

 20. april 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Vancomycin "Strides", hårde kapsler**

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

 30219

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Vancomycin "Strides"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver kapsel indeholder 125 mg vancomycinhydrochlorid svarende til 125.000 IE vancomycin.

 Hver kapsel indeholder 250 mg vancomycinhydrochlorid svarende til 250.000 IE vancomycin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

125 mg kapsel: Grå/pink 17,8 ± 0,40 mm hård kapsel, der indeholder en hvid til råhvid, koaguleret væskeblanding som fast masse.

250 mg kapsel: Brun 21,4 ± 0,40 mm hård kapsel, der indeholder en hvid til råhvid, koaguleret væskeblanding som fast masse.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Vancomycin-kapsler er indiceret hos patienter fra 12 år og ældre til behandling af *Clostridium difficile*-infektion (CDI) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

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

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne og unge i alderen 12 år til 18 år*

Den anbefalede vancomycindosis for den første episode af ikke-alvorlig CDI er 125 mg hver 6. time i 10 dage. Denne dosis kan øges til 500 mg hver 6. time i 10 dage i tilfælde af alvorlig eller kompliceret sygdom. Den maksimale daglige dosis må ikke overstige 2 g.

Hos patienter med flere tilbagefald kan man overveje at behandle den nuværende episode af CDI med vancomycin 125 mg fire gange dagligt i 10 dage efterfulgt af enten nedsat dosis, dvs. gradvis nedsættelse til 125 mg dagligt eller et pulsregime, dvs.125-500 mg/dag hver 2.-3. dag i mindst 3 uger.

Behandlingsvarighed med vancomycin må muligvis skræddersys til de enkelte patienters kliniske forløb. Nå det er muligt, skal antibakterielle stoffer, der formodes at have forårsaget CDI, seponeres. Passende væske- og elektrolyterstatning bør iværksættes.

Serumkoncentrationerne af vancomycin efter oral administration til patienter med inflammatoriske tarmlidelser bør monitoreres (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

På grund af den meget lave systemiske absorption er dosisjustering ikke sandsynlig, medmindre der kan forekomme betydelig oral absorption i tilfælde af inflammatoriske tarmsygdomme eller *Clostridium difficile*-induceret pseudomembranøs colitis (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Vancomycin-kapsler er ikke egnede til behandling af børn under 12 år eller for unge, der ikke er i stand til at sluge dem. Hos patienter under 12 år skal en formulering, der er egnet til alderen, anvendes.

Administration

Til oral anvendelse.

Kapslen må ikke åbnes og bør indtages med rigeligt vand.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 4.4.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Kun til oral anvendelse

Dette præparat er kun til oral anvendelse og absorberes ikke systemisk. Oralt administrerede Vancomycin-kapsler er ikke effektive ved andre typer infektioner.

Risiko for systemisk absorption

Absorption kan forøges hos patienter med inflammatoriske sygdomme i tarmslimhinden eller *Clostridium difficile*-induceret pseudomembranøs colitis. Disse patienter kan være i fare for udvikling af bivirkninger, især ved samtidig nedsat nyrefunktion. Jo større nedsat nyrefunktion, jo større er risikoen for at udvikle bivirkningerne forbundet med parenteral administration af vancomycin. Vancomycinkoncentrationerne i serum hos patienter med inflammatoriske sygdomme i tarmslimhinden skal monitoreres.

Nefrotoksicitet

Nyrefunktionen skal monitoreres løbende ved behandling af patienter med underliggende nyresvigt eller patienter, der får samtidig behandling med et aminoglykosid eller andre nefrotoksiske lægemidler.

Ototoksicitet

Løbende tests af auditiv funktion kan være nyttige for at minimere risikoen for ototoksicitet hos patienter med et underliggende høretab, eller som får samtidig behandling med et ototoksisk middel så som et aminoglykosid.

Interaktioner med antipropulsiva og protonpumpehæmmere

Antipropulsiva bør undgås, og anvendelse af protonpumpehæmmere bør tages op til fornyet overvejelse.

Udvikling af lægemiddelresistente bakterier

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

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.

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

Der er ikke indberettet interaktioner med oralt administreret vancomycin. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion og svær colitis kan der forekomme systemisk absorption, hvilket resulterer i risiko for interaktion, der normalt kun ses efter parenteral administration. For eksempel kan parenteral administration af vancomycin og anæstetika forårsage erytem og anafylaktiske reaktioner.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af vancomycin under graviditet. Sikker anvendelse af vancomycin under graviditet er ikke fastlagt. Dyreforsøg af reproduktionsevnen ved doser, der svarer til den kliniske dosis på grundlag af legemsoverfladeareal (mg/m3), indikeret ingen direkte eller indirekte virkninger på fosterudvikling, foster eller drægtighed.

Vancomycin bør kun administreres til gravide kvinder efter nøje vurdering af fordele og risici.

Amning

Vancomycin udskilles i modermælk og bør derfor kun anvendes under amning, hvis behandling med andre antibiotika er slået fejl. Det anbefales at ophøre med amning under behandling med vancomycin.

Fertilitet

Der er ikke udført studier af fertilitetsevnen.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

I sjældne tilfælde kan vancomycin forårsage vertigo og svimmelhed. Patienter frarådes at frarådes at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis ovenstående symptomer bemærkes.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Absorptionen af vancomycin fra mave-tarm-kanalen er ubetydelig. Ved alvorlig betændelse i tarmslimhinden, især i kombination med nyreinsufficiens, kan der dog opstå bivirkninger, som forekommer ved parenteral administration. Derfor er nedenstående bivirkninger og frekvenser relateret til parenteral vancomycin-administration inkluderet.

Når vancomycin administreres parenteralt, er de mest almindelige bivirkninger flebitis, pseudoallergiske reaktioner og rødmen på overkroppen ("red man syndrome") i forbindelse med for hurtig intravenøs infusion af vancomycin.

Tabel over bivirkninger

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Bivirkningerne angivet nedenfor er defineret ved hjælp af følgende MedDRA.konvention og systemorganklasse:

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).

|  |
| --- |
| **Systemorganklasse** |
| **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| **Blod og lymfesystem** |
| Sjælden | Reversibel neutropeni1, agranulocytose, eosinofili, trombocytopeni, pancytopeni. |
| **Immunsystemet** |
| Sjælden | Overfølsomhedsreaktioner, anafylaktiske reaktioner2 |
| **Øre og labyrint** |
| Ikke almindelig | Forbigående eller permanent høretab4 |
| Sjælden | Vertigo, svimmelhed, tinnitus3 |
| **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 ("red man syndrome"), eksantem og mucosal inflammation af slimhinder, pruritus, urticaria. |
| Meget sjælden | Eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lineær IgA bulløs dermatose. |
| Ikke kendt | Eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), AGEP (akut generaliseret eksantematøs pustulose). |
| **Nyrer og urinveje** |
| Almindelig | Nyreinsufficiens, primært manifesteret af forhøjet serumkreatinin og serumurinstof. |
| Sjælden | Interstitiel nefritis, akut nyresvigt. |
| Ikke kendt | Akut tubulær nekrose |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Almindelig | Phlebitis, rødme af overkroppen og ansigt. |
| Sjælden | Lægemiddelinduceret feber, kulderystelser, smerter og muskelspasmer i brystet og rygmusklerne |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

1. Reversibel neutropeni, der normalt starter en uge eller mere efter påbegyndelse af intravenøs behandling eller efter en samlet dosis på mere end 25 g.
2. Intravenøs vancomycin bør infunderes langsomt. Under eller kort tid efter hurtig infusion kan anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, herunder hvæsen, forekomme. Reaktionerne formindskes, når administrationen stoppes, generelt efter 20 minutter til 2 timer. Nekrose kan forekomme efter intramuskulær injektion.
3. Tinnitus, muligvis forud for døvhed, bør betragtes som en indikation for at afbryde behandlingen.
4. Ototoksicitet er primært blevet rapporteret hos patienter, der fik høje doser, eller ved samtidig behandling med andre ototoksiske lægemidler som aminoglykosid, eller hos patienter der havde en eksisterende reduktion i nyrefunktion eller hørelse.

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).

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen er generelt den samme for børn og voksne patienter. Der er beskrevet nefrotoksicitet hos børn, særligt i forbindelse med andre nefrotoksiske midler, f.eks. 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Behandling af overdosering

Det tilrådes at give understøttende behandling og opretholde glomerulær filtration. Vancomycin elimineres i ringe grad ved dialyse. Hæmofiltration og hæmoperfusion med Amberlite resin XAD-4 er rapporteret at have en begrænset gavnlig virkning.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: A 07 AA 09. Diarémidler, intestinale antiinflammatoriske midler/anti­infektionsmidler, antibiotika,

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Vancomycin er et tricyklisk glykopeptidantibiotikum, der hæmmer syntesen af cellevæggen i følsomme bakterier ved binding med høj affinitet til D-alanyl-D-alanin-terminalen af cellevæggens prækursorer. Lægemidlet er baktericidt for delende mikroorganismer. Derudover påvirker det permeabiliteten af bakteriecellemembranen og RNA-syntesen.

Resistensmekanisme

Erhvervet resistens over for glykopeptider er mest almindelig hos 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, der binder vancomycin dårligt. I nogle lande observeres stigende tilfælde af resistens, især i enterokokker; multi-resistente stammer af Enterococcus faecium er særligt alarmerende.

Van-gener er sjældent blevet fundet i *Staphylococcus aureus*, hvor ændringer i cellevægsstruktur resulterer i "intermediær" følsomhed, som almindeligvis er heterogen. Der er også rapporteret om methicillinresistente *Staphylococcus*-stammer (MRSA) med nedsat følsomhed for vancomycin. Den reducerede følsomhed eller resistens over for vancomycin i *Sstaphylococcus* 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 glykopeptidantibiotika, såsom teicoplanin, forekommer. Sekundær udvikling af resistens under behandling er sjælden.

Resistensbestemmelsesbreakpoints

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere geografisk og med tiden for udvalgte arter, og lokal information om resistens er ønskelig, især ved behandling af alvorlige infektioner. Efter behov skal der søges ekspertrådgivning, når den lokale forekomst af resistens er sådan, at anvendelsen af midlet i mindst nogle typer infektioner er tvivlsom. Her gives kun skønsmæssig vejledning om muligheden for, at mikroorganismerne er følsomme for vancomycin.

MIC-breakpoints fastsat af Den Europæiske Komité for Antimikrobiel Følsomhedstestning (EUCAST) er som følger:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Clostridium difficile1* | Følsom | Resistent |
| ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l |

1 breakpoints baseret på epidemiologiske cut-off-værdier (ECOFF), som adskiller vildtypeisolater fra dem med nedsat følsomhed.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Vancomycin absorberes normalt ikke i blodet efter oral administration. Imidlertid kan absorption forøges hos patienter med inflammatoriske sygdomme i tarmslimhinden eller *Clostridium difficile*-induceret pseudomembranøs colitis. Dette kan føre til akkumulering af vancomycin hos patienter med samtidig nedsat nyrefunktion.

Elimination

En oral dosis udskilles næsten udelukkende i fæces. I løbet af 7 doser på 250 mg hver 8. time oversteg de fækale koncentrationer af vancomycin hos frivillige 100 mg/kg i de fleste prøver. Der blev ikke påvist nogen blodkoncentrationer, og uringenindvindingen oversteg ikke 0,76 %.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Ikke-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker baseret på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser.

Begrænsede data om mutagene virkninger viser negative resultater; der foreligger ikke data fra langvarige dyreforsøg af karcinogent potentiale. I teratogenicitetsundersøgelser, hvor rotter og kaniner fik doser, der ca. svarer til den humane mennesker baseret på legemsoverflade (mg/m2), blev der ikke observeret direkte eller indirekte teratogene virkninger.

Der er ikke udført dyreforsøg i den perinatale/postnatale periode eller forsøg vedrørende fertiliteten.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold:

Macrogol

Kapselover- og underdel:

Gelatine

Farvestoffer:

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, rød (E172)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, sort (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

AL-PVC/PE/Aclar blisterpakninger med 4, 12, 20, 28 eller 30 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Strides Pharma (Cyprus) Limited

Julia house, 1st floor

Themistokli Dervi, 3

1066 Nicosia

Cypern

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

125 mg: 57499

250 mg: 57500

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. september 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

20. april 2021