

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vancomycin Bioglan 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Vancomycin Bioglan 1000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

500 mg

En injektionsflaska innehåller 500 mg vankomycinhydroklorid motsvarande 500 000 IE vankomycin. Efter beredning med 10 ml vatten för injektionsvätskor innehåller det rekonstituerade koncentratet till infusionsvätska, lösning 50 mg/ml vankomycinhydroklorid.

1 000 mg

En injektionsflaska innehåller 1000 mg vankomycinhydroklorid motsvarande 1000 000 IE vankomycin. Efter beredning med 20 ml vatten för injektionsvätskor innehåller det rekonstituerade koncentratet till infusionsvätska, lösning 50 mg/ml vankomycinhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Vitt till nästan vitt pulver.
Efter rekonstituering är lösningens pH-värde mellan 2,5 och 4,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Intravenös administrering

Vankomycin är indicerat i alla åldersgrupper för behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1):

- komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner (cSSTI)
- skelett- och ledinfektioner
- samhällsförvärd pneumoni (CAP)
- sjukhusförvärd pneumoni (HAP), inklusive ventilatorassocierad pneumoni (VAP)
- infektiös endokardit

Hänsyn bör tas till officiella vägledning om lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Om så är lämpligt ska vankomycin administreras i kombination med andra antibakteriella läkemedel.

Intravenös administrering

Initialdosen ska baseras på den totala kroppsvikten. Efterföljande dosjusteringar ska baseras på serumkoncentrationen för att uppnå den terapeutiska målkoncentrationen. Njurfunktionen måste beaktas vid efterföljande doser och administreringsintervall.

Patienter från 12 år och äldre

Den rekommenderade dosen är 15 till 20 mg/kg kroppsvikt var 8:e till 12:e timme (får inte överstiga 2 g per dos).

Till allvarligt sjuka patienter kan en laddningsdos på 25–30 mg/kg kroppsvikt ges för att snabbt uppnå avsedd dalkoncentration av vankomycin i serum.

Spädbarn och barn i åldrarna från en månad till yngre än 12 år

Den rekommenderade dosen är 10 till 15 mg/kg kroppsvikt var 6:e timme (se avsnitt 4.4).

Fullgångna nyfödda (från födsel till 27 dagars ålder) och prematura nyfödda (från födsel till förväntat förlossningsdatum plus 27 dagar)

För att fastställa doseringsregimen för nyfödda ska läkare med erfarenhet av behandling av nyfödda rådfrågas. Ett möjligt sätt att dosera vankomycin till nyfödda anges i följande tabell: (se avsnitt 4.4)

PMA (veckor)	Dos (mg/kg)	Administreringsintervall (h)
< 29	15	24
29–35	15	12
> 35	15	8

PMA: postmenstruell ålder [(tiden som har förflutit mellan den sista menstruationens första dag och födseln (gestationsåldern) plus tiden som har förflutit efter födseln (den postnatale åldern)].

Behandlingslängd

Föreslagen behandlingslängd visas i tabellen nedan. Under alla omständigheter ska behandlingslängden anpassas till infektionens typ och svårighetsgrad och till det individuella kliniska svaret.

Indikation	Behandlingslängd
Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner - Icke-nekrotiserande - Nektrotiserande	7 till 14 dagar 4 till 6 veckor*
Skelett- och ledinfektioner	4 till 6 veckor**
Samhällsförvärvad pneumoni	7 till 14 dagar
Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni	7 till 14 dagar
Infektiös endokardit	4 till 6 veckor***

*Fortsatt tills ytterligare debridering inte är nödvändig, patienten har förbättrats kliniskt och patienten har varit afebril i 48 till 72 timmar.

**Längre kurer av oral suppressionsbehandling med lämpliga antibiotika ska övervägas vid ledprotesinfektioner.

***Längden på och behovet av kombinationsbehandling baseras på klafftyp och organism.

Särskilda populationer

Äldre:

Lägre underhållsdoser kan behövas på grund av åldersrelaterad nedsättning av njurfunktionen.

Nedsatt njurfunktion

Hos vuxna och pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion ska man överväga en initial startdos följt av mätning av vankomycindalvärdet i serum, snarare än en schemalagd doseringsregim, särskilt hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion och patienter som genomgår njurersättningssterapi. Detta med anledning av de många olika faktorer som kan påverka sådana patienters vankomycinnivå.

Hos patienter med mild eller måttlig njursvikt får startdosen inte minskas. För patienter med grav njursvikt är det bättre att förlänga administreringsintervallet än att administrera lägre dagliga doser.

Lämpligt övervägande ska göras vid samtidig administrering av läkemedel som kan minska

vankomycinclearance och/eller potentiera dess biverkningar (se avsnitt 4.4).

Vankomycin dialyseras dåligt genom intermittent hemodialys. Användning av högflödesmembran och kontinuerlig njurersättningsterapi (CRRT) ökar emellertid vankomycinclearance och kräver i allmänhet ersättningsdosering (vanligtvis efter hemodialyssessionen vid intermittent hemodialys).

Vuxna

Dosjusteringar för vuxna patienter kan baseras på den uppskattade glomerulära filtrationshastigheten (eGFR) med följande formel:

Män: $[\text{vikt (kg)} \times [140 - \text{ålder (år)}]] / [72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}]$

Kvinnor: $0,85 \times \text{värdet som beräknas med ovanstående formel.}$

Den vanliga startdosen för vuxna patienter är 15 till 20 mg/kg, som kan administreras var 24:e timme till patienter med kreatininclearance mellan 20 och 49 ml/min. För patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 20 ml/min) och patienter som får njurersättningsterapi beror lämpligheten för efterföljande dosers tidpunkt och mängd till stor del på njurersättningsterapins modalitet och ska baseras på vankomycindalvärdet i serum och på den kvarvarande njurfunktionen (se avsnitt 4.4).

Beroende på den kliniska situationen kan man överväga att vänta med nästa dos i avvaktan på resultatet av koncentrationsbestämningen.

Den initiala laddningsdosen (25 till 30 mg/kg) ska inte minskas för kritiskt sjuka patienter med njurinsufficiens.

Pediatrik population

Dosjusteringar för pediatrika patienter från 1 år och äldre kan baseras på den uppskattade glomerulära filtrationshastigheten (eGFR) med den reviderade Schwartz-formeln:

$\text{eGFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (\text{längd i cm} \times 0,413) / \text{serumkreatinin (mg/dl)}$

$\text{eGFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (\text{längd i cm} \times 36,2) / \text{serumkreatinin (}\mu\text{mol/l)}$

För nyfödda och spädbarn under 1 år ska expertråd sökas eftersom den reviderade Schwartz-formeln inte är tillämplig på dem.

Vägledande doseringsrekommendationer för den pediatrika populationen visas i tabellen nedan, som följer samma principer som för vuxna patienter.

GFR (ml/min/1,73 m²)	Intravenös dos	Frekvens
50–30	15 mg/kg	Var 12:e timme
29–10	15 mg/kg	Var 24:e timme
< 10	10–15 mg/kg	Upprepa dos baserat på koncentrationen*
Intermittent hemodialys		
Peritonealdialys		
Kontinuerlig njurersättningsterapi	15 mg/kg	Upprepa dos baserat på koncentrationen*

*Lämpligheten för efterföljande dosers tidpunkt och mängd beror till stor del på njurersättningsterapins modalitet och ska baseras på vankomycindalvärdet i serum som erhålls före doseringen och på den kvarvarande njurfunktionen. Beroende på den kliniska situationen kan man överväga att vänta med nästa dos i avvaktan på resultatet av koncentrationsbestämningen.

Nedsatt leverfunktion:

Ingen dosjustering behövs för patienter med leverinsufficiens.

Graviditet

Avsevärt ökade doser kan krävas för att uppnå terapeutiska serumkoncentrationer hos gravida kvinnor (se avsnitt 4.6).

Obesa patienter:

Till obesa patienter ska initialdosen anpassas individuellt till den totala kroppsvikten, precis som till icke-obesa patienter.

Monitorering av vankomycinkoncentration i serum

Frekvensen av terapeutisk läkemedelsmonitorering måste individualiseras baserat på den kliniska situationen och svaret på behandlingen, från daglig provtagning som kan krävas för vissa hemodynamiskt instabila patienter till provtagning minst en gång i veckan för stabila patienter som uppvisar behandlingssvar. För patienter med normal njurfunktion ska serumkoncentrationen av vankomycin monitoreras på den andra behandlingsdagen omedelbart före nästa dos.

För patienter som får intermittent hemodialys ska vankomycinnivån normalt kontrolleras innan hemodialyssessionen påbörjas.

Efter oral administrering ska serumkoncentrationen av vankomycin hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom monitoreras (se avsnitt 4.4).

Den terapeutiska vankomycindalnivån (minimivärdet) i blod ska normalt vara 10–20 mg/l, beroende på infektionsstället och patogenens känslighet. Ett dalvärde på 15–20 mg/l rekommenderas vanligtvis av kliniska laboratorier för att bättre täcka in patogener klassificerade som känsliga med MIC $\geq$ 1 mg/l (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Modellbaserade metoder kan vara användbara för att förutsäga individuella dosbehov för att nå en adekvat AUC. Den modellbaserade metoden kan användas både för att beräkna den individuella startdosen och för dosjusteringar baserat på resultatet av den terapeutiska läkemedelsmonitoreringen (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Intravenös administrering

Intravenöst vankomycin administreras vanligtvis som en intermittent infusion och doseringsrekommendationerna i detta avsnitt gäller detta administrationssätt.

Vankomycin ska endast administreras som en långsam intravenös infusion under minst en timme eller med en högsta hastighet på 10 mg/min (välj det som tar längst tid) och som är tillräckligt spädd (minst 100 ml per 500 mg eller minst 200 ml per 1 000 mg) (se avsnitt 4.4).

Patienter vars vätskeintag måste begränsas kan få en lösning på 500 mg/50 ml eller 1 000 mg/100 ml. Risken för infusionsrelaterade biverkningar kan dock öka med sådana högre koncentrationer.

Information om beredningen av lösningen finns i avsnitt 6.6.

Kontinuerlig vankomycininfusion kan övervägas, t.ex. hos patienter med instabilt vankomycinclearance.

Information om beredningen av lösningen finns i avsnitt 6.6, Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4).

Vankomycin ska inte administreras intramuskulärt på grund av risken för nekros på

administreringsstället.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner är möjliga (se avsnitt 4.3 och 4.8). Vid överkänslighetsreaktioner måste behandlingen med vankomycin omedelbart sättas ut och adekvata akutåtgärder inledas.

För patienter som får vankomycin under en längre period eller samtidigt med andra läkemedel som kan orsaka neutropeni eller agranulocytos ska leukocyttantalet monitoreras med regelbundna intervall. Alla patienter som får vankomycin ska genomgå regelbundna hematologiska kontroller, urinanalys och lever- och njurfunktionsprover.

Vankomycin ska användas med försiktighet till patienter med allergiska reaktioner mot teikoplanin eftersom korsöverkänslighet, inklusive fatal anafylaktisk chock, kan förekomma.

Spektrum av antibakteriell aktivitet

Vankomycin har ett spektrum av antibakteriell aktivitet som är begränsat till grampositiva organismer. Det är inte lämpligt att använda som enda läkemedel för att behandla vissa typer av infektioner, såvida inte patogenen redan är dokumenterad och känd för att vara känslig eller det finns en stark misstanke om att den eller de mest sannolika patogenerna skulle vara lämpliga att behandla med vankomycin.

För rationell användning av vankomycin ska hänsyn tas till det bakteriella aktivitetsspektrumet, säkerhetsprofilen och lämpligheten av antibakteriell standardbehandling för att behandla den enskilda patienten.

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Fall av Kounis syndrom har rapporterats hos patienter som behandlas med vankomycin. Kounis syndrom har definierats som kardiovaskulära symtom som är en följd av en allergisk reaktion eller en överkänslighetsreaktion associerad med sammandragning av kranskärlen och som potentiellt kan leda till hjärtinfarkt.

Ototoxicitet

Ototoxicitet, som kan vara övergående eller permanent (se avsnitt 4.8), har rapporterats hos döva patienter som har fått för höga intravenösa doser eller som får samtidig behandling med en annan ototoxisk aktiv substans såsom en aminoglykosid. Behandling med vankomycin ska även undvikas av patienter med hörselnedsättning. Dövhet kan föregås av tinnitus.

Erfarenhet av andra antibiotika tyder på att dövheten kan vara progressiv även om behandlingen sätts ut. För att minska risken för ototoxicitet ska blodnivån kontrolleras regelbundet, och det rekommenderas att hörselfunktionen testas regelbundet.

Äldre är särskilt känsliga för hörselskador. Monitorering av vestibulär och auditiv funktion ska utföras hos äldre under och efter behandlingen. Samtidig eller sekventiell användning av andra ototoxiska substanser ska undvikas.

Infusionsrelaterade reaktioner

Snabb bolusadministrering (dvs. under flera minuter) kan vara förknippad med kraftig hypotoni (inklusive chock och, i sällsynta fall, hjärtstopp), histaminliknande reaktioner och makulopapulösa eller erytematösa utslag (vankomycininfusionsreaktion). Vankomycin ska infunderas långsamt i en spädd lösning (2,5 till 5,0 mg/ml) med en hastighet som inte överstiger 10 mg/min, och under en period på minst 60 minuter för att undvika reaktioner som är förknippade med snabb infusion. Om infusionen stoppas upphör normalt sådana reaktioner snabbt.

Frekvensen av infusionsrelaterade reaktioner (hypotoni, rodnad, erytem, urtikaria och klåda) ökar vid samtidig administrering av anestetika (se avsnitt 4.5). Detta kan mildras genom att vankomycin

administreras genom infusion under minst 60 minuter, före induktionen av anestesi.

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)

Allvarliga kutana biverkningar, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) samt akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), som kan vara livshotande eller ha dödlig utgång, har rapporterats i samband med vankomycinbehandling (se avsnitt 4.8). Majoriteten av dessa reaktioner inträffade inom några dagar och upp till åtta veckor efter påbörjad behandling med vankomycin.

Vid tidpunkten för förskrivning ska patienterna informeras om tecknen och symtomen, och övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på sådana reaktioner uppträder ska vankomycin sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas. Om patienten har fått en allvarlig kutan biverkning vid användning av vankomycin, får vankomycin aldrig sättas in hos patienten igen.

Reaktioner relaterade till administreringsstället

Smärta och tromboflebit kan uppstå hos många patienter som får vankomycin intravenöst. Dessa biverkningar är ibland svåra. Frekvensen och svårighetsgraden av tromboflebit kan minimeras genom att administrera läkemedlet långsamt som en spädd lösning (se avsnitt 4.2) och genom att regelbundet byta injektionsställe.

Vankomycins effekt och säkerhet har inte fastställts för intratekal, intralumbar eller intraventrikulär administrering.

Nefrotoxicitet

Vankomycin ska användas med försiktighet till patienter med njurinsufficiens, inklusive anuri, eftersom risken för toxiska effekter är mycket högre vid långvarigt hög blodkoncentration. Risken för toxicitet ökar med hög blodkoncentration och långvarig behandling.

Regelbunden monitorering av vankomycinkoncentrationen i blod är indicerad vid högdosbehandling och långvarig behandling, särskilt för patienter med nedsatt njurfunktion eller nedsatt hörsel, samt vid samtidig behandling med nefrotoxiska respektive ototoxiska läkemedel (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Pediatrik population

De nuvarande rekommendationerna avseende intravenös dosering för den pediatrika populationen, i synnerhet för barn under 12 år, kan leda till en subterapeutisk vankomycinnivå i ett stort antal barn. Säkerheten vid höjd vankomycindosering har emellertid inte utvärderats ordentligt, och högre doser än 60 mg/kg/dag kan i allmänhet inte rekommenderas.

Vankomycin ska användas med särskild försiktighet till prematura nyfödda och unga spädbarn med anledning av deras ofullständigt utvecklade njurfunktion och risken för ökad vankomycinkoncentration i serum. Vankomycinkoncentrationen i blodet ska därför monitoreras noggrant hos dessa barn. Samtidig administrering av vankomycin och anestetika har förknippats med erytem och histaminliknande rodnad hos barn. På liknande sätt är samtidig användning med nefrotoxiska medel, som aminoglykosidantibiotika, NSAID (t.ex. ibuprofen för stängning av öppetstående ductus arteriosus) eller amfotericin B, förknippad med en ökad risk för nefrotoxicitet (se avsnitt 4.5). Därför är frekventare monitorering av vankomycinkoncentrationen i serum och njurfunktionen indicerad.

Användning hos äldre

Den glomerulära filtrationens naturliga minskning med stigande ålder kan leda till förhöjd vankomycinkoncentration i serum om dosen inte justeras (se avsnitt 4.2).

Läkemedelsinteraktioner med anestetika

Anestesiinducerad myokarddepression kan förstärkas av vankomycin. Under anestesi måste dosen vara väl spädd och administreras långsamt med noggrann hjärtövervakning. Positionsändringar bör skjutas upp tills infusionen är klar för att möjliggöra postural justering (se avsnitt 4.5).

Pseudomembranös enterokolit

Vid svår ihållande diarré måste pseudomembranös enterokolit, som kan vara livshotande, övervägas (se avsnitt 4.8). Läkemedel mot diarré får inte ges.

Superinfektion

Långvarig användning av vankomycin kan leda till överväxt av icke-känsliga organismer. Noggrann monitorering av patienten är nödvändig. Om superinfektion uppstår under behandlingen ska lämpliga åtgärder vidtas.

Ögonsjukdomar

Vankomycin är inte godkänt för intrakameral eller intravitreal användning, vilket inkluderar endoftalmitprofylax.

Hemorragisk ocklusiv retinal vaskulit, inklusive permanent synförlust, har observerats i enskilda fall efter intrakameral eller intravitreal användning av vankomycin under eller efter kataraktkirurgi.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Anestetika

Samtidig administrering av vankomycin och anestetika har förknippats med erytem, histaminliknande rodnad och anafylaktoida reaktioner (se avsnitt 4.4).

Infusionsrelaterade händelser kan minimeras genom administrering av vankomycin som en infusion under 60 minuter före induktion av anestetika.

Andra potentiellt nefrotoxiska eller ototoxiska läkemedel

Samtidig eller sekventiell administrering av vankomycin med andra potentiellt neurotoxiska eller/och nefrotoxiska aktiva substanser, särskilt gentamycin, amfotericin B, streptomycin, neomycin, kanamycin, amikacin, tobramycin, viomycin, bacitracin, polymyxin B, kolistin, piperacillin/tazobaktam och cisplatin, kan förstärka vankomycins nefrotoxicitet och/eller ototoxicitet och kräver följaktligen noggrann monitorering av patienten (se avsnitt 4.4).

Muskelavslappnande läkemedel

Om vankomycin administreras under eller direkt efter operationen kan effekten (den neuromuskulära blockaden) av muskelavslappnande läkemedel (t.ex. succinylkolin) som används samtidigt förstärkas och förlängas.

Orala antikoagulantia

Samtidig administrering av vankomycin och warfarin kan öka effekten av dessa antikoagulantia. Ett flertal fall av ökad aktivitet av orala antikoagulantia har rapporterats hos patienter som får antibiotika. Patientens smittsamma eller inflammatoriska bakgrund, ålder och allmäntillstånd verkar vara riskfaktorer. Under dessa omständigheter verkar det vara svårt att skilja mellan den infektiösa patologin och dess behandling vid uppkomsten av INR-obalans. Det rekommenderas att INR övervakas ofta under och snabbt efter samtidig administrering av vankomycin och orala antikoagulantia.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tillräcklig säkerhetserfarenhet från användning av vankomycin under graviditet hos människa saknas. Reproduktionstoxikologiska djurstudier tyder inte på några effekter på utvecklingen av embryot, fostret eller gestationsperioden (se avsnitt 5.3).

Vankomycin penetrerar dock placentan och en potentiell risk för embryonal och neonatal ototoxicitet och nefrotoxicitet kan inte uteslutas. Därför ska vankomycin endast ges under graviditet om det är absolut nödvändigt och efter en noggrann utvärdering av risk och nytta.

Amning

Vankomycin utsöndras i bröstmjolk och absorberas dåligt oralt, så systemiska biverkningar hos ammade spädbarn förväntas inte. Vankomycin ska ges med försiktighet till ammande mödrar på grund av en potentiell förändring av den gastrointestinala floran och diarré, och spädbarnet ska observeras med avseende på möjlig diarré.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vankomycin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är flebit, pseudoallergiska reaktioner och rodnad på överkroppen ("vankomycininfusionsreaktion") i samband med alltför snabb intravenös infusion av vankomycin.

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), har rapporterats i samband med vankomycinbehandling (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna anges inom varje frekvensgrupp i fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningarna nedan definieras med hjälp av följande MedDRA-databas om klassificering av organsystem:

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	
Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet:	
Sällsynta	Reversibel neutropeni ¹ , agranulocytos, eosinofili, trombocytopeni, pancytopeni.
Ingen känd frekvens	Hemolytisk anemi
Immunsystemet:	
Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska reaktioner ²
Öron och balansorgan:	
Mindre vanliga	Övergående eller permanent hörselnedsättning ⁴
Sällsynta	Vertigo, tinnitus ³ , yrsel
Hjärtat:	
Mycket sällsynta	Hjärtstopp
Ingen känd frekvens	Kounis syndrom
Blodkärl:	
Vanliga	Sänkning av blodtrycket
Sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:	
Vanliga	Dyspné, stridor
Magtarmkanalen:	
Sällsynta	Illamående
Mycket sällsynta	Pseudomembranös enterokolit
Ingen känd frekvens	Kräkningar, diarré
Hud och subkutan vävnad:	
Vanliga	Rodnad på överkroppen ("vankomycininfusionsreaktion"), exantem och slemhinneinflammation, klåda, urtikaria

Mycket sällsynta	Exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), linjär IgA bullös dermatos
Ingen känd frekvens	Eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Njurar och urinvägar:	
Vanliga	Njurinsufficiens som främst manifesteras av ökat serumkreatinin och serumurea
Sällsynta	Interstitiell nefrit, akut njursvikt
Ingen känd frekvens	Akut tubulär nekros
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	
Vanliga	Flebit, rodnad på överkroppen och i ansiktet
Sällsynta	Läkemedelsfeber, frossa, smärta och muskelspasmer i bröst- och ryggmusklerna
Lever och gallvägar	
Vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reversibel neutropeni börjar vanligtvis en vecka eller längre efter påbörjad intravenös behandling eller efter en total dos på mer än 25 g.

Under eller kort efter snabb infusion kan anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, inklusive väsande andning, förekomma. Reaktionerna avtar när administreringen avbryts, vanligtvis mellan 20 minuter och 2 timmar. Vankomycin ska infunderas långsamt (se avsnitt 4.2 och 4.4). Nekros kan uppstå efter intramuskulär injektion.

Tinnitus, som möjligen föregår uppkomsten av dövhet, ska ses som en indikation för att sätta ut behandlingen.

Ototoxicitet har primärt rapporterats hos patienter som har fått höga doser, hos patienter som samtidigt har behandlats med andra ototoxiska läkemedel, t.ex. en aminoglykosid, eller hos patienter med redan befintlig försämring av njurfunktionen eller hörseln.

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen är i allmänhet enhetlig bland barn och vuxna patienter. Nefrotoxicitet har beskrivits hos barn, vanligtvis i samband med andra nefrotoxiska läkemedel, som aminoglykosider.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Toxicitet på grund av överdosering har rapporterats. 500 mg intravenöst till ett 2 år gammalt barn resulterade i dödlig intoxication.

Administrering av totalt 56 g under 10 dagar till en vuxen resulterade i njurinsufficiens. Vid vissa högrisktillstånd (t.ex. gravt nedsatt njurfunktion) kan hög serumnivå och oto- och nefrotoxiska effekter förekomma.

Åtgärder vid överdosering

- Ingen specifik antidot är känd.
- Det krävs symtomatisk behandling medan njurfunktionen upprätthålls.

Vankomycin avlägsnas dåligt från blodet genom hemodialys och peritonealdialys. Hemofiltrering eller hemoperfusion med polysulfonhartser har använts för att minska vankomycinkoncentrationen i serum.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antibakteriella medel, antibakteriella glykopeptider, ATC-kod: J01XA01.

Verkningsmekanism

Vankomycin är ett glykopeptidantibiotikum som hämmar syntesen av känsliga bakteriers cellvägg genom att med hög affinitet binda till D-alanyl-D-alaninterminus på cellväggens prekursorer. Läkemedlet har långsam baktericid effekt för prolifererande mikroorganismer. Dessutom försämrar det bakteriecellmembranets permeabilitet och RNA-syntesen.

Farmakokinetiskt /farmakodynamiskt förhållande

Vankomycin uppvisar koncentrationsoberoende aktivitet med arean under koncentrationskurvan (AUC) dividerat med den minsta hämmande koncentration (MIC) för målorganismen som den primära prediktiva parametern för effekt. Baserat på *in vitro*-data, djurdata och begränsade humandata har ett AUC/MIC-förhållande på 400 fastställts som ett PK/PD-mål för att uppnå klinisk effekt med vankomycin. För att uppnå detta mål när MIC är $\geq 1,0$ mg/l krävs dosering i det övre intervallet och höga dalkoncentrationer i serum (15–20 mg/l) (se avsnitt 4.2).

Resistensmekanism(er)

Förvärvad resistens mot glykopeptider är vanligast hos enterokocker och baseras på förvärv av olika van-genkomplex som modifierar D-alanyl-D-alaninmålet till D-alanyl-D-laktat eller D-alanyl-D-serin som binder vankomycin dåligt. I vissa länder observeras allt fler fall av resistens, särskilt hos enterokocker. Multiresistenta stammar av *Enterococcus faecium* är särskilt alarmerande.

Van-gener har i sällsynta fall hittats i *Staphylococcus aureus*, där förändringar i cellväggsstrukturen resulterar i "intermediär" känslighet, som oftast är heterogen. Även meticillinresistenta stafylokockstammar (MRSA) med minskad känslighet för vankomycin har rapporterats. Stafylokockers minskade känslighet eller resistens mot vankomycin är inte väl utredd. Flera genetiska element och multipla mutationer krävs.

Det finns ingen korsresistens mellan vankomycin och andra klasser av antibiotika. Korsresistens med andra glykopeptidantibiotika, som teikoplanin, förekommer. Sekundär utveckling av resistens under behandling är sällsynt.

Synergi

Kombinationen av vankomycin och ett aminoglykosidantibiotikum har en synergistisk effekt mot många stammar av *Staphylococcus aureus*, D-streptokocker som inte är enterokocker, enterokocker och streptokocker i *Viridans*-gruppen. Kombinationen av vankomycin med en cefalosporin har en synergistisk effekt mot vissa oxacillinresistenta *Staphylococcus epidermidis*-stammar, och kombinationen av vankomycin och rifampicin har en synergistisk effekt mot *Staphylococcus epidermidis* och en partiell synergistisk effekt mot vissa *Staphylococcus aureus*-stammar. Föregående synergitest är användbart eftersom vankomycin i kombination med en cefalosporin även kan ha en antagonistisk effekt mot vissa *Staphylococcus epidermidis*-stammar och i kombination med rifampicin ha det mot vissa *Staphylococcus aureus*-stammar.

Prover för bakterieodlingar ska tas för att isolera och identifiera de kausativa organismerna och bestämma deras känslighet för vankomycin.

Brytpunkter för känslighetstestning

Tolkningskriterier för MIC (minimum hämmande koncentration) för känslighetstestning har fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för Vancomycin och är listade här: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov bör expertråd inhämtas när den lokala prevalensen av resistens är sådan att medlets användbarhet vid åtminstone vissa typer av infektioner är tveksam. Denna information ger endast ungefärlig vägledning om risken för huruvida mikroorganismer är mottagliga för vankomycin.

Normalt känsliga arter
Grampositiva <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Meticillinresistent <i>Staphylococcus aureus</i> Koagulasnegativa <i>Staphylococci</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <u><i>Enterococcus</i> spp</u> <u><i>Staphylococcus</i> spp.</u>
Anaeroba arter <i>Clostridium</i> spp. förutom <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Arter där förvärvad resistens kan utgöra ett problem <i>Enterococcus faecium</i>
Naturligt resistenta arter
Alla gramnegativa bakterier
Grampositiva aeroba arter <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , <u>Heterofermentativa <i>Lactobacillus</i></u> , <u><i>Leuconostoc</i> spp.</u> , <u><i>Pediococcus</i> spp.</u>
Anaeroba arter <i>Clostridium innocuum</i>
Uppkomsten av resistens mot vankomycin skiljer sig mellan olika sjukhus, och ett lokalt mikrobiologiskt laboratorium bör därför kontaktas för relevant lokal information.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vankomycin administreras intravenöst för att behandla systemiska infektioner.

För patienter med normal njurfunktion ger intravenös infusion av flera doser på 1 g vankomycin (15 mg/kg) under 60 minuter ungefärliga genomsnittliga plasmakoncentrationer på 50–60 mg/l, 20–25 mg/l och 5–10 mg/l omedelbart och 2 timmar respektive 11 timmar efter avslutad infusion. De plasmanivåer som erhålls efter flera doser liknar dem som uppnås efter en enstaka dos.

Distribution

Vankomycin förekommer i olika kroppsvätskor, inklusive pleura-, perikard-, synovial- och ascitesvätskor.

En intravenös dos på 1 g hos vuxna resulterar i plasmakoncentrationer på 15-30 µg/ml 1 timme efter en infusion på 1-2 timmar.

Metabolismen av vankomycin är mycket liten. Efter parenteral administrering utsöndras vankomycin nästan fullständigt som mikrobiologiskt aktiv substans (cirka 75-90 % inom 24 timmar) genom glomerulär filtration via njurarna. Utsöndring via gallan är försumbar (mindre än 5 % av dosen).

Elimineringshalveringstid i serum är cirka 4-6 timmar hos vuxna patienter med normal njurfunktion och 2,2-3 timmar hos barn. Hos patienter med njurinsufficiens kan eliminationshalveringstiden i serum vara signifikant förlängd (upp till 7,5 dagar).

Det totala systemiska och renala clearance av vankomycin kan försämrats hos äldre på grund av den naturliga minskningen av glomerulär filtrationshastighet.

Distributionsvolymen är 0,4-1 l/kg. Vankomycinbindning till protein har rapporterats i litteraturen vara 10-50 %. Faktorer som påverkar den allmänna aktiviteten av vankomycin inkluderar dess vävnadsfördelning, inokulumstorlek och proteinbindning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De prekliniska data visar ingen speciell risk för människor utvärderade från konventionella farmakologiska säkerhetsstudier och toxicitetsstudier med upprepad dosering.

Begränsade data om mutagena effekter visar negativa resultat. Långtidsstudier på djur avseende karcinogenicitetspotential har inte genomförts.

I teratogenicitetsstudier, där råttor och kaniner fick doser som ungefär motsvarar den humana dosen baserat på kroppsyta (mg/m²), observerades inga direkta eller indirekta teratogena effekter.

Djurstudier av användning under den perinatale/postnatale perioden och angående effekter på fertilitet har inte genomförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ingen

6.2 Inkompatibiliteter

Vankomycinlösningen har ett lågt pH-värde. Detta kan leda till kemisk eller fysikalisk instabilitet om läkemedlet blandas med andra substanser. Därför ska varje parenteral lösning kontrolleras visuellt med avseende på utfällning och missfärgning före användning. Blandning med alkaliska lösningar ska undvikas.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Rekonstituerat koncentrat:

Det rekonstituerade koncentratet måste spädas ytterligare omedelbart efter beredning.

Hållbarhet för rekonstituerad lösning:

Den utspädda produktens kemiska och fysikaliska stabilitet under användning har visats i 8 timmar vid temperaturer under 25 °C och 14 dagar vid 2-8 °C när den lösts i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning och skyddad från ljus.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska den medicinska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och kommer normalt inte att vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, om inte beredning och spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara inte över 25 °C.

Rekonstituerat koncentrat och utspädd produkt:

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

500 mg

Färglös typ I, 10 ml injektionsflaska med klorobutyl typ 1 silikonbelagd propp och en vit aluminium/polypropylen flip-off kapsel.

Förpackningsstorlekar: 1 och 10 injektionsflaskor

1000 mg

Färglös typ I, 20 ml injektionsflaska med klorobutyl typ 1 silikonbelagd propp och en blå aluminium/polypropylen flip-off kapsel.

Förpackningsstorlekar: 1 och 10 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pulvret måste rekonstitueras och det resulterande koncentratet måste sedan omedelbart spädas ytterligare före användning.

Beredning av det rekonstituerade koncentratet

Lös upp innehållet i varje 500 mg injektionsflaska i 10 ml vatten för injektionsvätskor.

Lös upp innehållet i varje 1000 mg injektionsflaska i 20 ml vatten för injektionsvätskor.

En ml rekonstituerad lösning innehåller 50 mg vankomycin.

Den rekonstituerade lösningens pH är 2,5-4,5.

Utseende av den rekonstituerade lösningen

Klar, färglös till blekgul lösning utan fibrer och synliga partiklar.

Information om förvaring av det färdigberedda läkemedlet finns i avsnitt 6.3.

Beredning av den slutliga utspädda infusionslösningen

Rekonstituerad lösning innehållande 50 mg/ml vankomycin ska spädas ytterligare beroende på administreringssätt.

Lämpliga spädningsmedel är

50 mg/ml (5 %) glukoslösning

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning

Intermittent infusion

Rekonstituerad lösning innehållande 500 mg vankomycin (50 mg/ml) måste spädas ytterligare med minst 100 ml spädningsmedel.

Rekonstituerad lösning innehållande 1000 mg vankomycin (50 mg/ml) ska spädas ytterligare med minst 200 ml spädningsmedel.

Koncentrationen av vankomycin i infusionsvätskan får inte överstiga 5 mg/ml.

För patienter som kräver vätskerestriktion kan en koncentration på upp till 10 mg/ml användas.

Användningen av dessa höga koncentrationer ökar risken för infusionsrelaterade händelser.

Den önskade dosen administreras långsamt genom intravenös infusion med en hastighet som inte överstiger 10 mg/min under minst 60 minuter.

Information om förvaring av utspädda läkemedel finns i avsnitt 6.3.

Före administrering ska den beredda och utspädda lösningen inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Endast klara och färglösa till ljusgula lösningar utan partiklar ska användas.

Destruktion

Flaskor är endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel måste kasseras.

Eventuellt oanvänt preparat eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala bestämmelser.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bioglan AB
Borrgatan 31
202 13 Malmö
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: MTnr: 66387
1000 mg: MTnr: 66388

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-09-27

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-29