

5. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Vancomycin "Reig Jofre", pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

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

29177

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vancomycin "Reig Jofre"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

500 mg

Hvert hætteglas indeholder 500 mg vancomycinhydrochlorid svarende til 500.000 IE vancomycin.

Når det er rekonstitueret med 10 ml vand til injektionsvæske, indeholder det resulterende koncentrat til infusionsvæske, opløsning 50 mg/ml vancomycinhydrochlorid.

1000 mg

Hvert hætteglas indeholder 1000 mg vancomycinhydrochlorid svarende til 1.000.000 IE vancomycin.

Når det er rekonstitueret med 20 ml vand til injektionsvæske, indeholder det resulterende koncentrat til infusionsvæske, opløsning 50 mg/ml vancomycinhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvidt til næsten hvidt pulver.

pH-værdien for den rekonstituerede opløsning er 2,5 - 4,5.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Intravenøs administration

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

* komplicerede hud- og bløddelsinfektioner (cSSTI)
* knogle- og ledinfektioner
* samfundserhvervet pneumoni (CAP)
* nosokomiel pneumoni (HAP), herunder ventilatorrelateret pneumoni (VAP)
* infektiv endokarditis

Der bør tages hensyn til officiel vejledning vedrørende passende anvendelse af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Hvor det er relevant, skal vancomycin administreres i kombination med andre antibakterielle midler.

*Intravenøs administration*

Den 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 dal-koncentration af vancomycin.

*Spædbørn og børn (fra 1 måned til mindre end 12 år)*

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

*Fuldbårne nyfødte (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 hos nyfødte er illustreret i følgende tabel: (se pkt. 4.4).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **PMA (uger)** | **Dosis (mg / kg)** | **Administrationsinterval (h)** |
| <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)].

*Behandlingens varighed*

Foreslået behandlingsvarighed er vist i tabellen nedenfor. Under alle omstændigheder bør behandlingens varighed tilpasses type og sværhedsgrad af infektion og individuel klinisk respons.

|  |  |
| --- | --- |
| **Indiktaion** | **Behandlingsvarighed** |
| Komplicerede hud- og bløddelssinfektioner  - Ingen nekrotiserende  - Nekrotiserende | 7 til 14 dage  4 til 6 uger \* |
| Knogler og ledinfektioner | 4 til 6 uger \*\* |
| Samfundserhvervet pneumoni (CAP) - | 7 til 14 dage |
| Hospitalserhvervet pneumoni (HAP), herunder ventilatorrelateret pneumoni (VAP) | 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 efterfulgt af serumkoncentrationer af vancomycin i stedet for en planlagt dosering, især hos patienter med svær nyreinsufficiens eller dem, der får nyreerstatningsterapi (RRT), grundet de mange forskellige faktorer, der kan påvirke vancomycinniveauerne hos disse patienter.

Hos patienter med let 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 nyreerstatningsbehandling (CRRT) øger dog vancomycin-clearance og kræver normalt erstatningsdosering (normalt efter hæmodialysesessionen 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 i nyreerstatningsbehandling afhænger timing og mængde af efterfølgende doser i høj grad af RRT's modalitet og bør baseres på serum-vancomycin-gennemsnitsniveauer 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.

Ved 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 / 1,73 m2) = (højde cm x 0,413) / serumkreatinin (mg/dl)

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

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **GFR (ml/min/1,73 m2)** | **IV dosis** | **Frekvens** |
| 50-30 | 15 mg / kg | 12 timer |
| 29-10 | 15 mg / kg | 24 timer |
| <10 | 10 - 15 mg / kg | Re-dosering baseret på niveauer\* |
| Intermitterende hæmodialyse |
| Peritoneal dialyse |
| Kontinuerlig nyreerstatningsbehandling | 15 mg / kg | Re-dosering baseret på 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:*

Ingen dosisjustering er 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.

Overvågning 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 serumkoncentrationerne af vancomycin hos patienter med inflammatoriske tarmlidelser monitoreres (se pkt. 4.4).

Terapeutisk dal-koncentration(minimum) af vancomycin i blodet bør normalt være 10-20 mg/l, afhængigt af infektionsstedet og patogenets følsomhed. Dal-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 tynd opløsning (mindst 100 ml pr 500 mg eller mindst 200 ml pr 1000 mg) (se pkt. 4.4).

Patienter hvis væskeindtag skal begrænses, kan også modtage en opløsning af 500 mg/50 ml eller 1000 mg/100 ml, selvom risikoen for infusionsrelaterede bivirkninger kan øges med disse højere koncentrationer.

For information om fremstilling af opløsningen, se pkt. 6.6*.*

Kontinuerlig infusion af vancomycin 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 (se pkt. 4.4).

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 i behandling med vancomycin over en længerevarende periode eller samtidig med andre lægemidler, som kan forårsage neutropeni eller agranulocytose, bør leukocyttallet monitoreres regelmæssigt. Alle patienter, der får vancomycin bør gennemgå regelmæssige hæmatologiske undersøgelser, urinanalyser samt lever- og nyrefunktionsprøver.

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

Spektrum af antibakteriel aktivitet

Vancomycin har et spektrum af antibakteriel aktivitet som er begrænset til Grampositive organismer. Det er ikke egnet til anvendelse som enkeltstående middel til behandling af visse typer af infektioner, medmindre patogenet allerede er dokumenteret og vides at være følsomt, eller der er en særlig mistanke om, at de(t) mest sandsynlige patogen(er) vil være egnet til behandling med vancomycin.

Rationel anvendelse af vancomycin bør tage hensyn til spektret af aktivitet, sikkerhedsprofilen og egnetheden af standard antibakteriel terapi til behandling af den enkelte patient.

Ototoksicitet

Ototoksicitet, som kan være midlertidig eller permanent (se pkt. 4.8) er blevet rapporteret hos patienter med døvhed, der har modtaget store intravenøse doser, eller som modtager samtidig behandling med et andet ototoksisk aktivt stof, fx et aminoglycosid. Vancomycin bør også undgås hos patienter med tidligere høretab. Døvhed kan forudgås af tinnitus. Erfaring med andre antibiotika tyder på at døvhed kan være progressiv trods ophør af behandling. For at reducere risikoen for ototoksicitet bør blodniveauerne måles periodisk, og der anbefales periodisk test af auditiv funktion.

Ældre er særligt disponerede for høreskader. Overvågning af vestibulær og auditiv funktion hos ældre bør udføres under og efter behandlingen. Samtidig eller sekventiel anvendelse af andre ototoksiske stoffer bør undgås.

Infusionsrelaterede reaktioner

Hurtig bolusadministration (dvs. over flere minutter) kan være forbundet med forværret hypotension (herunder shock og, sjældent, hjertestop), histaminlignende respons og makulopapuløst eller erytematøst udslæt (vancomycin infusionsreaktion). Vancomycin bør infunderes langsomt som en fortyndet opløsning (2,5 til 5,0 mg/ml) ved en hastighed på højst 10 mg/min og over en periode på mindst 60 minutter for at undgå hurtige infusionsrelaterede reaktioner. Hvis infusionen standses, resulterer det normalt i et hurtigt ophør af disse reaktioner.

Hyppigheden af infusionsrelaterede reaktioner (hypotension, rødmen, erytem, urticaria og pruritus) stiger med 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 på administrationsstedet

Smerte og tromboflebitis, nogle gange alvorlige, kan forekomme hos mange patienter, der får intravenøs vancomycin. 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 intraventrikulære administration er ikke fastslået.

Nefrotoksicitet

Vancomycin bør anvendes med forsigtighed til patienter med nyreinsufficiens, inklusive anuri, da muligheden for at udvikle toksiske virkninger er meget højere ved tilstedeværelse af længerevarende høje blodkoncentrationer. Risikoen for toksicitet øges med høje blodkoncentrationer eller langvarig behandling.

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

Pædiatrisk population

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

Vancomycin bør anvendes med særlig forsigtighed til præmature nyfødte og småbørn på grund af deres nyre umodenhed og den mulige stigning i serumkoncentrationen af ​​vancomycin. Blodkoncentrationerne af vancomycin bør derfor overvåges nøje hos disse børn.

Samtidig administration af vancomycin og anæstetika er blevet forbundet med erytem og histaminlignende rødmen hos børn. På samme måde er samtidig brug med nefrotoksiske lægemidler såsom aminoglycosidantibiotika, NSAID'er (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 monitorering af vancomycin-serumniveauet og nyrefunktionen indiceret.

Brug hos ældre

Den naturlige reduktion af glomerulær filtration med stigende alder kan føre til forhøjede serumkoncentrationer af vancomycin, hvis dosis ikke justeres (se pkt. 4.2).

Lægemiddelinteraktioner med anæstesimidler

Anæstesi-induceret myokardiedepression kan forstærkes af vancomycin. Under anæstesi skal doser fortyndes godt og administreres langsomt med tæt hjerteovervågning. Positionsskift bør udsættes, indtil infusionen er afsluttet for at muliggøre postural justering (se pkt. 4.5).

Pseudomembranøs enterocolitis

I tilfælde af svær vedvarende diarré skal muligheden for pseudomembranøs enterocolitis, der kan være livstruende, tages i betragtning (se pkt. 4.8). Lægemidler mod diarré må ikke gives.

Superinfektion

Langvarig brug af vancomycin kan resultere i overvækst af ikke-følsomme organismer. Omhyggelig observation af patienten er afgørende. Hvis der opstår superinfektion under behandlingen, skal der træffes passende foranstaltninger.

Øjne

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

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

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

Anæstetika

Samtidig indgift af vancomycin og anæstetika er blevet forbundet med erythema, histaminlignende rødmen og anafylaktoide reaktioner (se pkt. 4.4).

Infusionsrelaterede hændelser kan minimeres ved indgift af vancomycin som infusion over 60 minutter forud for induktion af anæstetika.

Andre potentielle nefrotoksiske eller ototoksiske lægemidler

Samtidig, sekventiel systemisk eller topikal brug af andre potentielt neurotoksiske eller nefrotoksiske lægemidler som f.eks. gentamycin, amfotericin B, streptomycin, neomycin, kanamycin, amikacin, tobramycin, bacitracin, polymyxin B, piperacillin/tazobactam, colistin, viomycin eller cisplatin kan forstærke vancomycins nefrotoksicitet og/eller ototoksicitet og derfor kræve nøje overvågning. Se desuden pkt. 4.2 i forhold til dosisjustering i tilfælde af brug sammen med et aminoglykosid (se pkt. 4.4).

Muskelrelaksantia

Der er øget mulighed for neuromuskulær blokade ved samtidig indgift af vancomycin og neuromuskulære blokerende midler.

Orale antikoagulantia

Samtidig administration af vancomycin og warfarin kan øge virkningen af disse antikoagulantia. Talrige tilfælde af øget aktivitet af orale antikoagulantia er blevet rapporteret hos patienter, der får antibiotika. Patientens smitsomme eller inflammatoriske baggrund, alder og almentilstand synes at være risikofaktorer. Under disse omstændigheder forekommer det vanskeligt at skelne mellem den infektiøse patologi og dens behandling ved forekomst af INR-ubalance. Det anbefales, at INR overvåges hyppigt under og hurtigt efter samtidig administration af vancomycin med orale antikoagulantia.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der findes ikke tilstrækkelige erfaringer med vancomycin ved graviditet hos mennesker. Reproduktionstoksikologiske undersøgelser med dyr viser ingen påvirkning af embryoets eller fostrets udvikling eller drægtighedsperioden (se pkt. 5.3).

Vancomycin passerer dog placenta, og en potentiel risiko for embryonal og neonatal ototoksicitet og nefrotoksicitet kan derfor ikke udelukkes. Vancomycin bør derfor kun indgives hos gravide ved klar indikation og efter nøje vurdering af fordele og ulemper.

Amning

Vancomycin udskilles i human modermælk. Der bør udvises forsigtighed ved indgift hos ammende mødre på grund af de mulige bivirkninger hos barnet (forstyrrelser i tarmflora med diarré, kolonisation med gærlignende svampe og muligvis sensibilisering).

I betragtning af lægemidlets betydning for den ammende kvinde bør det overvejes at ophøre amningen.

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

Ikke mærkning.

Vancomycin påvirker i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger er flebitis, pseudo-allergiske reaktioner og rødme på overkroppen (vancomycin infusionsreaktion) 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).

|  |  |
| --- | --- |
| **Organsystem** | |
| **Frekvens** | **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 | Blodtryksfald |
| Sjælden | Vaskulitis |
| **Luftveje, thorax og mediastinum:** | |
| Almindelig | Dyspnø, stridor |
| **Mave-tarm-kanalen:** | |
| Sjælden | Kvalme |
| Meget sjælden | Pseudomembranøs enterocolitis |
| Ikke kendt | Opkastning, diarré |
| **Hud og subkutane væv:** | |
| Almindelig | Rødme af overkroppen (vancomycin infusionsreaktion), eksantem og inflammation af slimhinder, pruritus, urticaria |
| Meget sjælden | Exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom, Linear IgA bulløs dermatose, Toksisk epidermal nekrolyse (TEN) |
| Ikke kendt | Eosinofili og systemiske symptomer (DRESS syndrom),  AGEP (akut generaliseret eksantematøs pustulose) |
| **Nyrer og urinveje:** | |
| Almindelig | Nyreinsufficiens, der primært viser sig ved øget serumkreatinin og serumurea |
| Sjælden | Interstitiel nefritis, akut nyresvigt |
| Ikke kendt | Akut tubulær nekrose |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:** | |
| Almindelig | Flebitis, rødme af overkroppen og ansigtet |
| Sjælden | Lægemiddelinduceret feber, kulderystelser, smerter og muskelkramper af brystet og rygmusklerne |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reversibel neutropeni normalt starter 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 20 minutter til 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 fik høje doser, eller ved samtidig behandling med andre ototoksiske lægemidler som aminoglykosid eller hos patienter, der i forvejen havde nedsat nyrefunktion eller nedsat hørelse.

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 aminoglycosider.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er rapporteret om toksicitet på grund af overdosering.

500 mg IV til et 2-årigt barn medførte dødelig forgiftning.

Indgift af i alt 56 g over 10 dage til en voksen medførte nyreinsufficiens.

I særlige højrisiko koncentrationer (f.eks. ved alvorlig nyreinsufficiens) kan der forekomme høje vancomycinniveauer i serum og oto- og nefrotoksiske effekter.

Foranstaltninger ved overdosering

Der findes ingen specifik antidot.

Symptomatisk behandling samtidig med opretholdelse af nyrefunktion er nødvendig.

Vancomycin fjernes i ringe grad fra blodet ved hæmodialyse eller peritoneal dialyse. Hæmofiltration eller hæmoperfusion med polysulfone resiner er blevet brugt til at reducere koncentrationerne af vancomycin i serum.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Glycopeptid antibakterica, ATC-kode: J01XA01.

Virkningsmekanisme

Vancomycin er et tricyklisk glycopeptid-antibiotikum, som hæmmer syntesen af cellevæggen i følsomme bakterier ved binding med høj affinitet til D-alanyl-D-alanin-terminalen af cellevæggens prækursorer. Lægemidlet er langsomt baktericidt for delende mikroorganismer. Desuden svækker det permeabiliteten af bakteriecellemembran og RNA-syntesen.

Farmakokinetiske / farmakodynamiske -forhold

Vancomycin udviser koncentrationsuafhængig aktivitet med arealet under koncentrations­kurven (AUC) divideret med den minimale inhiberende koncentration (MIC) af målorganismen som den primære prædiktive parameter for effektivitet. På basis af in vitro-data fra dyreforsøg og begrænsede menneskelige data er et AUC / MIC-forhold på 400 blevet etableret som PK/PD mål for at opnå klinisk effektivitet med vancomycin. For at nå dette mål, når MIC er ≥ 1,0 mg/l, er dosering i det øvre område og høj dal koncentration i serum (15-20 mg/l) påkrævet (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 målet til D-alanyl-D-lactat eller D-alanyl-D-serin som binder vancomycin dårligt. I nogle lande er der observeret en stigning i tilfældene af resistens, 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 ”intermediær” 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 velforstået. Der kræves adskillige genetiske elementer og mange mutationer.

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 V*iridans*gruppen. Kombinationen af vancomycin og 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 tests for synergisme nyttige.

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

Grænseværdier ved følsomhedstestning

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for Vancomycin og er anført her: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

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 ekspertrådgivning søges, når den lokale forekomst af resistens er sådan, at midlets nytte ved i det mindste nogle typer infektioner er tvivlsom. Denne information giver kun en omtrentlig vejledning om chancen for, om mikroorganismer er modtagelige for vancomycin.

|  |
| --- |
| ***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 resistent* 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 giver intravenøs infusion af flere 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 opnået efter en enkelt dosis.

Distribution

Vancomycin forekommer i forskellige kropsvæsker, herunder pleural-, pericardial-, synovial- og ascitesvæske.

En intravenøs dosis på 1 g hos voksne medfører plasmakoncentrationer på 15-30 µg/ml 1 time efter en infusion på 1-2 timer.

Vancomycin metaboliseres kun i ringe grad. Efter parenteral indgift udskilles vancomycin næsten fuldstændigt som mikrobiologisk aktivt stof (ca. 75-90 % inden for 24 timer) gennem glomerulær filtration via nyrerne. Udskillelse via galden er ubetydelig (mindre end 5 % af dosis).

Elimineringshalveringstiden i serum er ca. 4-6 timer hos voksne med normal nyrefunktion og 2,2-3 timer hos børn. Hos patienter med nyreinsufficiens kan eliminerings­halveringstiden i serum være signifikant forhøjet (op til 7,5 dage).

Den samlede systematiske og renale clearance af vancomycin kan være nedsat hos ældre på grund af det naturlige fald i glomerulær filtration.

Distributionsvolumen er 0,4-1 l/kg. Vancomycins binding til protein er i litteraturen rapporteret til 10-50 %. Faktorer, som påvirker vancomycins generelle aktivitet, omfatter dets vævsfordeling, inokulumstørrelse samt proteinbindende virkning.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af farmakologiske sikkerhedsstudier og studier af toksicitet ved gentagne doser.

Begrænsede data om mutagene virkninger viser negative resultater, langtidsstudier med dyr og det karcinogene potentiale er ikke tilgængelige.

I teratogenicitetsundersøgelser, hvor rotter og harer fik doser, som nogenlunde svarer til den dosis, der gives til mennesker på basis af kropsoverflade (mg/m2), sås der ingen direkte eller indirekte teratogen virkning.

Der er ikke udført dyreforsøg vedrørende brug i den perinatale/postnatale periode eller effekterne på fertiliteten.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen

**6.2 Uforligeligheder**

Vancomycin har en lav pH-værdi, som kan medføre kemisk eller fysisk ustabilitet ved opblanding med andre stoffer. Blanding med alkaliske opløsninger bør undgås. Hver parenteral opløsning bør derfor kontrolleres visuelt for bundfældning og misfarvning før brug.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler med undtagelse af dem, der nævnes i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Rekonstitueret koncentrat

Det rekonstituerede koncentrat skal fortyndes videre straks efter rekonstituering.

Opbevaringstid for det fortyndede produkt

Det fortyndede produkts kemiske og fysiske brugsstabilitet er blevet påvist i 8 timer ved temperaturer under 25 ºC og 14 dage ved 2-8 °C, når det opløses i natriumchlorid 0,9 % eller glucose 5 % og beskyttes mod lys.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er brugsopbevaringstider og forhold forud for anvendelse brugerens ansvar, og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2-8 ºC, medmindre rekonstitution og fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Rekonstitueret koncentrat og fortyndet produkt

Se pkt. 6.3 vedrørende opbevaringsbetingelser for det rekonstituerede koncentrat og det fortyndede produkt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

500 mg

Farveløst Type I, 10 ml hætteglas med chlorbutyl Type 1 silikonebelagt prop og en hvid aluminium/polypropylen flip-off kapsel.

Pakningsstørrelser: 1 og 10×1 hætteglas.

1000 mg

Farveløst Type I, 20 ml hætteglas med chlorbutyl Type 1 silikonebelagt prop og en blå aluminium/polypropylen flip-off kapsel.

Pakningsstørrelser: 1 og 10×1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Pulveret skal rekonstitueres, og det resulterende koncentrat skal derefter straks fortyndes yderligere før brug.

Tilberedning af det rekonstituerede koncentrat

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

Opløs indholdet af hvert 1000 mg hætteglas i 20 ml vand til injektionsvæsker.

En ml rekonstituerede opløsning indeholder 50 mg vancomycin.

pH-værdien af den rekonstituerede opløsning er 2,5-4,5.

*Udseende af rekonstitueret opløsning*

Klar, farveløs til lysegul opløsning uden fibre og synlige partikler.

Oplysninger om opbevaring af rekonstitueret lægemiddel kan findes i pkt. 6.3.

Tilberedning af den endelige fortyndede infusionsvæske

Rekonstitueret opløsning indeholdende 50 mg/ml vancomycin skal fortyndes yderligere afhængig af administrationsmetoden.

*Egnede fortyndingsvæsker er*

50 mg/ml (5%) glucoseopløsning

9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning

Intermitterende infusion

Rekonstitueret opløsning indeholdende 500 mg vancomycin (50 mg/ml) skal fortyndes yderligere med mindst 100 ml fortyndingsvæske.

Rekonstitueret opløsning indeholdende 1000 mg vancomycin (50 mg/ml) skal fortyndes yderligere med mindst 200 ml fortyndingsvæske.

Koncentration af vancomycin i infusionsvæsken må ikke overstige 5 mg/ml.

Til patienter, der har behov for væskerestriktion, kan en koncentration på op til 10 mg/ml anvendes. Brugen af disse høje koncentrationer øger risikoen for infusionsrelaterede hændelser.

Den ønskede dosis indgives langsomt i form af intravenøs infusion med en hastighed på højst 10 mg/min. i mindst 60 minutter.

Oplysninger om opbevaring af fortyndet lægemiddel findes i pkt. 6.3.

Før administration skal den rekonstituerede og fortyndede opløsning inspiceres visuelt for partikler og misfarvning. Der må kun anvendes klare og farveløse til lysegule opløsninger uden partikler.

Destruktion

Hætteglas er kun til engangsbrug. Ubrugt præparat skal bortskaffes.

Eventuelt ubrugt præparat eller affald bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale regler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratorio Reig Jofre S.A.

Gran Capitan 10

08970 Sant Joan Despi, Barcelona

Spanien

**Repræsentant**

Bioglan AB

Borrgatan 31

202 13 Malmø

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

500 mg: 53803

1000 mg: 53804

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. juli 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

5. september 2024