

## PRODUKTRESUMÉ

Vancomycin MIP 500 mg pulver till infusionsvätska, lösning  
Vancomycin MIP 1000 mg pulver till infusionsvätska, lösning

vankomycinhydroklorid

### 1 LÄKEMEDELST NAMN

Vancomycin MIP 500 mg pulver till infusionsvätska, lösning  
Vancomycin MIP 1 000 mg pulver till infusionsvätska, lösning

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 injektionsflaska innehåller 500 mg eller 1 000 mg vankomycinhydroklorid motsvarande 500 000 IE eller 1 000 000 IE vankomycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELST FORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.  
Fint vitt pulver med rosa till bruna skiftningar.

### 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 lunginflammation (CAP)
- sjukhusförvärd lunginflammation (HAP), inklusive ventilatorassocierad lunginflammation (VAP)
- infektiös endokardit
- bakteriemi som är associerad med eller är misstänkt för att vara associerad med något av ovanstående.

Vankomycin är också indicerat för perioperativ antibakteriell profylax hos patienter i alla åldersgrupper som riskerar att utveckla bakteriell endokardit vid större kirurgiska ingrepp.

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antibakteriella medel bör beaktas.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

##### Dosering

Vankomycin ska i förekommande fall administreras i kombination med andra antibakteriella läkemedel.

### *Intravenös administrering*

Den initiala dosen bör baseras på total kroppsvikt. Efterföljande dosjusteringar bör baseras på serumkoncentrationer för att uppnå önskade terapeutiska koncentrationer. Njurfunktionen måste beaktas för efterföljande doser och administreringsintervall.

### *Patienter i åldern 12 år och äldre*

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

Hos allvarligt sjuka patienter kan en laddningsdos på 25-30 mg per kg kroppsvikt användas för att underlätta att man snabbt uppnår önskade dalvärdeskoncentrationer av vankomycin i serum.

### *Spädbarn och barn i åldrarna från en månad till mindre än 12 år*

Den rekommenderade dosen är 10-15 mg per 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 födelsedatum plus 27 dagar)*

För att etablera doseringsregimen för nyfödda bör man söka råd från en läkare som är erfaren i hanteringen av nyfödda. Ett möjligt sätt att dosera vankomycin hos nyfödda illustreras 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 [(tid som förflutit mellan den första dagen i den sista menstruationsperioden och födelsen (gestationsåldern) plus tiden som förflutit efter födseln)].

### *Perioperativ profylax mot bakteriell endokardit hos alla åldersgrupper*

Den rekommenderade dosen är en initialdos på 15 mg/kg före inducering av anestesi. Beroende på hur länge operationen pågår kan en andra vankomycindos behövas.

### *Behandlingstid*

Föreslagen behandlingstid visas i tabellen nedan. Under alla omständigheter bör behandlingens varaktighet anpassas till typen och svårighetsgraden av infektion samt det individuella kliniska svaret.

| Indikation                                                                             | Behandlingstid                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner<br>- Icke-nekrotiserande<br>- Nekrotiserande | 7 till 14 dagar<br>4 till 6 veckor* |
| Skelett- och ledinfektioner                                                            | 4 till 6 veckor**                   |
| Samhällsförvärvad lunginflammation                                                     | 7 till 14 dagar                     |
| Sjukhusförvärvad lunginflammation, inklusive ventilatorassocierad lunginflammation     | 7 till 14 dagar                     |
| Infektiös endokardit                                                                   | 4 till 6 veckor***                  |

- \* Fortsätt tills ytterligare debridering inte är nödvändig, patienten har kliniskt förbättrats och patienten är afebril i 48 till 72 timmar
- \*\* Längre kurer av oral suppressionsbehandling med lämpliga antibiotika bör övervägas för protesrelaterade ledinfektioner
- \*\*\* Varaktighet och behov av kombinationsbehandling baseras på vilken klaff som är engagerad och typ av organismer

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

Hos vuxna och barn med nedsatt njurfunktion bör en initial startdos följd av mätning av dalkoncentrationen av vankomycin i serum övervägas, snarare än dosering enligt doseringsschema, särskilt hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller de som genomgår njurersättningsterapi (RRT) på grund av de många varierande faktorer som kan påverka vankomycinkoncentrationerna hos dessa patienter.

Hos patienter med mild eller måttlig njursvikt får startdosen inte minskas. Hos patienter med svår njursvikt är det att föredra att förlänga administreringsintervallet i stället för att administrera lägre dagliga doser.

Adekvat hänsyn bör tas till samtidig administrering av läkemedel som kan minska vankomycinclearance och/eller förstärka dess biverkningar (se avsnitt 4.4).

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

#### *Vuxna*

Dosjusteringar hos vuxna patienter kan baseras på uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) med följande formel:

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

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

Den vanliga startdosen för vuxna patienter är 15 till 20 mg/kg som kan administreras var 24:e timme hos patienter med kreatininclearance mellan 20 och 49 ml/min. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 20 ml/min) eller de som står på njurersättningsterapi beror lämplig tid och antal efterföljande doser i stor utsträckning på RRT-modaliteten och bör baseras på dalkoncentrationer av vankomycin i serum och återstående njurfunktion (se avsnitt 4.4). Beroende på den kliniska situationen kan man överväga att vänta med nästa dos i avvaktan på resultaten för vankomycinkoncentrationen.

Hos den kritiskt sjuka patienten med njurinsufficiens bör den initiala laddningsdosen (25 till 30 mg/kg) inte minskas.

#### *Pediatrisk population*

Dosjusteringar hos barn i åldern 1 år och äldre kan baseras på uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) enligt den reviderade Schwartz-formeln:

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

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

För spädbarn och nyfödda under 1 år bör man söka expertråd 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 hos vuxna patienter.

| GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )  | i.v. 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 | Upprepad dos baserad på koncentrationer* |
| Intermittent hemodialys            |             |                                          |
| Peritonealdialys                   |             |                                          |
| Kontinuerlig njurersättningsterapi | 15 mg/kg    | Upprepad dos baserad på koncentrationer* |

\* Lämpligt val av tidpunkt och antal för efterföljande doser beror till stor del på RRT-modaliteten och bör baseras på vankomycinkoncentrationer i serum erhållna före dosering och på återstående njurfunktion. Beroende på den kliniska situationen kan man överväga att vänta med nästa dos i avvaktan på resultaten för vankomycinkoncentrationen.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt leverfunktion.

#### *Graviditet*

Signifikant ökade doser kan krävas för att uppnå terapeutisk serumkoncentration hos gravida kvinnor (se avsnitt 4.6).

#### *Överviktiga patienter*

Hos överviktiga patienter bör initialdosen anpassas individuellt enligt total kroppsvikt, på samma sätt som för icke-överviktiga patienter.

#### Övervakning av vankomycinserumkoncentrationer

Frekvensen av terapeutisk läkemedelsövervakning måste individualiseras baserat på den kliniska situationen och svaret på behandlingen. Allt från dagliga provtagningar som kan krävas hos vissa hemodynamiskt instabila patienter till provtagningar minst en gång i veckan hos stabila patienter som visar ett behandlingssvar. Hos patienter med normal njurfunktion ska serumkoncentrationen av vankomycin kontrolleras den andra behandlingsdagen omedelbart före nästa dos.

Hos patienter med intermittent hemodialys bör vankomycinkoncentrationer normalt mätas före start av hemodialys.

Efter oral administrering bör övervakning av vankomycinserumkoncentrationer hos patienter med inflammatoriska tarmsjukdomar utföras (se avsnitt 4.4).

Terapeutiska dalvärdeskoncentrationer av vankomycin i blod bör normalt vara 10-20 mg/l, beroende på infektionens lokalisation och patogenens känslighet. Dalkoncentrationer på 15-20 mg/l rekommenderas vanligtvis av kliniska laboratorier för att bättre täcka patogener klassade som känsliga med MIC  $\geq$  1 mg/l (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Modellbaserade metoder kan vara användbara vid prediktion av individuella doser för att nå adekvat AUC. Modellbaserat tillvägagångssätt kan användas både vid beräkning av den individuella startdosen och dosjusteringar baserade på resultat av terapeutisk läkemedelsövervakning (se avsnitt 5.1).

## **Administreringssätt**

### **Intravenös administrering**

Intravenöst vankomycin administreras vanligen som en intermittent infusion och doseringsrekommendationerna som presenteras i detta avsnitt för intravenöst vancomycin motsvarar denna typ av administrering.

Vankomycin ska endast administreras som långsam intravenös infusion under minst en timme eller med en maximal hastighet av 10 mg/min (välj det som tar längst tid), som är tillräckligt utspädd (minst 100 ml per 500 mg eller minst 200 ml per 1000 mg) (se avsnitt 4.4).

Patienter vars vätskeintag måste begränsas kan också administreras en lösning på 500 mg/50 ml eller 1000 mg/100 ml, även om risken för infusionsrelaterade biverkningar kan vara förhöjd med dessa högre koncentrationer.

För information om beredning av lösningen, se avsnitt 6.6 .

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

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Vankomycin ska inte ges intramuskulärt på grund av risken för nekros på administreringsstället.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### **Överkänslighetsreaktioner**

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner kan förekomma (se avsnitt 4.3 och 4.8). Om överkänslighetsreaktioner inträffar måste behandlingen med vankomycin omedelbart avbrytas och lämpliga nödgärder måste sättas in.

Hos patienter som får vankomycin under en längre tid eller samtidigt med andra läkemedel som kan orsaka neutropeni eller agranulocytos bör antalet leukocyter övervakas med jämna

mellanrum. Alla patienter som får vankomycin bör genomgå regelbundna hematologiska kontroller, urinanalys, lever- och njurfunktionstester.

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

#### Spektrum av antibakteriell aktivitet

Vankomycin har ett spektrum av antibakteriell aktivitet begränsat till grampositiva organismer. Det är inte lämpligt för användning som monoterapi för behandling av vissa typer av infektioner, om inte patogenen redan är dokumenterad och känd för att vara känslig eller det finns en stark misstanke om att den (de) mest sannolika patogenen(erna) skulle vara lämpliga för behandling med vankomycin.

Rationell användning av vankomycin bör beakta det bakteriella aktivitetsspektrat, säkerhetsprofilen och lämpligheten av antibakteriell standardbehandling för att behandla den enskilda patienten.

#### Ototoxicitet

Ototoxicitet, som kan vara övergående eller permanent (se avsnitt 4.8), har rapporterats hos patienter med tidigare dövhet som har getts överdoser intravenöst, eller som samtidigt behandlats med andra ototoxiska läkemedel som aminoglykosider. Behandling med vankomycin bör även undvikas hos patienter med tidigare hörselnedsättning. Dövhet kan föregås av tinnitus. Erfarenhet av andra antibiotika indikerar att dövhet kan kvarstå även efter att behandlingen har avbrutits. För att minska risken för ototoxicitet bör blodkoncentrationerna kontrolleras regelbundet. Regelbundna hörseltester rekommenderas också.

Äldre patienter löper speciellt stor risk för hörselskador. Övervakning av vestibulär funktion och hörselfunktion hos äldre bör utföras under och efter behandlingen. Samtidig eller sekventiell användning av andra ototoxiska läkemedel bör undvikas.

#### Infusionsrelaterade reaktioner

Snabb bolusadministrering (dvs. under flera minuter) kan associeras med kraftig hypotension (inklusive chock och, i sällsynta fall, hjärtstillestånd), histaminliknande respons och makulopapulära eller erytematösa utslag ("red man syndrome" eller "red neck syndrome"). Vankomycin ska infunderas långsamt som utspädd lösning (2,5 till 5,0 mg/ml) vid en hastighet av högst 10 mg/min och under minst 60 minuter för att undvika reaktioner relaterade till snabb infusion. När infusionen avbryts klingar vanligen dessa reaktioner av omgående.

Frekvensen av infusionsrelaterade reaktioner (hypotension, rodnad, erytem, urtikaria och pruritus) ökar med samtidig administrering av anestetiska läkemedel (se avsnitt 4.5). Detta kan minskas genom att administrera vankomycin via infusion under 60 minuter, före induktion av anestesi.

#### Allvarliga hudbiverkningar (SCAR, severe cutaneous adverse reactions)

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), vilka kan vara livshotande eller dödliga, 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 förskrivning ska patienterna informeras om tecken och symptom samt övervakas noga med avseende på hudreaktioner. Om tecken eller symptom som tyder på dessa reaktioner uppträder bör vankomycin avbrytas omedelbart och alternativ behandling övervägas. Om patienten har utvecklat en allvarlig hudbiverkning 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 intravenöst vankomycin och är ibland svåra. Frekvensen och svårighetsgraden av tromboflebit kan minimeras genom att administrera läkemedlet långsamt som en utspädd lösning (se avsnitt 4.2) och genom att regelbundet ändra injektionsstället.

Effekten och säkerheten av vankomycin har inte fastställts för intratekal, intralumbar och intraventrikulär administrering.

#### Njurtoxicitet

Vankomycin bör användas med försiktighet hos patienter med njursvikt, inklusive anuri, eftersom risken för att utveckla toxiska effekter är mycket högre vid långvariga, höga blodkoncentrationer. Risken för toxicitet ökar med höga blodkoncentrationer eller långvarig behandling.

Regelbundna kontroller av blodkoncentrationen av vankomycin är indicerade vid högdosbehandling och långvarig behandling, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller nedsatt hörsel, samt vid samtidig behandling med nefrotoxiska respektive ototoxiska läkemedel (se avsnitt 4.2 och 4.5).

#### Pediatrika populationen

De nuvarande intravenösa doseringsrekommendationerna för den pediatrika populationen, i synnerhet för barn under 12 år, kan leda till subterapeutiska vankomycinnivåer i ett stort antal barn. Säkerheten vid höjd vankomycindosering har emellertid inte bedömts ordentligt och högre doser än 60 mg/kg/dag kan inte rekommenderas generellt.

Vankomycin ska användas med särskild försiktighet hos prematura nyfödda och spädbarn på grund av deras ofullständigt utvecklade njurfunktion och risken för ökad serumkoncentration av vankomycin. Koncentrationen av vankomycin i blodet ska därför övervakas noggrant hos dessa barn. Samtidig användning av vankomycin och anestesiläkemedel har associerats med erytem och histaminliknande rodnad hos barn. På liknande sätt är samtidig användning med nefrotoxiska medel, såsom aminoglykosidantibiotika, NSAID (t.ex. ibuprofen för stängning av öppetstående ductus arteriosus) eller amfotericin B, associerad med en ökad risk för nefrotoxicitet (se avsnitt 4.5) och därmed är mer frekvent övervakning av vankomycinserumkoncentrationer och njurfunktion indicerat.

#### Äldre patienter

Den naturliga minskningen av glomerulär filtration med stigande ålder kan leda till förhöjda serumkoncentrationer av vankomycin om dosen inte justeras (se avsnitt 4.2).

#### Läkemedelsinteraktioner med anestesiläkemedel

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

#### Pseudomembranös enterokolit

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

#### Superinfektion

Långvarig användning av vankomycin kan leda till överväxt av resistenta organismer. Noggrann övervakning av patienten är nödvändig. Om superinfektion uppstår under behandlingen ska lämpliga åtgärder vidtas.

#### Ögon

Vankomycin är inte godkänt för intrakameral eller intravitreal användning, vilket inkluderar profylax vid endoftalmit.

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

#### 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.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Vankomycin/andra läkemedel som eventuellt kan skada njurar och hörsel

En samtidig eller på varandra följande dos av vankomycin och andra potentiella oto- eller nefrotoxiska läkemedel (t.ex. piperacillin/tazobactam) kan förstärka oto- och/eller nefrotoxiciteten (se avsnitt 4.4)”. I synnerhet vid samtidig dosering av aminoglykosider krävs noggrann kontroll. I dessa fall är maxdosen vankomycin begränsad till 500 mg var 8:e timme.

#### Vankomycin/narkosmedel

Det finns rapporter om att antalet biverkningar (t.ex. hypotoni, hudrodnad, erytem, urtikaria och klåda) ökar vid samtidig dosering av vankomycin och narkosmedel. För att minska risken för sådana reaktioner bör vankomycin infunderas under 60 minuter före induktion av anestesin. (Se även avsnitt 4.4)

#### Vankomycin/muskelavslappande medel

Om muskelavslappande medel (t.ex. succinylkolin) ges samtidigt med vankomycin under eller efter en operation, kan effekten av dessa (neuromuskulär blockad) förstärkas och förlängas.



#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Adekvata data beträffande användning av vancomycin till gravida kvinnor saknas. Djurförsök har inte visat några tecken på missbildningar, men är otillräckliga med avseende på utvärdering av effekter vid graviditet, parturition och postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Vankomycin bör därför enbart användas vid graviditet och amning efter noggrant övervägande av förhållandet nytta–risk.

Vankomycin passerar över i modersmjölk. Hos spädbarn kan vankomycin leda till störningar i tarmfloran med diarré, jästliknande svampkolonier och eventuellt sensibilisering som följd.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vancomycin MIP har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är flebit, pseudo-allergiska reaktioner och rodnad på överkroppen ("red neck syndrome") i samband med alltför snabb intravenös infusion av vankomycin.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), såsom 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).

##### Tabellförteckning över biverkningar

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningarna som anges nedan definieras enligt MedDRA-konventionen om frekvens och databasen om klassificering av organsystem:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $<1/1000$ ); mycket sällsynta ( $<1/10\,000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Organsystem                     |                                                                               |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Frekvens                        | Biverkning                                                                    |
| <b>Blodet och lymfsystemet:</b> |                                                                               |
| Sällsynta                       | Reversibel neutropeni, agranulocytos, eosinofili, trombocytopeni, pancytopeni |
| Ingen känd frekvens             | Hemolytisk anemi                                                              |
| <b>Immunsystemet:</b>           |                                                                               |
| Sällsynta                       | Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska reaktioner                           |
| <b>Öron och balansorgan:</b>    |                                                                               |
| Mindre vanliga                  | Övergående eller permanent hörselnedsättning                                  |
| Sällsynta                       | Vertigo, tinnitus, yrsel                                                      |

|                                                 |                                                                                                           |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hjärtat</b>                                  |                                                                                                           |
| Mycket sällsynta                                | Hjärtstopp                                                                                                |
| Ingen känd frekvens                             | Kounis syndrom                                                                                            |
| <b>Blodkärl:</b>                                |                                                                                                           |
| Vanliga                                         | Blodtryckssänkning                                                                                        |
| Sällsynta                                       | Vaskulit                                                                                                  |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</b> |                                                                                                           |
| Vanliga                                         | Dyspné, stridor                                                                                           |
| <b>Magtarmkanalen:</b>                          |                                                                                                           |
| Sällsynta                                       | Illamående                                                                                                |
| Mycket sällsynta                                | Pseudomembranös enterokolit                                                                               |
| Ingen känd frekvens                             | Kräkningar, diarré                                                                                        |
| <b>Lever och gallvägar</b>                      |                                                                                                           |
| Vanliga                                         | Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas                                            |
| <b>Hud och subkutan vävnad:</b>                 |                                                                                                           |
| Vanliga                                         | Rodnad på överkroppen ("red man syndrome"), exantem och slemhinneinflammation, klåda, urtikaria           |
| Mycket sällsynta                                | Exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, Toxisk epidermal nekrols (TEN), Linjär IgA bullös dermatos |
| Ingen känd frekvens                             | Eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), AGEF (akut generaliserad exantemös pustulos)            |
| <b>Njurar och urinvägar:</b>                    |                                                                                                           |
| Vanliga                                         | Njurinsufficiens manifesterad främst som förhöjt serumkreatinin och serumurea                             |
| Sällsynta                                       | Interstitiell nefrit, akut njursvikt.                                                                     |
| Ingen känd frekvens                             | Akut tubulär nekros                                                                                       |
| <b>Symtom vid administreringsstället:</b>       |                                                                                                           |
| Vanliga                                         | Flebit, rodnad på överkroppen och i ansiktet                                                              |
| Sällsynta                                       | Läkemedelsinducerad feber, frossa, smärta och muskelspasmer i bröst- och ryggmuskler                      |

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Reversibel neutropeni som vanligen börjar en vecka eller mer efter start av intravenös terapi eller efter en totaldos på mer än 25 g.

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

Tinnitus, som eventuellt uppstår före dövhet, bör betraktas som en indikation på att behandlingen ska sättas ut.

Ototoxicitet har främst rapporterats hos patienter som fått höga doser, eller hos dem som fått samtidig behandling med andra ototoxiska läkemedel som aminoglykosid, eller hos dem som hade nedsatt njurfunktion eller hörsel sedan tidigare.

#### Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen är i allmänhet likartad mellan barn och vuxna patienter. Njurtoxicitet har beskrivits hos barn, vanligen i association med andra nefrotoxiska läkemedel, såsom 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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdosering**

Toxicitet vid överdosering har rapporterats. 500 mg i.v. till 2-åring gav letal intoxikation. Administrering av totalt 56 g under 10 dygn till vuxen gav njurinsufficiens. Vissa riskkombinationer (t.ex. kraftigt nedsatt njurfunktion) kan leda till höga serumkoncentrationer och ototoxiska och nefrotoxiska effekter.

#### Åtgärder vid överdosering:

- Ingen känd antidot finns.
- Höga serumkoncentrationer kan minskas effektivt med hemodialys med polysulfonmembran, liksom med hemofiltration eller hemoperfusion med polysulfonharts.
- Vid överdosering krävs i övrigt symptomatisk behandling och att njurfunktionen upprätthålls.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

ATC-kod: J01XA01

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella glykopeptider

#### Verkningsmekanism

Vankomycin är ett tricykliskt glykopeptidantibiotikum som hämmar grampositiva bakteriers cellväggssynt genom att binda med hög affinitet till D-alanyl-D-alanin-terminus i cellväggens prekursorer. Läkemedlet har långsam baktericid effekt för prolifererande mikroorganismer. Dessutom försämrar det permeabiliteten hos bakteriecellmembranet och hämmar RNA-syntes.

#### Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållande

Vankomycin uppvisar koncentrationsoberoende aktivitet med området under koncentrationskurvan (AUC) dividerat med den minsta inhiberande koncentrationen (MIC) hos målorganismen som primär prediktiv parameter för effekt. Baserat på *in vitro*, djur- och begränsade humandata har ett AUC/MIC-förhållande på 400 fastställts som ett PK/PD-mål för att uppnå klinisk effektivitet med vankomycin. För att uppnå detta mål när MIC-värdena 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

Förvärvad resistens mot glykopeptider är vanligast hos enterokocker och baseras på förvärvande av olika *van*-genkomplex som förändrar D-alanyl-D-alanin-målet till D-alanyl-D-laktat eller D-alanyl-D-serin, vilka binder vankomycin dåligt. I vissa länder observeras ökande 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 cellväggstrukturen resulterar i "intermediär" känslighet, vilken vanligtvis är heterogen. Dessutom har meticillinresistenta *staphylococcus*-stammar (MRSA) med minskad känslighet för vankomycin rapporterats. Den minskade känsligheten eller resistensen mot vankomycin hos *Staphylococcus* är inte klarlagd. Ett flertal genetiska element och flera mutationer krävs.

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

#### Synergieffekter

Kombinationen av vankomycin med ett aminoglykosidantibiotikum har en synergistisk effekt mot många stammar av *Staphylococcus aureus*, grupp D-streptokocker (icke-enterokocker), enterokocker och streptokocker av *viridans*-gruppen. Kombinationen av vankomycin med en cefalosporin har en synergistisk effekt mot vissa oxacillin-resistenta *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. Med tanke på att vankomycin i kombination med ett cefalosporin även kan ha en antagonistisk effekt mot vissa *Staphylococcus epidermidis*-stammar och i kombination med rifampicin mot vissa *Staphylococcus aureus*-stammar är föregående synergismtestning användbart.

Prover för bakteriekulturer bör erhållas för att isolera och identifiera de orsakande organismerna och för att bestämma deras känslighet för vankomycin.

#### Brytpunkter för resistensbestämning

Vankomycin är aktivt mot grampositiva bakterier, såsom stafylokocker, streptokocker, enterokocker, pneumokocker, och clostridier. Gramnegativa bakterier är resistenta.

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för vissa arter och lokal information om resistens är önskvärd, speciellt vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov bör expertråd inhämtas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas. Denna information ger endast ungefärlig vägledning beträffande chansen för huruvida mikroorganismer är känsliga för vankomycin.

MIC-brytpunkter som fastställts av Europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) är som följer:

|                                             | Känslig  | Resistent |
|---------------------------------------------|----------|-----------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup>   | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l  |
| Koagulasnegativa stafylokocker              | ≤ 4 mg/l | > 4 mg/l  |
| <i>Enterococcus</i> spp.                    | ≤ 4 mg/l | > 4 mg/l  |
| <i>Streptococcus</i> -grupper A, B, C och G | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>             | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l  |
| Grampositiva anaerober                      | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l  |

<sup>1</sup> *S. aureus* med vankomycin MIC-värden på 2 mg/l är på gränsen av vildtypsfördelningen och det kan finnas ett försämrat kliniskt svar.

### **Normalt känsliga arter**

#### **Grampositiva**

*Enterococcus faecalis*  
*Staphylococcus aureus*  
Methicillinresistent *Staphylococcus aureus*  
Koagulasnegativa *Staphylococci*  
*Streptococcus* spp.  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Enterococcus* spp.  
*Staphylococcus* spp.

#### **Anaeroba arter**

*Clostridium* spp. förutom *Clostridium innocuum*  
*Eubacterium* spp.  
*Peptostreptococcus* spp.

### **Arter där förvärvad resistens kan utgöra ett problem**

*Enterococcus faecium*

### **Naturligt resistenta arter**

#### **Alla gramnegativa bakterier**

#### **Grampositiva aeroba arter**

*Erysipelothrix rhusiopathiae*  
Heterofermentativa *Lactobacillus*  
*Leuconostoc* spp.  
*Pediococcus* spp.

## **Anaeroba arter**

*Clostridium innocuum*

Uppkomsten av resistens mot vankomycin skiljer sig från ett sjukhus till ett annat och därför bör ett lokalt mikrobiologiskt laboratorium kontaktas för relevant lokal information.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Vankomycin administreras intravenöst för behandling av systemiska infektioner.

Hos patienter med normal njurfunktion ger intravenös infusion av multipla doser av 1 g vankomycin (15 mg/kg) under 60 minuter ungefärliga genomsnittliga plasmakoncentrationer av 50-60 mg/l, 20-25 mg/l och 5-10 mg/l, omedelbart, 2 timmar respektive 11 timmar efter avslutad infusion. Plasmanivåerna erhållna efter multipla doser är liknande de som uppnås efter en enda dos.

### Distribution

Distributionsvolymen är ca 60 liter/1,73 m<sup>2</sup> kroppsytta. Vid serumkoncentrationer av vankomycin på 10 mg/l till 100 mg/l är bindningen av läkemedlet till plasmaproteiner ca 30-55 %, mätt genom ultrafiltrering.

Vankomycin diffunderar lätt över placenta och fördelas i navelsträngsblod. I icke-inflammerade hjärnhinnor passerar vankomycin blod-hjärnbarriären endast till en låg grad.

### Metabolism

Vankomycin metaboliseras endast i liten omfattning. Efter parenteral tillförsel utsöndras det via glomerulär filtration genom njurarna nästan fullständigt som mikrobiologiskt aktiv substans (ca 75-90 % inom 24 timmar).

### Eliminering

Halveringstiden hos vuxna patienter med normal njurfunktion är 4-6 timmar, hos barn 2,2-3 timmar. Plasmaclearance är ungefär 0,058 l/kg/h och njurclearance ca 0,048 l/kg/h. Inom 24 timmar utsöndras cirka 80 % av administrerad vankomycindos i urinen genom glomerulär filtration. Nedsatt njurfunktion fördröjer utsöndringen av vankomycin. Hos patienter utan fungerande njurar är den genomsnittliga halveringstiden 7,5 dagar. På grund av ototoxicitet från vankomycinbehandling är adjuvant övervakning av plasmakoncentrationen indicerad i sådana fall.

Utsöndring via gallan är obetydlig (mindre än 5 % av en dos).

Trots att vankomycin inte elimineras effektivt genom hemodialys eller peritonealdialys har det förekommit rapporter om en ökning av vankomycinclearance med hemoperfusion och hemofiltrering.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

Vankomycinkoncentrationen ökar i allmänhet proportionellt med ökande dos. Plasmakoncentrationer under upprepad dosering liknar dem efter administrering av en enda dos.

#### Egenskaper hos särskilda grupper

##### *Nedsatt njurfunktion*

Vankomycin utsöndras huvudsakligen genom glomerulär filtration. Hos patienter med nedsatt njurfunktion är den terminala halveringstiden av vankomycin förlängd och total kroppsclearance reducerad. På grund av detta bör optimal dos beräknas i enlighet med doseringsrekommendationerna som ges i avsnitt 4.2. Dosering och administreringssätt.

##### *Nedsatt leverfunktion*

Vankomycins farmakokinetik förändras inte hos patienter med nedsatt leverfunktion.

##### *Gravida kvinnor*

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

##### *Överviktiga patienter*

Distributionen av vankomycin kan förändras hos överviktiga patienter på grund av ökad distributionsvolym, ökad njurclearance och möjliga förändringar i plasmaproteinbindning. I dessa subpopulationer sågs högre vankomycinkoncentrationer i serum än förväntat hos manliga friska vuxna (se avsnitt 4.2).

#### Pediatrisk population

Vankomycins farmakokinetiska egenskaper har visat stor interindividuell variabilitet hos förtidigt födda och fullgågna nyfödda. Hos nyfödda varierar distributionsvolymen för vankomycin efter intravenös administrering mellan 0,38 och 0,97 l/kg, liknande värden för vuxna, medan clearance varierar mellan 0,63 och 1,4 ml/kg/min. Halveringstiden varierar mellan 3,5 och 10 h och är längre än hos vuxna, vilket återspeglar de normalt lägre värdena för clearance hos nyfödda.

Hos spädbarn och äldre barn varierar distributionsvolymen mellan 0,26 - 1,05 l/kg medan clearance varierar mellan 0,33 - 1,87 ml/kg/min.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Hos råttor som fick en daglig dos på 1500 mg/kg under 35 dagar observerades retikulocytos och lymfocytopeni. Tymus- och mjältyvikt minskade vid en daglig dos på 750 mg/kg. Sänkt totalprotein, glukos och kolesterol i serum samt histologiska förändringar i caecums slemhinneepitel observerades. Intravenösa doser på 25 till 50 mg/kg till hund och apa ledde till lokala reaktioner, särskilt vid injektionsstället. Nefrotoxicitet observerades efter intravenösa doser på 50 mg/kg till hund och 350 mg/kg till råttor.

Vankomycin var negativt med avseende på mutagen effekt i tester som utförts i begränsad omfattning. Hittills har testerna enbart visat negativa resultat. Långtidsstudier av vankomycin med avseende på karcinogenitet har ej genomförts. Vid studier på råttor och kanin som fått doser på 200 mg/kg resp. 120 mg/kg observerades inga teratogena effekter. Studier avseende användning peri- och postnalt och påverkan på fertiliteten har inte utförts.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Inga.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Vankomycinlösningar har lågt pH-värde. Om lösningen blandas med andra substanser kan det leda till kemisk eller fysikalisk instabilitet. Alla parenterala lösningar ska undersökas visuellt med avseende på fällning och missfärgning före användning. Grumlighet förekommer när vankomycinlösningar blandas med följande substanser: Aminofyllin, barbiturater, benzylpenicillin, kloramfenikolvätesuccinat, klorotiazidnatrium, dexametason-21-dihydrogenfosfatdinatrium, heparinnatrium, hydrokortison-21-vätesuccinat, meticillinnatrium, natriumvätekarbonat, nitrofurantoinnatrium, novobiocinnatrium, fenytoinnatrium, sulfadiazinnatrium eller sulfafurazoldietanolamin.

För information om kompatibla lösningar, se 6.6.

Vankomycinlösning ska administreras separat, tills kemisk/fysikalisk kompatibilitet med andra infusionslösningar har visats.

#### Kombinationsbehandling

Vid kombinationsbehandling med vankomycin och andra antibiotika/kemoterapeutika, ska preparaten ges var för sig.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

#### Hållbarhet för rekonstituerad koncentrat till infusionsvätska

Kemisk och fysikalisk stabilitet hos den rekonstituerade lösningen har påvisats under 96 timmars lagring vid högst 25 °C.

#### Hållbarhet hos beredd infusionslösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet hos den beredda infusionslösningen har påvisats under 96 timmars lagring vid 2-8°C.

Tidsperioden från rekonstituering av pulvret till användande av den utspädda infusionslösningen skall inte överstiga 96 timmar.

Från ur mikrobiologisk synpunkt bör den beredda infusionslösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och bör normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C, om inte rekonstitueringen/spädningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För färdigberedd lösning, se 6.3.



## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor (ofärgat glas, hydrolytisk klass I) med kork (bromobutylgummi) och flip-top-lock (aluminium och polypropen).

1 injektionsflaska innehåller 500 mg respektive 1 000 mg vankomycinhydroklorid (500 000 IE respektive 1 000 000 IE vankomycin).

### Förpackningsstorlekar:

Vancomycin MIP 500 mg pulver till infusionsvätska, lösning

|    |                   |
|----|-------------------|
| 1  | Injektionsflaska  |
| 5  | Injektionsflaskor |
| 10 | Injektionsflaskor |
| 15 | Injektionsflaskor |
| 20 | Injektionsflaskor |
| 25 | Injektionsflaskor |

Vancomycin MIP 1 000 mg pulver till infusionsvätska, lösning

|    |                   |
|----|-------------------|
| 1  | Injektionsflaska  |
| 5  | Injektionsflaskor |
| 10 | Injektionsflaskor |
| 15 | Injektionsflaskor |
| 20 | Injektionsflaskor |
| 25 | Injektionsflaskor |

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### Beredning av infusionslösningen:

Innehållet i en injektionsflaska Vancomycin MIP 500 mg ska lösas upp i 10 ml vatten för injektion och därefter spädas med andra infusionslösningar (vatten för injektioner, 5-procentig glukoslösning, fysiologiskt koksalt) till minst 100 ml. Innehållet i en injektionsflaskan Vancomycin MIP 1 000 mg ska lösas upp i 20 ml vatten för injektion och därefter spädas med andra infusionslösningar (vatten för injektioner, 5-procentig glukoslösning, fysiologiskt koksalt) till minst 200 ml (se även avsnitt 4.2).

Vid rekonstituering erhålls en klar, färglös till svagt gulfärgad lösning.

## 7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MIP Pharma GmbH  
Kirkeler Str. 41  
D-66440 Blieskastel  
Tyskland

## 8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 21111  
1000 mg: 21112

## 9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE / FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2005-10-07

Datum för den senaste förnyelsen: 2011-01-28

**10        DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2025-12-02