

 22. april 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Vancomycin "Orion", pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33209

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vancomycin "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder henholdsvis 500 mg eller 1000 mg vancomycinhydrochlorid svarende til henholdsvis 500 000 IE eller 1 000 000 IE vancomycin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvidt til råhvidt frysetørret pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Intravenøs administration

Vancomycin er indiceret i alle aldersgrupper til behandling af følgende infektioner (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1):

* komplicerede hud- og bløddelsinfektioner (cSSTI)
* knogle- og ledinfektioner
* "community-acquired pneumonia" (CAP) - samfundserhvervet pneumoni
* "hospital-acquired pneumonia" (HAP) - hospitalserhvervet pneumoni, herunder "ventilator-associated pneumonia" (VAP) - ventilatorrelateret pneumoni
* bakteriæmi, der opstår i forbindelse med eller formodes at være forbundet med en eller flere af ovenstående infektioner.

Vancomycin er også indiceret i alle aldersgrupper for den perioperative antibakterielle profylakse hos patienter, der har stor risiko for at udvikle bakteriel endocarditis, når de undergår større kirurgiske indgreb.

Man bør være opmærksom på den officielle vejledning til passende brug af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Når det er muligt, bør vancomycin administreres i kombination med andre antibakterielle midler.

*Intravenøs administration*

Indledende dosis bør baseres på total kropsvægt. Efterfølgende dosisjusteringer bør baseres på serumkoncentrationer for at opnå målrettede terapeutiske koncentrationer. Nyrefunktionen skal tages i betragtning ved efterfølgende doser og administrationsinterval.

*Patienter på 12 år og derover*

Den anbefalede dosis er 15 til 20 mg / kg legemsvægt hver 8. til 12. time (må ikke overstige 2 g pr. dosis).

Hos alvorligt syge patienter kan en startdosis på 25‑30 mg / kg legemsvægt anvendes til at fremme hurtig opnåelse af den ønskede dalkoncentration af vancomycin.

*Spædbørn og børn i alderen fra 1 måned til under 12 år*

Den anbefalede dosis er 10 til 15 mg / kg legemsvægt hver 6. time (se pkt. 4.4).

*Fuldbårent fødte (fra fødsel til 27 dage efter fødsel) og for tidlig fødte (fra fødsel til forventet fødselsdato plus 27 dage)*

For at etablere doseringsregime for nyfødte bør der søges rådgivning fra en læge med erfaring i behandling af nyfødte. En mulig måde at dosere vancomycin på hos nyfødte er illustreret i følgende tabel (se pkt. 4.4).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **PMA (uger)** | **Dosis (mg/kg)** | **Administrationsinterval (timer)** |
| <29 | 15 | 24 |
| 29-35 | 15 | 12 |
| >35 | 15 | 8 |

PMA: postmenstruel alder [tiden mellem sidste menstruations første dag og fødsel (svangerskabsalder) plus den tid, der er gået efter fødslen (postnatal alder)].

*Peri-operativ profylakse af bakteriel endokarditis i alle aldersgrupper*

Den anbefalede dosis er en initialdosis på 15 mg / kg før induktion af anæstesi. Afhængig af operationens varighed kan en anden vancomycindosis være påkrævet.

*Behandlingens varighed*

Foreslået behandlingsvarighed er vist i tabellen nedenfor. Under alle omstændigheder bør behandlingens varighed tilpasses typen og sværhedsgraden af infektionen og individuelt klinisk respons.

|  |  |
| --- | --- |
| **Indikation** | **Behandlingstid** |
| Komplicerede hud- og vævsinfektioner- Ikke nekrotiserende- Nekrotiserende | 7 til 14 dage4 til 6 uger\* |
| Knogler og ledinfektioner  | 4 til 6 uger\*\* |
| "Community-acquired pneumonia (CAP) – samfundserhvervet pneumoni | 7 til 14 dage |
| "Hospital-acquired pneumonia" (HAP) – hospitalserhvervet pneumoni, herunder "ventilator-associated pneumonia (VAP) – ventilatorrelateret pneumoni | 7 til 14 dage  |
| Infektiv endokarditis | 4 til 6 uger\*\*\* |

\*Fortsæt indtil yderligere debridering ikke er nødvendig, patienten er klinisk forbedret, og patienten er afebril i 48 til 72 timer

\*\* Længere forløb med oral suppressionsbehandling med passende antibiotika bør overvejes i forbindelse med infektioner i ledproteser.

\*\*\* Varighed og behov for kombinationsbehandling er baseret på hjerteklaptype og organisme

Særlige populationer

*Ældre*

Lavere vedligeholdelsesdoser kan være påkrævet på grund af aldersrelateret nedsættelse af nyrefunktionen.

*Nedsat nyrefunktion*

Hos voksne og pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion bør overvejes en indledende startdosis vejledt af dal-serumkoncentrationer af vancomycin i stedet for en planlagt dosering, især hos patienter med svær nyreinsufficiens eller dem, der får nyresubstitutionsterapi (RRT), som følge af de mange forskellige faktorer, der kan påvirke vancomycinniveauerne hos disse patienter.

Hos patienter med mild eller moderat nyresvigt må startdosis ikke reduceres. Hos patienter med svær nyreinsufficiens foretrækkes det at forlænge administrationsintervallet frem for at administrere lavere daglige doser.

Der bør tages passende hensyn til samtidig administration af lægemidler, der kan reducere vancomycinclearance og/eller forstærke dets bivirkninger (se pkt. 4.4).

Vancomycin er dårligt dialyserbar ved intermitterende hæmodialyse. Anvendelse af højfluxmembraner og kontinuerlig nyresubstitutionsterapi (CRRT) øger vancomycin-clearance og kræver normalt erstatningsdosering (normalt efter hemodialysesessionen i tilfælde af intermitterende hæmodialyse).

*Voksne*

Dosisjusteringer hos voksne patienter kan baseres på estimeret glomerulær filtreringshastighed (eGFR) efter følgende formel:

Mænd: [Vægt (kg) x [140 – alder (år)]] / [72 x serumkreatinin (mg/dl)]

Kvinder: 0,85 x værdi beregnet ved ovenstående formel

Den sædvanlige startdosis for voksne patienter er 15 til 20 mg/kg, der kan administreres en gang i døgnet hos patienter med kreatininclearance mellem 20 og 49 ml/min. Hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 20 ml/min) eller patienter med nyresubstitutionsterapiafhænger timing og mængde af efterfølgende doser i høj grad af RRT’s modalitet og bør baseres på dal-serumkoncentrationer af vancomycin og den resterende nyrefunktion (se pkt. 4.4). Afhængigt af den kliniske situation kan man overveje at tilbageholde den næste dosis, mens man afventer resultaterne af vancomycinniveauerne.

Hos kritisk syge patienter med nyreinsufficiens bør startdosis (25 til 30 mg/kg) ikke reduceres.

*Pædiatrisk population*

Dosisjusteringer hos pædiatriske patienter fra 1 år og opefter kan baseres på estimeret glomerulær filtreringshastighed (eGFR) ved den reviderede Schwartz formel:

eGFR (ml/min/1,73m2) = (højde cm x 0,413) / serumcreatinin (mg/dl)

eGFR (ml/min/1,73m2) = (højde cm x 36,2) / serumkreatinin (μmol/L)

For nyfødte og spædbørn under 1 år skal der søges ekspertrådgivning, da den reviderede Schwartz-formel ikke kan anvendes til disse patienter.

Vejledende doseringsanbefalinger til den pædiatriske population er vist i nedenstående tabel, der følger de samme principper som hos voksne patienter.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **GFR (ml/min/1,73m2)** | **IV dosis**  | **Frekvens**  |
| 50-30 | 15 mg/kg  | Hver 12. time |
| 29-10 | 15 mg/kg  | Hver 24. time |
| <10 | 10-15 mg/kg | Gentag dosering på baggrund af niveauer\* |
| Intermitterende hæmodialyse |
| Peritoneal dialyse |
| Kontinuerlig nyresubstitutionssterapi | 15 mg/kg | Gentag dosering på baggrund af niveauer\* |

Den korrekte timing og mængde af efterfølgende doser afhænger i vid udstrækning af RRT's modalitet og bør baseres på serum-vancomycinniveauer opnået før dosering og på residual nyrefunktion. Afhængigt af den kliniske situation kan man overveje at tilbageholde den næste dosis, mens der afventes resultater for vancomycinniveauer.

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

*Graviditet*

Signifikant øgede doser kan være nødvendige for at opnå terapeutiske serumkoncentrationer hos gravide kvinder (se pkt. 4.6).

*Adipøse patienter*

Hos adipøse patienter bør initialdosis tilpasses individuelt i forhold til total kropsvægt som hos ikke-overvægtige patienter.

Monitorering af serumkoncentrationerne af vancomycin:

Hyppigheden af terapeutisk lægemiddelovervågning (TDM) skal individualiseres ud fra den kliniske situation og respons på behandling, fra daglig prøveudtagning, som kan være nødvendig hos nogle hæmodynamisk ustabile patienter til mindst en gang om ugen hos stabile patienter, der viser behandlingsrespons. Hos patienter med normal nyrefunktion skal serumkoncentrationen af vancomycin kontrolleres på den anden behandlingsdag umiddelbart inden næste dosis.

Hos patienter i intermitterende hæmodialyse skal vancomycinniveauer normalt opnås inden starten af hæmodialysesessionen.

Efter oral administration bør overvågning af vancomycin serumkoncentrationen hos patienter med inflammatoriske tarmlidelser gennemføres (se pkt. 4.4).

Terapeutiske dalkoncentrationer (minimum) af vancomycin i blodet bør normalt være 10‑20 mg/l, afhængigt af infektionsstedet og patogenets følsomhed. Værdier på 15‑20 mg/l anbefales normalt af kliniske laboratorier til bedre dækning af patogener klassificerede som følsomme med MIC ≥ 1 mg/l (se pkt. 4.4 og 5.1).

Modelbaserede metoder kan være nyttige til bestemmelse af individuelle doser for at opnå en tilstrækkelig AUC. Den modelbaserede fremgangsmåde kan anvendes både i beregningen af den personlige startdosis og for dosisjusteringer baseret på TDM resultater (se pkt. 5.1).

Administration

*Intravenøs administration*

Intravenøs vancomycin administreres sædvanligvis som en intermitterende infusion, og de doseringsanbefalinger, der præsenteres i dette afsnit, svarer til denne type administration.

Vancomycin må kun indgives som langsom intravenøs infusion af mindst en times varighed eller ved en maksimal hastighed på 10 mg/min (alt efter, hvad der tager længst tid) i en tilstrækkeligt fortyndet opløsning (mindst 100 ml pr 500 mg eller mindst 200 ml pr 1000 mg) (se pkt. 4.4).

Patienter, der har behov for væskebegrænsning, kan også få en opløsning på 500 mg/50 ml eller 1000 mg/100 ml, om end risikoen for infusionsrelaterede bivirkninger kan være forøget ved disse højere koncentrationer.

For instruktioner om tilberedning af opløsningen, se pkt. 6.6.

Kontinuerlig vancomycininfusion kan overvejes, for eksempel hos patienter med ustabil vancomycinclearance.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Vancomycin bør ikke administreres intramuskulært på grund af risikoen for nekrose på administrationsstedet.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige og lejlighedsvis dødelige overfølsomhedsreaktioner er mulige (se pkt. 4.3 og 4.8). I tilfælde af overfølsomhedsreaktioner, skal behandlingen med vancomycin straks afbrydes, og passende nødforanstaltninger skal initieres.

Hos patienter, der får vancomycin i en længere periode eller samtidigt med andre lægemidler, som kan forårsage neutropeni eller agranulocytose, skal leukocytkoncentrationen regelmæssigt monitoreres. Alle patienter, der får vancomycin, skal have foretaget regelmæssige hæmatologiske prøver, urinprøver og lever- og nyrefunktionsundersøgelser.

Vancomycin bør anvendes med forsigtighed til patienter med allergiske reaktioner på teicoplanin, idet krydsallergi, herunder dødeligt anafylaktisk shock, kan forekomme.

Spektrum for antibakteriel aktivitet

Vancomycin har et spektrum for antibakteriel aktivitet begrænset til grampositive organismer. Det er ikke egnet til brug i monoterapi ved behandling af visse typer infektioner, medmindre patogenet allerede er identificeret og kendt for at være følsomt, eller der er en klar mistanke om, at de(t) mest sandsynlige patogen(er) vil være egnet til behandling med vancomycin.

Rationel anvendelse af vancomycin skal tage hensyn til det antibakterielle spektrum, sikkerhedsprofilen og egnetheden af antibakteriel standardterapi ved behandling af den enkelte patient.

Ototoksicitet

Der er rapporteret ototoksicitet, som kan være forbigående eller permanent (se pkt. 4.8), hos patienter med forudgående døvhed, patienter som har fået store intravenøse doser, eller som har fået samtidig behandling med et andet ototoksisk lægemiddel, f.eks. et aminoglykosid. Vancomycin bør også undgås hos patienter med tidligere høretab. Døvhed kan forudgås af tinnitus. Erfaring med andre antibiotika tyder på, at døvhed kan progrediere til trods for seponering af behandlingen. For at reducere risikoen for ototoksicitet bør blodniveauerne bestemmes periodisk, og det anbefales at foretage høreprøver regelmæssigt.

Ældre er særligt disponerede for høreskader. Der bør foretages monitorering af den vestibulære og auditive funktion under og efter behandling hos ældre. Samtidig eller sekventiel anvendelse af andre ototoksiske stoffer skal undgås.

Infusionsrelaterede reaktioner

Hurtig administration (dvs. over flere minutter) kan være forbundet med udtalt hypotension (herunder shock og, sjældent, hjertestop), histamin-lignende reaktioner og makulopapuløst eller erytematøst udslæt (“red man-syndrom" eller “red neck-syndrom"). Vancomycin skal infunderes langsomt i en fortyndet opløsning (2,5‑5,0 mg/ml) med en hastighed der ikke overstiger 10 mg/min og over et tidsrum på ikke mindre end 60 minutter for at undgå hurtige infusionsrelaterede reaktioner. Disse reaktioner forsvinder normalt omgående, når infusionen stoppes.

Hyppigheden af infusionsrelaterede reaktioner (hypotension, rødmen, erytem, urticaria og pruritus) stiger ved samtidig administration af anæstetika (se pkt. 4.5). Dette kan reduceres ved at indgive vancomycin ved infusion over mindst 60 minutter før anvendelse af anæstesi.

Svære kutane bivirkninger (SCAR’er)

Svære kutane bivirkninger (SCAR’er), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelige, er blevet rapporteret i forbindelse med vancomycinbehandling (se pkt. 4.8). De fleste af disse reaktioner forekom inden for få dage og i op til 8 uger efter påbegyndelse af behandlingen med vancomycin.

Ved ordination skal patienterne underrettes om tegn og symptomer og de skal monitoreres tæt for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, som tyder på disse reaktioner, skal behandlingen med vancomycyin straks ophøre, og en alternativ behandling skal overvejes. Hvis patienten har udviklet en SCAR ved brug af vancomycin, må behandling med vancomycin ikke genstartes på noget tidspunkt.

Reaktioner, der er relateret til administrationsstedet

Smerte og tromboflebitis kan forekomme hos mange patienter der får intravenøs vancomycin, og er lejlighedsvis alvorligt. Hyppigheden og sværhedsgraden af tromboflebitis kan minimeres ved at indgive lægemidlet langsomt som en fortyndet opløsning (se pkt. 4.2) og ved jævnligt at skifte infusionssted.

Virkningen og sikkerheden af vancomycin til intrathekal, intralumbar og intraventrikulær administration er ikke fastslået.

Nefrotoksicitet

Vancomycin skal anvendes med forsigtighed til patienter med nyreinsufficiens, herunder anuri, da risikoen for at udvikle toksiske virkninger er meget større ved længerevarende høje blodkoncentrationer. Risikoen for toksicitet stiger ved høje blodkoncentrationer eller længerevarende behandling.

Regelmæssig monitorering af blodkoncentrationer af vancomycin er indiceret ved højdosisbehandling og længerevarende anvendelse, især hos patienter med renal dysfunktion eller nedsat hørelse, samt ved samtidig administration af hhv. nefrotoksiske eller ototoksiske stoffer (se pkt. 4.2 og 4.5).

Pædiatrisk population

De nuværende intravenøse doseringsanbefalinger til den pædiatriske population, især for børn under 12 år, kan føre til subterapeutiske vancomycinniveauer hos et betydeligt antal børn. Sikkerheden ved øget vancomycindosering er ikke blevet korrekt vurderet, og højere doser end 60 mg/kg/dag kan ikke anbefales generelt.

Vancomycin bør anvendes med særlig forsigtighed hos præmature spædbørn og mindre børn, fordi deres nyrer ikke er fuldt udviklede, hvorfor serumkoncentrationen af vancomycin kan være højere. Blodkoncentrationerne af vancomycin bør derfor kontrolleres nøje hos disse børn. Samtidig administration af vancomycin og anæstetika er blevet forbundet med erytem og histamin-lignende rødme hos børn. Tilsvarende er samtidig anvendelse af nefrotoksiske lægemidler, såsom aminoglykosidantibiotika, NSAID (f.eks. ibuprofen til lukning af åben ductus arteriosus) eller amphotericin B forbundet med en øget risiko for nefrotoksicitet (se pkt. 4.5) og derfor er hyppigere kontrol af vancomycin serumniveauer og nyrefunktionen indiceret.

Anvendelse til ældre

Den naturlige formindskelse af den glomerulære filtration ved stigende alder kan føre til forhøjede vancomycinserumkoncentrationer, hvis dosis ikke justeres (se pkt. 4.2).

Lægemiddelinteraktioner med anæstetika

Vancomycin kan forstærke myokardiedepression induceret af anæstesi. Under anæstesi skal doser være godt fortyndede og administreres langsomt under tæt overvågning af hjertet. Positionsskift bør udsættes, til infusionen er færdig (se pkt. 4.2).

Pseudomembranøs enterocolitis

I tilfælde af alvorlig vedvarende diarré bør muligheden for pseudomembranøs enterocolitis, som kan være livstruende, tages i betragtning (se pkt. 4.8). Der må ikke gives lægemidler mod diarré.

Superinfektion

Længerevarende brug af vancomycin kan resultere i overvækst af ikke-følsomme organismer. Nøje observation af patienten er essentiel. Hvis der forekommer superinfektion under behandlingen, skal de rette foranstaltninger tages.

Øjne

Vancomycin er ikke godkendt til intrakameral eller intravitreal anvendelse, herunder profylaktise af endophthalmitis.

Hæmoragisk okklusiv retinal vaskulitis (HORV), inklusiv permanent synstab, er blevet observeret i enkelte tilfælde efter intrakameral eller intravitreal anvendelse af vancomycin under eller efter kataraktkirurgi.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig administrationa af vancomycin og anæstetika er blevet associeret med myocardiedepression, erytem, rødme af huden og anafylaktiske reaktioner (se pkt. 4.4)

Der er rapportert, at hyppigheden af infusionsrelaterede bivirkninger øges ved samtidig administration af anæstetika. Infusionsrelaterede bivirkninger kan mindskes ved at administrere vancomycin som en 60-minuttes infusion forud for anæstesi-induktion.

Ved samtidig administration med anæstetika skal dosis fortyndes til 5 mg/ml eller mindre samt administreres langsomt med tæt monitorering af hjertet. Positionsskift bør udsættes, til infusionen er færdig.

Tokcisiteten af vancomycin kan øges ved samtidig eller sekventiel systemisk eller topikal administration af andre potentielt oto- eller nefrotoksiske lægemidler såsom amphotericin B, aminoglykosider, bacitracin, polymyxin B, colistin, viomycin, loop-diuretika, piperacillin/tazobactam, NSAID’er, iodide kontrastmidler, organoplatiner (såsom cisplatin), methotrexat i høje doser og visse antivirale lægemidler (såsom foscarnet, aciclovir, ganciclovir), ciclosporin eller tacrolimus. Der skal udvises forsigtighed ved brugen af disse samt og omhyggelig monitorering er nødvendig (se pkt. 4.4).

Muskelrelaksantia

Hvis der tilføres vancomycinhydrochlorid under eller umiddelbart efter en operation, kan virkningen af samtidigt administrerede muskelrelaksantia (f.eks. succinylcholin), såsom neuromuskulær blokade, blive forstærket eller forlænget.

Orale antikoagulantia

Samtidig administration af vancomycin og warfarin kan forstærke warfarins antikoagulerende virkning. Der har været mange indberetninger om stigning i orale antikoagulanters aktivitet hos patienter, der får antibiotika. Risikoen kan variere afhængigt af den underliggende infektion, alder og patientens almentilstand, således at det er svært at vurdere bidraget af vancomycin til forøgelse af INR (international normaliseret ratio). Det anbefales, at INR monitoreres hyppigt under og kort tid efter samtidig administration af vancomycin og et oralt antikoagulantium.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af vancomycin til gravide kvinder. Reproduktionstoksikologiske dyrestudier indikerer ingen virkninger på svangerskabs­perioden eller den embryoføtale udvikling (se pkt. 5.3).

Vancomycin passerer imidlertid placenta, og en mulig risiko for embryonal og neonatal ototoksicitet og nefrotoksicitet kan ikke udelukkes. Derfor bør vancomycin kun gives under graviditet, hvis det er strengt nødvendigt, og efter en grundig risk/benefit-evaluering.

Amning

Vancomycin udskilles i modermælken og bør derfor kun bruges i ammeperioden, hvis det er absolut nødvendigt og andre antibiotika ikke har virket. Der skal udvises forsigtighed, når vancomycin gives til kvinder, der ammer, pga. mulige bivirkninger hos spædbarnet (forstyrrelser i tarmfloraen med diarré, kolonisering med gærlignende svampe og mulig sensibilisering). I betragtning af vigtigheden af dette lægemiddel for en ammende mor, skal det overvejes at ophøre med amningen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Vancomycin "Orion" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger er flebitis, pseudo-allergiske reaktioner og rødme på overkroppen ("rød-hals-syndrom") i forbindelse med for hurtig intravenøs infusion af vancomycin.

Svære kutane bivirkninger (SCAR’er), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) er blevet rapporteret i forbindelse med vancomycinbehandling (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Bivirkningerne anført nedenfor er defineret ved hjælp af MedDRA-konventionen og system-organsystemdatabasen:

Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til <1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |
| --- |
| **MedDRA-systemorgan­klasse** |
| **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| **Blod og lymfesystem** |
| Sjælden | Reversibel neutropeni, agranulocytose, eosinofili, trombocytopeni, pancytopeni |
| **Immunsystemet** |
| Sjælden | Overfølsomhedsreaktioner anafylaktiske reaktioner |
| **Øre og labyrint** |
| Ikke almindelig | Forbigående eller permanent tab af hørelse |
| Sjælden | Vertigo, tinnitus, svimmelhed |
| **Hjerte** |
| Meget sjælden | Hjertestop |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Almindelig | Fald i blodtrykket |
| Sjælden | Vaskulitis |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Almindelig | Dyspnø, stridor |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Sjælden | Kvalme |
| Meget sjælden | Pseudo-membranøs enterocolitis |
| Ikke kendt | Opkastning, diarre |
| **Hud og subkutane væv** |
| Almindelig | Rødme af overkroppen ("red man-syndrom"), eksantem og slimhindeinflam­mation, pruritus, urticaria |
| Meget sjælden | Eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom, Toksisk epidermal nekrolyse (TEN), Lineær IgA-udløst bulløs dermatose |
| Ikke kendt | Eosinofili og systemiske symptomer (DRESS syndrom), AGEP (akut generaliseret eksantematøs pustulose) |
| **Nyrer og urinveje** |
| Almindelig | Nyreinsufficiens primært manifesteret ved øget serumkreatinin og urea |
| Sjælden | Interstitiel nefritis, akut nyresvigt |
| Ikke kendt | Akut tubulær nekrose |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Almindelig | Flebitis, rødme på overkroppen og ansigtet |
| Sjælden | Lægemiddelinduceret feber, kuldegysninger, smerter og muskelkramper af brystet og rygmuskler |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reversibel neutropeni normalt startende en uge eller mere efter indtræden af intravenøs terapi eller efter total dosis på mere end 25 g.

Under eller kort efter hurtig infusion kan anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner inklusive hvæsen forekomme. Reaktionerne aftager, når indgivelsen standses, som regel efter mellem 20 minutter og 2 timer.

Vancomycin skal indgives langsomt (se pkt. 4.2 og 4.4). Nekrose kan forekomme efter intramuskulær injektion.

Tinnitus, muligvis som et forstadie til døvhed, bør betragtes som en indikation på at afbryde behandlingen.

Ototoksicitet har primært været rapporteret hos patienter, der har fået høje doser eller været i samtidig behandling med andre ototoksiske lægemidler som aminoglykosider eller hos patienter, der i forvejen havde nedsat nyrefunktion eller nedsat hørelse.

Hvis bulløse lidelser mistænkes skal lægemidlet seponeres og der skal foretages specialiseret dermatologisk vurdering.

Jo sværere nyreinsufficiens, desto større risiko for at udvikle bivirkninger relateret til parenteral administration af vancomycin.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen er generelt den samme for børn og voksne patienter. Nefrotoksicitet er beskrevet hos børn, sædvanligvis i forbindelse med andre nefrotoksiske lægemidler såsom aminoglykosider.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er rapporteret om tilfælde af toksicitet grundet overdosering. 500 mg administreret intravenøst til et 2-årigt barn resulterede i letal forgiftning. Hos en voksen resulterede administration af 56 mg over en periode på 10 dage i nyreinsufficiens. Ved særlige højrisiko tilstande (f.eks. i tilfælde af svær nyreinsufficiens) kan der forekomme høje serum niveauer samt oto- og nefro-toksicitet.

Behandling i tilfælde af overdosering

* Der kendes ingen specifik modgift.
* Det er nødvendigt med symptomatisk behandling med opretholdelse af nyrefunktionen.
* Vancomycin fjernes i ringe grad fra blodet ved hæmodialyse eller peritonealdialyse.

Hæmofiltration eller hæmoperfusion med polysulfonresiner har været anvendt til at reducere serumkoncentrationerne af vancomycin.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Antibakterielle midler til systemisk brug; glycopeptidantibakterika, ATC-kode: J01XA01.

Virkningsmekanisme

Vancomycin er et tricyklisk glycopeptid-antibiotikum, som hæmmer syntesen af cellevæggen i følsomme bakterier ved at binde sig med høj affinitet til D-alanyl-D-alanin terminus af cellevæggens prækursorer. Lægemidlet er langsomt baktericidt for delende mikroorganismer. Desuden svækker det permeabiliteten af den bakterielle cellemembran og RNA-syntese.

Farmakokinetiske/Farmakodynamiske forhold:

Vancomycin udviser koncentrations-uafhængig aktivitet, hvor AUC (arealet under koncentrationskurven) divideret med målorganismens MIC (minimum hæmmende koncentration) er den primære prædiktive parameter for virkning. På baggrund af data *in vitro*, data fra dyrestudier og begrænsede data fra anvendelse på mennesker er der fastlagt en AUC/MIC-ratio på 400 som et farmakokinetisk/farmakodynamisk mål, hvis en klinisk virkning af vancomycin skal opnås. For at nå dette mål, når MIC-værdierne er ≥ 1,0 mg/l, er dosering i det øvre område og høje laveste dalkoncentrationer (15-20 mg/l) nødvendigt (se pkt. 4.2).

Resistensmekanisme

Erhvervet resistens over for glycopeptider er mest almindelig i enterokokker og er baseret på erhvervelse af forskellige van-genkomplekser, som modificerer D-alanyl-D-alanin mål til D-alanyl-D-lactat eller D-alanyl-D-serin som binder vancomycin dårligt. I visse lande er der observeret en stigning i tilfældene, især i enterokokker; multiresistente stammer af *Enterococcus faecium* er særligt foruroligende.

Van-gener er sjældent blevet fundet i *Staphylococcus aureus*, hvor ændringer i cellevægstruktur resulterer i "middel" følsomhed, som i reglen er heterogen. Også methicillinresistente *Staphylococcus* stammer (MRSA) med nedsat følsomhed for vancomycin er rapporteret. Den reducerede følsomhed eller resistens over for vancomycin i *Staphylococcus* er ikke godt forstået. Adskillige genetiske elementer og multiple mutationer er påkrævet.

Der er ingen krydsresistens mellem vancomycin og andre klasser af antibiotika. Krydsresistens med andre glycopeptidantibiotika, såsom teicoplanin, forekommer. Sekundær udvikling af resistens under behandling er sjælden.

Synergi

Kombinationen af vancomycin med et aminoglycosidantibiotikum har en synergistisk virkning mod mange stammer af *Staphylococcus aureus*, ikke-enterococcale gruppe D-streptokokker, enterokokker og streptokokker af *Viridansgruppen*. Kombinationen af vancomycin med et cefalosporin har en synergistisk virkning mod nogle oxacillin-resistente *Staphylococcus epidermidis*-stammer, og kombinationen af vancomycin og rifampicin har en synergistisk virkning mod *Staphylococcus epidermidis* og en delvis synergistisk virkning mod nogle *Staphylococcus aureus*-stammer. Da vancomycin i kombination med et cephalosporin også kan have en antagonistisk virkning mod nogle *Staphylococcus epidermidis*-stammer og i kombination med rifampicin mod nogle *Staphylococcus aureus*-stammer, er forudgående synergitests nyttige.

Prøver til bakteriekulturer bør indhentes med henblik på at isolere og identificere de sygdomsfremkaldende organismer og bestemme deres følsomhed over for vancomycin.

Resistensbestemmelse breakpoints

Vancomycin er aktivt mod grampositive bakterier, såsom stafylokokker, streptokokker, enterokokker, pneumokokker, og clostridier. Gramnegative bakterier er resistente.

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter, og lokal information om resistens er ønskelig, især ved behandling af alvorlige infektioner. Om nødvendigt bør der søges ekspertrådgivning, når den lokale forekomst af resistens er således, at brug af midlet ved blot nogle typer af infektioner er tvivlsom. Her gives der kun en generel information om chancen for, at mikroorganismer er følsomme for vancomycin.

Minimal inhiberende koncentration (MIC) breakpoints fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er som følger:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Følsomme | Resistente |
| *Staphylococcus aureus1* | ***≤*** 2 mg/l | > 2 mg/l |
| *Coagulase-negative stafylokokker* | ***≤*** 4 mg/l | > 4 mg/l |
| *Enterococcus* spp. | ***≤*** 4 mg/l | > 4 mg/l |
| *Streptococcus grupper A, B, C og G* | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l |
| *Streptococcus pneumoniae* | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l |
| Grampositive anaerober | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l |

1. S. aureus med vancomycin MIC-værdier på 2 mg/l er på grænsen af vildtypedistribution, og der kan være en forringet klinisk respons.

|  |
| --- |
| **Arter, der almindeligvis er følsomme** |
| **Grampositive***Enterococcus faecalis* *Staphylococcus aureus* Methicillinresistent *Staphylococcus aureus* Koagulase-negative *Staphylococci* *Streptococcus* spp.*Streptococcus pneumoniae* *Enteroccocus* spp.*Staphylococcus* spp.**Anaerobe arter***Clostridium* spp. undtagen *Clostridium innocuum* *Eubacterium* spp. *Peptostreptococcus* spp. |
| **Arter, for hvilke erhvervet resistens kan være et problem** |
| *Enterococcus faecium* |
| **Naturligt resistente organismer****Alle gramnegative bakterier** |
| **Grampositive aerobe arter** *Erysipelothrix rhusiopathiae**Heterofermentative Lactobacillus**Leuconostoc* spp*Pediococcus* spp.**Anaerobe arter***Clostridium innocuum* |
| Fremkomsten af resistens over for vancomycin varierer fra et sygehus til et andet, og derfor bør et lokalt mikrobiologisk laboratorium kontaktes for relevant lokal information. |

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Vancomycin indgives intravenøst til behandling af systemiske infektioner.

Hos patienter med normal nyrefunktion frembringer intravenøs infusion af multiple doser af 1 g vancomycin (15 mg/kg) i 60 minutter omtrentlige gennemsnitlige plasmakoncentrationer på 50-60 mg/l, 20-25 mg/l og 5-10 mg/l, henholdsvis med det samme, 2 timer og 11 timer efter afslutning af infusionen. Plasmaniveauerne opnået efter flere doser svarer til dem, der er opnået efter en enkelt dosis.

Fordeling

Fordelingsvolumen er ca. 60 l/1,73 m2 legemsoverflade. Ved serumkoncentrationer af vancomycin på 10 mg/l til 100 mg/l er bindingen af lægemidlet til plasmaproteiner ca. 30-55%, målt ved ultra-filtrering.

Vancomycin diffunderer let over placenta og fordeles i navlestrengsblodet. Hos ikke-betændte meninges passerer vancomycin kun blod-hjerne-barrieren i ringe grad.

Biotransformation

Lægemidlet metaboliseres kun i lille omfang. Efter parenteral indgivelse udskilles det renalt via glomerulær filtration, næsten fuldstændigt som det mikrobiologisk aktive stof (ca. 75-90% inden for 24 timer).

Elimination

Halveringstiden af vancomycin er 4 til 6 timer hos patienter med normal nyrefunktion og 2,2-3 timer hos børn. Clearance fra plasma er ca. 0,058 l/kg/h og fra nyrer ca. 0,048 l/kg/time. I de første 24 timer udskilles ca. 80 % af en administreret dosis af vancomycin i urinen gennem glomerulær filtration. Nedsat nyrefunktion forsinker udskillelsen af vancomycin. Hos patienter med nedsat nyrefunktion var den gennemsnitlige halveringstid 7,5 dage. På grund af ototoksicitet af vancomycin er terapi-adjuvant monitorering af plasmakoncentrationen indiceret i sådanne tilfælde.

Galdesekretion er ubetydelig (mindre end 5 % af en dosis).

Selvom vancomycin ikke elimineres effektivt ved hæmodialyse eller peritonealdialyse, har der været rapporter om en stigning i vancomycin clearance med hæmoperfusion og hæmofiltration.

Lineraritet / ulinearitet

Vancomycinkoncentration forøges almindeligvis proportionalt med stigende dosis. Plasmakoncentrationerne under indgivelse af multiple doser er de samme som efter administration af en enkelt dosis.

Egenskaber hos specifikke grupper

*Nedsat nyrefunktion*

Vancomycin elimimeres primært ved glomerulær filtration. Hos patienter med nedsat nyrefunktion er den terminale eliminationshalveringstid af vancomycin forlænget, og den totale clearance er reduceret. Efterfølgende skal optimal dosis beregnes i overensstemmelse med doseringsanbefalingerne i pkt.  4.2. Dosering og administration.

*Nedsat leverfunktion*

Vancomycins farmakokinetiske forhold ændres ikke hos patienter med nedsat leverfunktion.

*Gravide:*

Markant øgede doser kan være nødvendige for at opnå terapeutiske serumkoncentrationer hos gravide (se pkt.  4.6).

*Overvægtige patienter*

Vancomycinfordelingen kan ændres for overvægtige patienter som følge af stigninger i distributionsvolumen, i renal clearance og eventuelle ændringer i plasmaproteinbinding. Hos denne befolkningsgruppe er den fundne vancomycin serumkoncentration højere end forventet hos raske, mandlige voksne (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Vancomycin PK har udvist bred inter-individuel variation hos præmature og nyfødte. Hos nyfødte varierer vancomycins fordelingsvolumen efter intravenøs administration mellem 0,38 og 0,97 l/kg, svarende til værdierne hos voksne, mens clearance varierer mellem 0,63 og 1,4 ml/kg/min. Halveringstiden varierer mellem 3,5 og 10 timer og er længere end hos voksne, hvilket afspejler de sædvanlige, lavere værdier for clearance hos den nyfødte.

Hos spædbørn og mindre børn spænder fordelingsvolumen mellem 0,26-1,05 l/kg, mens clearance varierer mellem 0,33-1,87 ml/kg/min.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser.

Begrænsede data om mutagene virkninger viser ikke tegn på nogen risiko. Der er ikke udført langtidsdyrestudier vedrørende det karcinogene potentiale. I studier af teratogenicitet, hvor rotter og kaniner fik doser, der ca. svarer til dosering til mennesker baseret på legemsoverflade (mg/m2), blev der ikke observeret direkte eller indirekte teratogene virkninger.

Der er ikke udført dyrestudier i den perinatale/postnatale periode og vedrørende fertiliteten.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Saltsyre (til pH justering).

**6.2 Uforligeligheder**

Vancomycin "Orion" har en lav pH-værdi. Dette kan forårsage kemisk eller fysisk ustabilitet, hvis det blandes med andre stoffer. Hver enkelt parenteral opløsning skal derfor kontrolleres visuelt for bundfald og misfarvning inden anvendelse.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Blandinger af opløsninger af vancomycin og betalactam-antibiotika er påvist at være fysisk uforligelige. Risikoen for udfældning stiger i takt med højere koncentrationer af vancomycin. Det anbefales at gennemskylle de intravenøse slanger tilstrækkeligt mellem hver administration af disse antibiotika. Det anbefales også at fortynde opløsninger med vancomycinhydrochlorid til 5 mg/ml eller derunder.

**6.3 Opbevaringstid**

*Opbevaringstid for pulver:*

2 år.

*Opbevaringstid for rekonstitueret koncentrat til infusion, opløsning og fortyndede opløsninger*:

Anvendes umiddelbart efter rekonstituering.

Kemisk og fysisk stabilitet i brug af den klargjorte infusionsopløsning er blevet påvist i 24 timer ved 2‑8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme, medmindre metoden brugt til rekonstitution og fortynding udelukker mikrobiel kontaminering.

Hvis præparatet ikke bruges øjeblikkeligt, er den samlede opbevaringstid og opbevaringsbetingelserne før anvendelsen brugerens eget ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Farveløse type I-hætteglas der er lukket med en brombutyl-gummiprop og et vippelåg af aluminium.

Pakningsstørrelser af 1 hætteglas og 10 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Pulveret skal rekonstitueres, og koncentratet skal derefter fortyndes yderligere inden brug. Den rekonstituerede opløsning er klar og farveløs eller næsten farveløs.

Tilberedning af koncentrat til infusion

Opløs indholdet af ét 500 mg hætteglas i 10 ml vand til injektionsvæsker

Opløs indholdet af ét 1 000 mg hætteglas i 20 ml vand til injektionsvæsker.

En milliliter af det rekonstituerede koncentrat til infusion, opløsning indeholder 50 mg vancomycinhydrochlorid.

Tilberedning af infusionsvæsken, opløsning

Vancomycin "Orion" kan fortyndes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid eller 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning.

Hætteglas med 500 mg vancomycin:

* For at opnå en opløsning til infusion på 2,5 mg/ml fortyndes 10 ml infusionskoncentrat med 190 ml diluent
* For at opnå en opløsning til infusion på 5 mg/ml fortyndes 10 ml infusionskoncentrat med 90 ml af diluent
* For at opnå en opløsning til infusion på 10 mg/ml fortyndes 10 ml infusionskoncentrat med 40 ml af diluent

Hætteglas med 1 000 mg vancomycin:

* For at opnå en opløsning til infusion på 2,5 mg/ml fortyndes 20 ml infusionskoncentrat med 380 ml diluent
* For at opnå en opløsning til infusion på 5 mg/ml fortyndes 20 ml infusionskoncentrat med 180 ml af diluent
* For at opnå en opløsning til infusion på 10 mg/ml fortyndes 20 ml infusionskoncentrat med 80 ml af diluent

Koncentrationer på mere end 5 mg/ml anbefales ikke. Hos patienter med væskerestriktion kan en dosis på 10 mg/ml benyttes (se pkt. 4.2).

*Infusionsvæskeopløsningens udseende*

Opløsningen skal efterses for partikler og misfarvning inden administration. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar og fri for partikler.

Opbevaringsbetingelser for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

Administration

Vancomycin skal administreres langsomt ved intravenøs infusion over mindst en time eller med en hastighed på højst 10 mg/min (alt efter hvad der er længst) (se pkt. 4.2).

For at forhindre udfældning grundet den lave pH-værdi af vancomycinhydrochlorid i opløsning skal alle intravenøse kanyler og katetre skylles med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning.

Hvis ikke den kemiske og fysiske kompatibilitet er bevist skal vancomycinopløsninger administreres separat (se pkt. 6.2).

Bortskaffelse

Hætteglassene er kun beregnet til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel skal kasseres. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

500 mg: 68634

1000 mg: 68635

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. april 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-