CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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 IU) wankomycyny (*Vancomycinum*) w postaci wankomycyny chlorowodorku.

Edicin, 1 g
Każda fiolka zawiera 1 g (1 000 000 IU) wankomycyny (*Vancomycinum*) w postaci wankomycyny chlorowodorku.

Produkt nie zawiera 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

Podanie dożylne
Wankomycyna jest wskazana do stosowania u pacjentów 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 zapalenie wsierdzia;
- 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 ze wszystkich grup wiekowych w okołooperacyjnej profilaktyce bakteryjnego zapalenia wsierdzia u pacjentów z wysokim ryzykiem bakteryjnego zapalenia wsierdzia w razie poważnej operacji.

Podanie doustne
Wankomycyna jest wskazana do stosowania u pacjentów ze 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).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania produktów

przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

Zalecane są następujące schematy dawkowania:

Pacjenci w wieku 12 i więcej lat
Zalecana dawka to 15 do 20 mg/kg mc. co 8 do 12 godzin (nie należy stosować więcej 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.

Niemowlęta w wieku od pierwszego miesiąca życia i dzieci w wieku poniżej 12 lat
Zalecana dawka podawana dożylnie to 10 do 15 mg/kg mc. co 6 godzin (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 (godziny)**
<29	15	24
29 – 35	15	12
>35	15	8

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

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

Czas trwania leczenia

Sugerowany czas trwania leczenia podany jest w tabeli niżej. 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 - z martwicą	 7 do 14 dni 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 zapalenie wsierdzia	4 do 6 tygodni***
Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	10 do 21 dni

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

Należy właściwie ocenić jednocześnie podawane inne produkty lecznicze, które mogą zmniejszyć klirens wankomycyny i (lub) nasilić jej działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

Wankomycyna jest w niewielkim stopniu usuwana przez hemodializę przerywaną. Jednak zastosowanie błon filtracyjnych o dużej przepuszczalności lub ciągłego leczenia nerkozastępczego (ang. continuous renal replacement therapy, CRRT) zwiększa klirens wankomycyny i 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) x 140 – wiek (lata)] / 72 x stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)

Kobiety: 0,85 x wartość wyliczona wg powyższego wzoru

Zwykła dawka początkowa dla dorosłych pacjentów to 15 do 20 mg/kg mc.; dawkę tę można podawać co 24 godziny pacjentom z klirensem kreatyniny w zakresie 20 do 49 ml/min. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 20 ml/min) lub pacjentów przechodzących terapię nerkozastępczą odpowiednie odstępy między dawkami i wielkość kolejnych dawek w dużym stopniu zależą od stosowanej procedury RRT i powinny być ustalone w oparciu o wartości minimalnego stężenia wankomycyny w surowicy oraz przetrwałą czynność nerek (patrz punkt 4.4). W zależności od sytuacji klinicznej, można rozważyć wstrzymanie kolejnej dawki do czasu oznaczenia stężenia wankomycyny we krwi.

U pacjentów w stanie krytycznym z zaburzeniami czynności nerek nie należy zmniejszać wstępnej dawki nasycającej (25 do 30 mg/kg mc.).

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

Orientacyjne zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży podane w tabeli poniżej podlegają tym samym zasadom, co zalecenia dla dorosłych pacjentów.

GFR (ml/min/1,73 m^2)	**Dawka dożylna**	**Częstość**
50-30	15 mg/kg	Co 12 godzin
29-10	15 mg/kg	Co 24 godziny
<10	10-15 mg/kg	Ponowne podanie w zależności od stężenia*
Hemodializa przerywana		
Dializa otrzewnowa		
Ciągłe leczenie nerkozastępcze	15 mg/kg	Ponowne podanie w zależności od stężenia*

* Odpowiednie odstępy między dawkami i wielkość kolejnych dawek w dużym stopniu zależą od stosowanej metody RRT i powinny być ustalone w oparciu o wartości stężenia wankomycyny w surowicy przed podaniem oraz resztkową czynność nerek. Zależnie 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 niewydolnością wątroby.

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

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

Podanie doustne

Pacjenci w wieku 12 lat i starsi

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

W przypadku pierwszego epizodu niecięższego CDI zalecana dawka wankomycyny to 125 mg co 6 godzin przez 10 dni. Dawka ta może być zwiększona do 500 mg co 6 godzin przez 10 dni w przypadku ciężkiej lub powikłanej choroby. Maksymalna dawka dobowa 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 zmniejszenie 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 dobowa 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 podejrzewanego o spowodowanie CDI. Należy zapewnić odpowiednie uzupełnienie płynów i elektrolitów.

Kontrolowanie stężenia wankomycyny w surowicy
Częstość kontroli terapeutycznego stężenia leku (ang. therapeutic drug monitoring, TDM) należy dostosować indywidualnie do sytuacji klinicznej i reakcji na leczenie; częstość pobierania próbek może wynosić od codziennego pobierania u niektórych niestabilnych hemodynamicznie pacjentów do co najmniej raz na tydzień u stabilnych pacjentów z widoczną reakcją na leczenie. U pacjentów poddawanych hemodializie przerywanej stężenie wankomycyny należy oznaczyć przed rozpoczęciem sesji hemodializy.

Kontrolowanie stężenie 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 stosowania

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

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

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

Instrukcje dotyczące rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

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

Podanie doustne
Zawartość fiolki może 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.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną.

Wankomycyny nie należy podawać domięśniowo ze względu na ryzyko martwicy w miejscu podania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości
Możliwe jest wystąpienie ciężkich reakcji nadwrażliwości, które niekiedy mogą doprowadzić do zgonu (patrz punkty 4.3 i 4.8). W przypadku reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać leczenie wankomycyną i zastosować odpowiednie leczenie ratunkowe.

U pacjentów otrzymujących wankomycynę przez dłuższy czas lub jednocześnie z innymi 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 zakończonego zgonem.

Zakres aktywności przeciwbakteryjnej
Zakres aktywności przeciwbakteryjnej wankomycyny jest ograniczony do mikroorganizmów Gram-dodatnich. Nie nadaje się do stosowania w monoterapii w leczeniu pewnych typów zakażeń, chyba że odpowiedzialny patogen jest zidentyfikowany i jest wrażliwy na wankomycynę lub istnieje uzasadnione podejrzenie, że najbardziej prawdopodobny patogen(y) nadaje się do leczenia wankomycyną.

Racjonalne stosowanie wankomycyny powinno uwzględniać zakres aktywności przeciwbakteryjnej, profil bezpieczeństwa oraz zasadność standardowego leczenia przeciwbakteryjnego u konkretnego pacjenta.

Ototoksyczność
Działanie ototoksyczne, które może być przejściowe lub trwałe (patrz punkt 4.8), było obserwowane u pacjentów z uprzednią głuchotą, pacjentów, którzy otrzymywali nadmierne dawki dożylne lub otrzymywali jednoczesne leczenie innym lekiem o działaniu ototoksycznym, takim jak antybiotyk aminoglikozydowy. Należy też unikać 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 mimo 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 rumieniowatą (zespół czerwonego człowieka lub zespół czerwonej szyi). Wankomycynę należy podawać w powolnej infuzji w rozcieńczonym roztworze (2,5 do 5 mg/ml) z szybkością nieprzekraczającą 10 mg/min, trwającej co najmniej 60 minut, aby uniknąć reakcji związanych z szybką infuzją. Zatrzymanie infuzji zwykle powoduje szybkie ustąpienie takich reakcji.

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

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

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

Reakcje związane z miejscem podania
U wielu pacjentów otrzymujących dożylnie wankomycynę może wystąpić ból i zapalenie żyły, niekiedy ciężkie. Częstość i ciężkość zapalenia żyły można zminimalizować podając produkt leczniczy powoli w postaci rozcieńczonego roztworu (patrz punkt 4.2) i zmieniając regularnie miejsce infuzji.

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

Nefrotoksyczność
Wankomycynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym z bezmoczem, bowiem ryzyko wystąpienia działań toksycznych jest znacznie większe w razie długotrwałego dużego stężenia we krwi. Ryzyko działań toksycznych jest większe przy większym stężeniu we krwi oraz przy długotrwałym leczeniu.

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

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

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

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 bezpieczeństwa stosowania wankomycyny w zwiększonych dawkach, a dawki większe niż 60 mg/kg mc. nie mogą być ogólnie zalecane.

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

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

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

Rzekomobłoniaste zapalenie jelit
W razie ciężkiej, uporczywej biegunki należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia 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 przypadku wystąpienia nadkażenia podczas leczenia, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie.

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

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. Jednak nie oceniono właściwie bezpieczeństwa stosowania wankomycyny w większych dawkach, a dawki większe niż 60 mg/kg mc./dobę nie są generalnie zalecane.

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

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku
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.

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 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 wankomycyny może być zwiększone u pacjentów z zapalnymi chorobami błony śluzowej jelit lub rzekomobłoniastym zapaleniem jelita grubego wywołanym 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 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 produkt o działaniu ototoksycznym (np. antybiotyk aminoglikozydowy) pomocne może być seryjne oznaczanie stanu słuchu.

Interakcje lekowe z 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie wankomycyny i leków znieczulających związane było z występowaniem rumienia, zaczerwienienia skóry, podobnego jak w reakcji na histaminę i reakcji rzekomoanafilaktycznej (patrz punkt 4.4). Reakcje te można zmniejszyć, jeśli wankomycynę podaje się w infuzji trwającej ponad 60 minut, przed wprowadzeniem do znieczulenia. W czasie znieczulenia dawka musi być rozcieńczona do stężenia 5 mg/ml lub mniejszego i podawana powoli, przy dokładnym monitorowaniu czynności serca. Należy odczekać ze zmianą pozycji pacjenta do zakończenia infuzji, aby umożliwić dostosowanie posturalne.

Konieczna jest uważna obserwacja stanu pacjenta podczas jednoczesnego stosowania leków o działaniu ototoksycznym, neurotoksycznym i (lub) nefrotoksycznym, szczególnie, takich jak kwas etakrynowy, antybiotyki aminoglikozydowe, amfoterycyna B, bacytracyna, polimiksyna B, piperacylina z tazobaktamem, kolistyna, wiomycyna lub cisplatyna, diuretyki pętlowe i NLPZ (patrz punkt 4.4).

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

Niezgodności farmaceutyczne: patrz punkt 6.2.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak wystarczającego doświadczenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania wankomycyny u kobiet w ciąży. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt nie wykazały żadnego wpływu na rozwój zarodka, płodu lub przebieg ciąży.
Wankomycyna przenika przez łożysko i nie można wykluczyć ryzyka ototoksycznego i nefrotoksycznego działania na płód i noworodka. Z tego względu wankomycynę można podawać w okresie ciąży tylko w razie bezwzględnej konieczności i po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.
W celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na płód należy starannie monitorować stężenie wankomycyny w surowicy.

Karmienie piersią
Wankomycyna przenika do mleka ludzkiego i dlatego można ją stosować w okresie karmienia piersią tylko w sytuacji, gdy nie powiodło się leczenie innymi antybiotykami. Wankomycynę należy podawać ostrożnie matkom karmiącym ze względu na możliwość reakcji niepożądanych u dziecka (zaburzenia flory bakteryjnej z biegunką, kolonizacja grzybami drożdżopodobnymi i możliwość alergizacji). Biorąc pod uwagę znaczenie leku dla karmiącej matki, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią.

Płodność
Brak badań dotyczących wpływu na płodność (patrz również punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Wankomycyna ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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 związku ze stosowaniem wankomycyny notowano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCARs, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis), reakcji polekowych z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi

(DRESS, ang. drug reaction with eosynophilia and systemic symptoms) oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP, ang. acute generalized exanthematous pustulosis), patrz punkt 4.4.

Tabela działań niepożądanych
W obrębie każdej grupy o określonej częstości objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Wymienione niżej działania niepożądane zdefiniowane są z użyciem następującej konwencji MedDRA i klasyfikacji układów i narządów:
bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	
Częstość	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Odwracalna neutropenia, agranulocytoza, eozynofilia, trombocytopenia, pancytopenia
Częstość nieznana	niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Przejściowa lub trwała utrata słuchu
Rzadko	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego, szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
Zaburzenia serca	
Bardzo rzadko	Zatrzymanie serca
Częstość nieznana	Zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Zmniejszenie ciśnienia tętniczego
Rzadko	Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Duszność, świst krtaniowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Rzadko	Nudności
Bardzo rzadko	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita i okrężnicy
Częstość nieznana	Wymioty, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Przekrwienie górnej części ciała (zespół czerwonego człowieka), wykwity i zapalenie błon śluzowych, świąd, pokrzywka
Bardzo rzadko	Złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN),
Częstość 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

Częstość 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 jednocześnie innym produktem o działaniu ototoksycznym (takim jak antybiotyk aminoglikozydowy) lub u pacjentów z istniejącymi uprzednio zaburzeniami czynności nerek lub słuchu.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309,
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania można spodziewać się działań wynikających z dużego stężenia wankomycyny w surowicy (działanie ototoksyczne i nefrotoksyczne).
Zalecane jest leczenie objawowe podtrzymujące filtrację kłębuszkową. Wankomycyna jest w niewielkim stopniu usuwana z krwi metodą hemodializy lub dializy otrzewnowej. Opisywano ograniczoną korzyść z zastosowania hemofiltracji z użyciem żywicy Amberlite XAD-4.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Podanie pozajelitowe
Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki glikopeptydowe;
Kod ATC: J01XA01.

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakaźne stosowane w chorobach jelit, antybiotyki
Kod ATC: A07AA09

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 powolne działanie bakteriobójcze wobec dzielących się mikroorganizmów. Ponadto zaburza on przepuszczalność błony komórkowej bakterii i syntezę RNA.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)
Wankomycyna wykazuje aktywność niezależną od stężenia, 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. Do osiągnięcia tego celu, gdy MIC jest ≥1,0 mg/l, konieczne jest stosowanie dawek z górnej części zakresu i utrzymanie dużego minimalnego stężenia w surowicy (15-20 mg/l), patrz punkt 4.2.

Mechanizm oporności
Nabyta oporność na antybiotyki glikopeptydowe występuje najczęściej u enterokoków i polega na nabyciu różnych kompleksów genów *van*, które zmieniają punkt uchwytu (D-alanylo-D-alanin) w D-alanylo-D-mleczan lub D-alanylo-D-serynę, z którymi wankomycyna słabo się wiąże.
W niektórych krajach obserwuje się coraz większą liczbę przypadków oporności, zwłaszcza wśród enterokoków; szczególnie niepokojące jest występowanie wielolekoopornych szczepów *Enterococcus faecium*.

Geny *van* obserwuje się rzadko w przypadku *Staphylococcus aureus*, gdzie zmiany struktury ściany komórkowej powodują pośrednią wrażliwość, która jest najczęściej heterogenna. Zgłaszano również 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 między wankomycyną a innymi antybiotykami. Występuje oporność krzyżowa z innymi antybiotykami glikopeptydowymi, takimi jak teikoplanina. Przypadki wtórnego rozwoju oporności podczas leczenia są rzadkie.

Działanie synergiczne
Skojarzenie wankomycyny z antybiotykiem aminoglikozydowym wykazuje działanie synergicznie wobec wielu szczepów *Staphylococcus aureus*, paciorkowców z grupy D nienależących do enterokoków, enterokoków oraz paciorkowców z grupy *Viridans*. Skojarzenie wankomycyny z cefalosporyną wykazuje działanie synergicznie wobec niektórych szczepów *Staphylococcus epidermidis* opornych na oksacylinę, a skojarzenie wankomycyny z ryfampicyną wykazuje działanie synergicznie wobec *Staphylococcus epidermidis* i działanie częściowo synergicznie wobec niektórych szczepów *Staphylococcus aureus*. Ponieważ wankomycyna w skojarzeniu z cefalosporyną może też wywierać działanie antagonistyczne wobec niektórych szczepów *Staphylococcus epidermidis,* a w skojarzeniu z ryfampicyną niektórych szczepów *Staphylococcus aureus*, przydatne jest uprzednie przeprowadzenie testów działania synergicznego.

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

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

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, przynamniej wobec pewnego typu zakażeń, jest wątpliwa. Informacje te stanowią tylko przybliżone wytyczne co do szansy występowania wrażliwości drobnoustrojów na wankomycynę.

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

Często wrażliwe gatunki
Gram-dodatnie *Enterococcus faecalis* *Staphylococcus aureus* *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę Gronkowce koagulazo-ujemne *Streptococcus* spp. *Streptococcus pneumoniae* *Enterococcus* spp. *Staphylococcus* spp. **Gatunki beztlenowe** *Clostridium* spp. z wyjątkiem *Clostridium innocuum* *Eubacterium* spp. *Peptostreptococcus* spp
Gatunki, w przypadku których problem może stanowić nabyta oporność
Enterococcus faecium
Samoistnie oporne
Wszystkie bakterie Gram-ujemne **Gram-dodatnie gatunki tlenowe** *Erysipelothrix rhusiopathiae* *Lactobacillus* ze zdolnością heterofermentacji *Leuconostoc* spp *Pediococcus* spp. **Gatunki beztlenowe** *Clostridium innocuum*
Występowanie oporności na wankomycynę zależy od konkretnego szpitala, w związku z czym należy się zwrócić o odpowiednie informacje do miejscowego laboratorium mikrobiologicznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
W leczeniu zakażeń ogólnoustrojowych wankomycyna jest podawana dożylnie.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek dożylna infuzja wielu dawek po 1 g wankomycyny (15 mg/kg mc.) trwająca 60 minut zapewnia przeciętne średnie 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 osiągane po podaniu wielokrotnym jest podobne do osiąganego po podaniu jednej dawki.

Wankomycyna zwykle nie jest wchłaniana po podaniu doustnym. Jednak może dojść do wchłaniania po podaniu doustnym u pacjentów z (rzekomobłoniastym) zapaleniem jelita grubego. Może to doprowadzić do kumulacji wankomycyny w organizmie pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek.

Dystrybucja
Objętość dystrybucji wynosi około 60 l/1,73 m^2 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.

Wydalanie
Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 4-6 godzin u pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz 2,2-3 godziny u dzieci. Klirens osoczowy wynosi około 0,058 l/kg mc./godzinę, a klirens nerkowy około 0,048 l/kg mc./godzinę. W ciągu pierwszych 24 godzin około 80% podanej dawki wydalane jest w moczu 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 wankomycyny w osoczu.

Wydalanie z żółcią jest nieznaczne (mniej niż 5% dawki).

Wankomycyna nie jest eliminowana w znaczącym stopniu przez hemodializę ani dializę otrzewnową, jednak istnieją doniesienia na temat zwiększenia klirensu wankomycyny przez hemoperfuzję i hemofiltrację.

Po podaniu doustnym tylko mała część podanej dawki jest odzyskiwana z moczu. Z drugiej strony duże stężenie wankomycyny stwierdzane jest w stolcu (>3100 mg/kg przy dawce 2 g/dobę).

Liniowość/nieliniowość
Stężenie 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.

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 osiągniecia 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 subpopulacjach 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.

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 fenobarbitalem.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności sporządzonego roztworu
Przygotowany roztwór można przechowywać do 24 godzin w temperaturze od 2ºC do 8ºC.
Ze względów mikrobiologicznych sporządzony roztwór należy zużyć natychmiast. W przeciwnym razie odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25ºC.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po przygotowaniu roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła bezbarwnego zabezpieczone korkiem bromobutylowym i kapslem aluminiowym, w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 1 lub 10 fiolek.

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 POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.04.2002 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.06.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.05.2026 r.