętniczego, dusznością, pokrzywką i świądem, czasami z wysypką skórą. Może również wywołać zespół „czerwonego człowieka” (lub „czerwonej szyi”). Zespół ten charakteryzuje się świądem, zaczerwienieniem górnej części ciała, obrzękiem naczynioruchowym, niedociśnieniem tętniczym, tachykardią i bólem oraz kurczami mięśni w okolicy klatki piersiowej i grzbietu. Objawy podmiotowe i przedmiotowe tego zespołu występują w ciągu pół godziny po rozpoczęciu infuzji i są wynikiem bezpośredniego uwalniania histaminy oraz być może również innych mediatorów zapalenia. Nasilenie i częstość zależy od dawki i szybkości infuzji. W przypadku powtarzania dawek zespół ten stopniowo zanika. Opisane reakcje zwykle przemijają po 20 minutach, ale mogą również utrzymywać się przez kilka godzin. Ich częstość jest niewielka, jeżeli infuzję podaje się powoli, w ciągu co najmniej 60 minut. Jeśli wystąpi zespół „czerwonego człowieka”, czas trwania infuzji roztworu wankomycyny należy wydłużyć do 2 godzin, a pacjent powinien otrzymać leki przeciwhistaminowe. Prawdziwe reakcje anafilaktyczne są bardzo rzadkie, ale na skutek działania leku może pojawić się gorączka lub dreszcze.

Zaburzenia ucha i błędnika

Częstość działania ototoksycznego nie jest znana, ale wynosi prawdopodobnie mniej niż 2%. Zaburzenia słuchu mogą być nieodwracalne i rozwijają się głównie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów z istniejącym upośledzeniem słuchu lub podczas jednoczesnego stosowania innego leku o działaniu ototoksycznym. Rzadko występują szумы uszne i zawroty głowy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko obserwowano niewydolność nerek objawiającą się zwiększonym stężeniem kreatyniny i mocznika w surowicy. Zaburzenia czynności nerek mogą występować u pacjentów otrzymujących duże dawki wankomycyny. Częstość tego powikłania wynosi najwyżej 3 do 7%, czyli tyle, ile podczas leczenia niektórymi antybiotykami β -laktamowymi, których nie uważa się za leki nefrotoksyczne. Rzadkie przypadki śródmiąższowego zapalenia nerek opisywano u pacjentów, którzy otrzymywali jednocześnie aminoglikozydy oraz u osób z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Po przerwaniu stosowania wankomycyny czynność nerek przeważnie powraca do normy.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Przemijająca neutropenia może występować nawet u 2% pacjentów. Rozwija się ona po upływie jednego tygodnia lub później od rozpoczęcia leczenia wankomycyną lub po podaniu całkowitej dawki większej niż 25 g. Neutropenia ustępuje w ciągu kilku dni po zakończeniu leczenia. Na ogół jest ona wynikiem długotrwałego leczenia wankomycyną. Rzadko może występować eozynofilia, a w wyjątkowych przypadkach również małopłytkowość i agranulocytoza.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W miejscu wkłucia igły może rozwinąć się zakrzepowe zapalenie żyły (6 do 13%), a przypadkowe wstrzyknięcie obok żyły lub podanie domięśniowe może powodować ból, podrażnienie i martwicę tkanek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Oprócz niespecyficznej wysypki, świądu i pokrzywki, może również występować złuszczone zapalenie skóry, linijna dermatoza IgA, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka i zapalenie naczyń skórnych.

Zaburzenia żołądka i jelit

Wankomycyna ma nieprzyjemny smak, dlatego może powodować nudności, wymioty, biegunkę. Ciężka i uporczywa biegunka może być objawem nadkażenia drobnoustrojami opornymi lub rzekomobłoniastego zapalenia jelit.

Rzekombłoniaste zapalenie jelit u pacjentów otrzymujących dożylnie wankomycynę występowało rzadko.

4.9 Przedawkowanie

Leczenie należy przerwać lub zmniejszyć dawki. Należy kontrolować stężenie wankomycyny w surowicy. Leczenie jest objawowe. Ważne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta w celu utrzymania właściwego przesączania kłębuszkowego, które jest głównym sposobem wydalania wankomycyny. Hemofiltracja i hemoperfuzja z użyciem polisulfonowych są skuteczniejszą metodą szybkiego usuwania wankomycyny z organizmu niż hemodializa i dializa otrzewnowa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwważne stosowane w chorobach jelit, antybiotyki
Kod ATC: A 07AA09

Wankomycyna jest antybiotykiem glikopeptydowym, którego źródłem są bakterie *Nocardia orientalis* (dawniej *Streptomyces orientalis*). Działa na wiele bakterii Gram-dodatnich, w tym *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, alfa- i beta-hemolizujące paciorkowce, paciorkowce grupy D, *Corynebacterium spp.* i *Clostridium spp.*

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wankomycyna nie jest w znaczącym stopniu wchłaniana z przewodu pokarmowego i z tego powodu nie jest skuteczna po podaniu doustnym w zakażeniach innych niż gronkowcowe zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy wywołane przez bakterie *Clostridium difficile*.

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

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwór ma niskie pH i może być nietrwały fizycznie lub chemicznie po zmieszaniu z innymi substancjami.

Nie mieszać roztworów wankomycyny z innymi roztworami, z wyjątkiem tych, których zgodność została sprawdzona w sposób pewny.

Należy unikać mieszania wankomycyny z roztworami alkalicznymi.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania i mieszania roztworów wankomycyny z chloramfenikolem, kortykosteroidami, metycyliną, heparyną, aminofiliną, antybiotykami z grupy cefalosporyn i fenobarbitem.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywanie roztworów: przygotowany roztwór można przechowywać do 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła bezbarwnego zabezpieczone korkiem bromobutyłowym i kapslem aluminiowym, w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 1 fiolkę.

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

Przygotowanie roztworu do infuzji

Edicin 500 mg:

Zawartość fiolki należy rozpuścić w 10 ml wody do wstrzykiwań.

Edicin 1 g:

Zawartość fiolki należy rozpuścić w 20 ml wody do wstrzykiwań.

1 ml otrzymanego roztworu zawiera 50 mg wankomycyny. Roztwór można dalej rozcieńczać w zależności od sposobu podawania.

Infuzje wielokrotne

Sporządzony roztwór należy rozcieńczyć w 100 ml lub 200 ml 5% roztworu glukozy lub 0,9% roztworu chlorku sodu. Stężenie wankomycyny w tak uzyskanym roztworze nie powinno przekraczać 5 mg/ml. Roztwór należy podawać dożylnie powoli, maksymalnie z szybkością 10 mg/min, w ciągu co najmniej 60 minut.

Infuzja ciągła

Stosować tylko wtedy, gdy infuzje wielokrotne nie są możliwe. Roztwór wankomycyny o stężeniu 50 mg/ml należy rozcieńczyć w takiej objętości 5% roztworu glukozy lub 0,9% roztworu chlorku sodu, aby pacjent otrzymał przepisaną dawkę dobową we wlewie kroplowym w ciągu 24 godzin.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Edicin 500 mg	Pozwolenie nr R/7010
Edicin 1g	Pozwolenie nr R/7011

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

19.04.2002 r./16.03.2007 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO