

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 500 mg vankomycinhydroklorid motsvarande 500 000 IE vankomycin. När pulvret rekonstitueras med 10 ml vatten för injektionsvätskor erhålls ett koncentrat till infusionsvätska som innehåller 50 mg/ml vankomycin.

En injektionsflaska innehåller 1000 mg vankomycinhydroklorid motsvarande 1 000 000 IE vankomycin. När pulvret rekonstitueras med 20 ml vatten för injektionsvätskor erhålls ett koncentrat till infusionsvätska som innehåller 50 mg/ml vankomycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Vitt till rosaaktigt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Intravenös administrering

Vankomycin är indicerat i alla åldersgrupper vid 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
- akut bakteriell meningit

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

Oral administrering

Vankomycin är indicerat i alla åldersgrupper för behandling av *Clostridioides difficile*-infektion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antibakteriella medel bör beaktas.

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 för efterföljande doser och administreringsintervall.

Patienter från 12 år och äldre

Den rekommenderade dosen är 15–20 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 10–15 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 illustreras i följande tabell: (se avsnitt 4.4)

PMA (veckor)	Dos (mg/kg)	Administreringsintervall (timmar)
<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 (gestationsålder) plus tiden efter födseln (den postnatale åldern)].

Perioperativ profylax mot bakteriell endokardit i alla åldersgrupper

Den rekommenderade dosen är en initialdos på 15 mg/kg före induktion av anestesi. Beroende på operationens längd kan en andra dos vankomycin krävas.

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	7 till 14 dagar
- Nekrotiserande	4 till 6 veckor*

Skelett- och ledinfektioner	4 till 6 veckor**
Samhällsförvärd pneumoni	7 till 14 dagar

Sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni	7 till 14 dagar
Infektiös endokardit	4 till 6 veckor***
Akut bakteriell meningit	10 till 21 dagar

*Fortsatt tills ytterligare debridering inte är nödvändig, patienten har förbättrats kliniskt och patienten har varit afebril i 48–72 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 den åldersrelaterade nedsättningen av njurfunktionen.

Nedsatt njurfunktion

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

Hos patienter med lindrig till måttlig njursvikt får startdosen inte minskas. Hos 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 förstärka dess biverkningar (se avsnitt 4.4).

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

Vuxna

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

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

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

Den vanliga startdosen för vuxna patienter är 15–20 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 vankomycinkoncentrationen.

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

Pediatrisk population

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

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

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

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

Vägledande doseringsrekommendationer för den pediatriska 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-obsa patienter.

Oral administrering

Patienter från 12 år och äldre

Behandling av *Clostridioides difficile*-infektion:

Den rekommenderade vankomycindosen är 125 mg var 6:e timme i 10 dagar för en första episod av icke-svår *Clostridium difficile*-infektion. Denna dos kan ökas till 500 mg var 6:e timme i 10 dagar vid svår eller komplicerad sjukdom. Den maximala dygnsdosen ska inte överstiga 2 g.

För patienter med flera recidiv kan man överväga att behandla den aktuella episoden av *Clostridium difficile*-infektion med 125 mg vankomycin fyra gånger dagligen i 10 dagar följt av antingen nedtrappning av dosen, dvs. gradvis minskning till 125 mg per dag, eller en pulsregim, dvs. 125–500 mg/dag varannan till var tredje dag i minst 3 veckor.

Nyfödda, spädbarn och barn under 12 år

Den rekommenderade dosen vankomycin är 10 mg/kg oralt var 6:e timme i 10 dagar. Den maximala dygnsdosen ska inte överstiga 2 g.

Behandlingslängden med vankomycin kan behöva anpassas till enskilda patienters kliniska förlopp. Det antibakteriella läkemedlet som misstänks ha orsakat *Clostridium difficile*-infektionen ska sättas ut närhelst det är möjligt. Adekvat ersättning av vätska och elektrolyter ska säkerställas.

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 vankomycindalnvån (minimivärdet) i blod ska normalt vara 10–20 mg/l, beroende på infektionsstället och patogenens känslighet. Dalvärden på 15–20 mg/l rekommenderas vanligen av kliniska laboratorier för att ge bättre täckning mot patogener som klassificeras 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 som ges i detta avsnitt för den intravenösa vägen motsvarar den typen av administrering.

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 infusionslösningen ska vara tillräckligt spädd (minst 100 ml per 500 mg eller minst 200 ml per 1000 mg) (se avsnitt 4.4). Patienter vars vätskeintag måste begränsas kan få en lösning på 500 mg/50 ml eller 1000 mg/100 ml. Risken för infusionsrelaterade biverkningar kan dock öka med sådana högre koncentrationer.

För information om beredning av lösningen, se avsnitt 6.6.

Kontinuerlig vankomycininfusion kan övervägas, t.ex. hos patienter med instabilt vankomycin-clearance.

Oral administrering

Innehållet i injektionsflaskor avsett för parenteral administrering kan användas.

Varje dos kan beredas i 30 ml vatten och antingen ges till patienten att dricka eller administreras via nasogastrisk sond (se även avsnitt 6.6).

Vanliga smaksättande siraper kan tillsättas till lösningen vid administreringstillfället för att förbättra smaken.

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 kan förekomma (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 leukocytantalet 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.

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 från behandling med 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.

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.

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 ("red man's syndrome" eller "red neck syndrome"). Vankomycin ska infunderas långsamt i en spädd lösning (2,5–5,0 mg/ml) med en hastighet som inte överstiger 10 mg/minut, 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 anestesin.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR)

Allvarliga hudbiverkningar, inklusive Stevens-Johnsons-syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), 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).

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.

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 hos ett stort antal barn. Säkerheten vid höjd vankomycindosering har emellertid inte utvärderats ordentligt, och högre doser än 60 mg/kg/dygn 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 mikroorganismer. Noggrann monitorering av patienten är nödvändig. Om superinfektion uppstår under behandlingen ska lämpliga åtgärder vidtas.

Oral administrering

Intravenös administrering av vankomycin är inte effektivt för att behandla *Clostridioides difficile*-infektion. Vankomycin ska administreras oralt för denna indikation.

Testning av *Clostridioides difficile*-kolonisering eller -toxin rekommenderas inte för barn yngre än 1 år på grund av den höga graden av asymtomatisk kolonisering, såvida inte svår diarré förekommer hos spädbarn med riskfaktorer för förträngning såsom Hirschsprungs sjukdom, opererad analatresi eller andra svåra motilitetsstörningar. Alternativa etiologier ska alltid sökas och *Clostridioides difficile*-enterokolit bevisas.

Potential för systemisk absorption

Absorptionen kan öka hos patienter med inflammatorisk sjukdom i tarmslemhinnan eller med *Clostridioides difficile*-inducerad pseudomembranös kolit. Dessa patienter kan löpa risk att få biverkningar, särskilt om de samtidigt har nedsatt njurfunktion. Ju mer nedsatt njurfunktion, desto större risk att få de biverkningar som är förknippade med parenteral administrering av vankomycin. Vankomycinkoncentrationen i serum för patienter med inflammatorisk sjukdom i tarmslemhinnan ska monitoreras.

Nefrotoxicitet

Regelbunden monitorering av njurfunktionen ska utföras vid behandling av patienter med underliggande njurdysfunktion och patienter som får samtidig behandling med en aminoglykosid eller andra nefrotoxiska läkemedel.

Ototoxicitet

Regelbundna tester av hörselfunktionen kan vara till hjälp för att minimera risken för ototoxicitet hos patienter med en underliggande hörselnedsättning eller som får samtidig behandling med ett ototoxiskt läkemedel, som en aminoglykosid.

Läkemedelsinteraktioner med motilitetshämmande läkemedel och protonpumpshämmare

Motilitetshämmande läkemedel ska undvikas och användning av protonpumpshämmare ska omprövas.

Utveckling av läkemedelsresistenta bakterier

Oral vankomycinanvändning ökar risken för vankomycinresistenta enterokockpopulationer i magtarmkanalen. Därför är rekommendationen att oralt vankomycin ska användas sparsamt.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) injektionsflaska, det vill säga det är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Det har rapporterats att frekvensen av infusionsrelaterade reaktioner ökar vid samtidig administrering av anestetika. Infusionsrelaterade reaktioner kan minimeras genom att vankomycin administreras som en 60-minuters infusion, före anesthesiinduktion. Vid administrering under narkos ska doserna spädas till 5 mg/ml eller lägre och ges långsamt under noggrann hjärtövervakning. Positionsändringar bör skjutas upp tills infusionen är klar för att möjliggöra postural justering.

Samtidig eller efterföljande systemisk eller lokal användning av andra potentiellt ototoxiska eller nefrotoxiska läkemedel, såsom amfotericin B, aminoglykosider, bacitracin, polymyxin B, kolistin, viomycin, cisplatin, loopdiuretika, piperacillin/tazobaktam och NSAID, kan öka vankomycins toxicitet. Om sådan kombinationsbehandling är nödvändig ska den användas med försiktighet och med lämplig monitorering (se avsnitt 4.4).

Oral administrering: Utsättning av protonpumpshämmare och motilitetsdämpande medel bör övervägas i enlighet med lokala riktlinjer för behandling av *Clostridioides difficile*-infektion.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet:

Teratologistudier har genomförts med doser motsvarande fem gånger den humana dosen hos råtta och tre gånger den humana dosen hos kanin, utan att påvisa någon fosterskadande effekt av vankomycin. I en kontrollerad klinisk studie utvärderades de potentiella ototoxiska och nefrotoxiska effekterna av vankomycinhydroklorid på spädbarn när läkemedlet administrerades till gravida kvinnor med svåra stafylokockinfektioner relaterade till intravenöst drogmissbruk. Vankomycinhydroklorid påvisades i navelsträngsblod. Ingen sensorineural hörselnedsättning eller njurtoxicitet som kunde tillskrivas vankomycin observerades. Ett spädbarn, vars mor fick vankomycin under tredje trimestern, uppvisade ledningsrelaterad hörselnedsättning som inte bedömdes vara relaterad till vankomycin. Eftersom vankomycin endast administrerades under andra och tredje trimestern är det okänt om läkemedlet orsakar fosterskador. Vankomycin ska endast ges under graviditet om det är absolut nödvändigt, och blodnivåerna ska kontrolleras noggrant för att minimera risken för fostertoxicitet. Det har emellertid rapporterats att gravida patienter kan behöva avsevärt högre doser av vankomycin för att uppnå terapeutiska serumkoncentrationer.

Amning:

Vankomycinhydroklorid utsöndras i bröstmjolk. Vankomycin ska ges med försiktighet till ammande mödrar. Det är osannolikt att ett spädbarn som ammas absorberar någon betydande mängd vankomycin från mag-tarmkanalen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Parenterala beredningsformer för peroralt bruk: Absorptionen av vankomycin från mag-tarmkanalen är försumbar. Vid allvarlig inflammation i tarmslemhinnan, särskilt i kombination med njurinsufficiens, kan biverkningar emellertid uppträda om vankomycin administreras parenteralt.

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolis (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 enligt MedDRA-databasens konvention och 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 ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	
Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet:	
Sällsynta	Reversibel neutropeni, agranulocytos, eosinofili, trombocytopeni, pancytopeni.
Ingen känd frekvens	hemolytisk anemi
Immunsystemet:	
Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska reaktioner
Öron och balansorgan:	
Mindre vanliga	Övergående eller permanent hörselnedsättning
Sällsynta	Svindel, tinnitus, yrsel
Hjärtat:	
Mycket sällsynta	Hjärtstillestånd
Ingen känd frekvens	Kounis syndrom
Blodkärl:	
Vanliga	Sänkt blodtryck
Sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:	
Vanliga	Dyspné, väsande andning (stridor)
Magtarmkanalen:	
Sällsynta	Illamående
Mycket sällsynta	Pseudomembranös enterokolit
Ingen känd frekvens	Kräkning, diarré
Lever och gallvägar:	
Vanliga	förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas
Hud och subkutan vävnad:	
Vanliga	Rodnad på överkroppen ("red man syndrome"), 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), AGEP (akut generaliserad exantematös pustulos)
Njurar och urinvägar:	
Vanliga	Njurinsufficiens som främst manifesteras genom 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	Läkemedelsutlöst feber, frossa. Smärta och muskelspasmer i bröst- och ryggmuskulaturen
-----------	--

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 efter 20 minuter till 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 generellt densamma bland barn och vuxna patienter. Nefrotoxicitet har beskrivits hos barn, vanligtvis i samband med samtidig användning av 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 Överdoser

Stödjande behandling rekommenderas, med bibehållen glomerulär filtration. Vankomycin avlägsnas dåligt från blodet genom hemodialys och peritonealdialys. Hemoperfusion med Amberlite-harts XAD-4 har rapporterats ha begränsad nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella glykopeptider

ATC-kod: J01XA01 för intravenös användning och A07 AA09 för peroral användning

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 en

långsam baktericid effekt mot mikroorganismer som delar sig. Dessutom försämrar det cellmembranets permeabilitet och RNA-syntesen hos bakterier.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Vankomycin uppvisar koncentrationsoberoende aktivitet med arean under koncentrationskurvan (AUC) dividerat med 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

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

Vankomycin är aktivt mot grampositiva bakterier, som stafylokocker, streptokocker, enterokocker, pneumokocker och klostridier. Gramnegativa bakterier är resistenta.

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för specifika arter, och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov ska expertråd inhämtas om den lokala prevalensen av resistens är sådan att läkemedlets användbarhet för åtminstone vissa typer av infektioner är tveksam. Denna information ger endast ungefärlig vägledning om chansen för att mikroorganismer är känsliga för vankomycin.

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST version 13.1, giltig från den 29 juni 2023) för vankomycin och listas här:

	Känslig	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
Koagulasnegativa stafylokocker ¹	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus</i> grupp A, B, C och G1	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
Grampositiva anaerober (utom	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Clostridioides difficile</i> ²	≤2 mg/l	>2 mg/l
Streptokocker i Viridans-gruppen ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Corynebacterium</i> spp.	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> och urinae	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>Bacillus</i> spp.(utom <i>B. anthracis</i>)	≤2 mg/l	>2 mg/l

¹Resistenta isolat är sällsynta eller ännu inte rapporterade. Identifiering och antimikrobiella känslighetstester på något sådant isolat måste bekräftas och isolaten skickas till ett referenslaboratorium.

²Brytpunkterna baseras på epidemiologiska gränsvärden (ECOFF) och gäller för peroral behandling av *C. difficile*-infektioner med vankomycin. Det finns inga entydiga kliniska data om sambandet mellan MIC-värden och behandlingsutfall.

<u>Vanligtvis känsliga arter</u>
Grampositiva aerober <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Meticillinresistenta <i>Staphylococcus aureus</i> Koagulasnegativa stafylokocker <i>Streptococcus</i> -grupp spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
Anaeroba arter <i>Clostridioides</i> spp. utom <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Naturligt resistenta arter</u>

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 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.

Vankomycin absorberas vanligtvis inte i blodet efter oral administrering. Absorption kan dock inträffa efter oral administrering hos patienter med (pseudomembranös) kolit. Detta kan leda till ackumulering av vankomycin hos patienter med samexisterande njurfunktionsnedsättning.

Distribution

Distributionsvolymen är cirka 60 l/1,73 m² kroppsytta. Vid vankomycinkoncentrationer i serum på 10 mg/l till 100 mg/l är läkemedlets bindning till plasmaproteiner cirka 30–55 %, mätt genom ultrafiltrering.

Vankomycin diffunderar lätt över placentan och distribueras till navelsträngsblodet. I icke-inflammerade hjärnhinnor passerar vankomycin blod-hjärnbarriären endast i liten utsträckning.

Metabolism

Metabolismen av läkemedlet är mycket liten. Efter parenteral administrering utsöndras läkemedlet nästan fullständigt som mikrobiologiskt aktiv substans (cirka 75–90 % inom 24 timmar) genom glomerulär filtration via njurarna.

Eliminering

Vankomycins elimineringshalveringstid är 4 till 6 timmar hos vuxna patienter med normal njurfunktion och 2,2–3 timmar hos barn. Plasmaclearance är cirka 0,058 l/kg/timme och njurclearance är cirka 0,048 l/kg/timme. Under de första 24 timmarna utsöndras cirka 80 % av en administrerad vankomycindos i urinen genom glomerulär filtration. Njurdysfunktion fördröjer utsöndringen av vankomycin. Hos patienter utan fungerande njurar är den genomsnittliga halveringstiden 7,5 dagar. På grund av ototoxiciteten av vankomycinbehandling är adjuvant monitorering av plasmakoncentrationen indicerad i sådana fall.

Gallutsöndringen är obetydlig (mindre än 5 % av en dos).

Vankomycin elimineras inte effektivt genom hemodialys eller peritonealdialys, men det har förekommit

rapporter om en ökning av vankomycinclearance med hemoperfusion och hemofiltration.

Efter oral administrering återfinns endast en bråkdel av den administrerade dosen i urinen. Däremot finns höga koncentrationer av vankomycin i feces (>3100 mg/kg med doser på 2 g/dag).

Linjäritet/icke-linjäritet

Vankomycinkoncentrationen ökar i allmänhet proportionellt med ökande dos. Plasmakoncentrationen vid administrering av flera doser liknar den efter administrering av en engångsdos.

Karakteristika i särskilda grupper

Nedsatt njurfunktion

Vankomycin elimineras främst genom glomerulär filtration. För patienter med nedsatt njurfunktion är vankomycins terminala elimineringshalveringstid förlängd och den totala kroppsclearancen är reducerad. Därefter ska den optimala dosen beräknas enligt doseringsrekommendationerna i avsnitt 4.2. Dosering och administreringssätt.

Nedsatt leverfunktion

Vankomycins farmakokinetik förändras inte hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Gravida kvinnor:

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

Överviktiga patienter

Vankomycindistributionen kan vara annorlunda för överviktiga patienter på grund av ökad distributionsvolym, njurclearance och möjliga förändringar i plasmaproteinbindningen. I dessa subpopulationer har vankomycinkoncentrationen i serum konstaterats vara högre än förväntat hos friska vuxna män (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Vankomycins farmakokinetik har uppvisat stor interindividuell variation hos prematura och fullgångna nyfödda. Hos nyfödda varierar vankomycins distributionsvolym efter intravenös administrering mellan 0,38 och 0,97 l/kg, vilket liknar vuxnas värden, och clearance varierar mellan 0,63 och 1,4 ml/kg/min. Halveringstiden varierar mellan 3,5 och 10 timmar och är längre än för vuxna, vilket återspeglar de normalt lägre värdena för clearance hos nyfödda.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Långtidsstudier på djur avseende karcinogenicitet har inte genomförts. Ingen mutagenicitet har dock påvisats för vankomycin i standardiserade laboratorietester. Konklusiva fertilitetsstudier saknas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Saltsyra (för pH-justering).

6.2 Inkompatibiliteter

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

Blandningar av lösningar med vankomycin och betalaktamantibiotika har visats vara fysikaliskt inkompatibla. Risken för utfällning ökar vid högre koncentrationer av vankomycin. Det rekommenderas att de intravenösa infusionsslangarna spolas noggrant mellan administrering av dessa antibiotika. Det rekommenderas även att vankomycinlösningar späds till en koncentration på 5 mg/ml eller lägre.

Även om intravitreal injektion inte är en godkänd administreringsväg för vankomycin har utfällning rapporterats efter intravitreal injektion av vankomycin och ceftazidim vid endoftalmit, trots användning av olika sprutor och nålar. Utfällningarna löstes gradvis upp, med fullständig klarning av glaskroppen inom två månader och förbättrad synskärpa.

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

6.3 Hållbarhet

Pulver i oöppnad förpackning
3 år

Efter rekonstituering/spädning

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska den beredda infusionslösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 24 timmar vid 2–8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Pulver:

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara injektionsflaskan i ytterförpackningen för att skydda mot ljus.

Rekonstituerat och spätt läkemedel: Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

Parenterala läkemedel ska, när lösningens eller behållarens utseende medger det, kontrolleras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.

Beredda lösningar som är avsedda för peroral administrering kan förvaras i kylskåp (2–8 °C) i 96 timmar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

500 mg: Färglös injektionsflaska av glas (typ I) på 19 ml, försluten med en gummipropp (typ I) och förseglad med ett aluminiumlock och överst ett snäpplock av vit plast.

1000 mg: Färglös injektionsflaska av glas (typ I) på 30,5 ml, försluten med en gummipropp (typ I) och förseglad med aluminiumkapsyl och snäpplock av grön plast.

Förpackningsstorlekar: 1, 5, 10 och 20 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Kassera allt oanvänt innehåll.

Pulvret måste rekonstitueras och det erhållna koncentratet måste sedan spädas ytterligare innan det används.

Beredning av det rekonstituerade koncentratet

500 mg: Vid användningstillfället tillsätts 10 ml vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan.

1000 mg: Vid användningstillfället tillsätts 20 ml vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan.

Injektionsflaskor som beretts på detta sätt ger en lösning med en koncentration på 50 mg/ml. Vid beredning med vatten erhålls en klar lösning.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3 Hållbarhet.

YTTERLIGARE SPÄDNING KRÄVS. Läs följande anvisningar:

Intermittent infusion är den föredragna administreringsmetoden.

500 mg: Rekonstituerade lösningar som innehåller 500 mg vankomycinhydroklorid ska spädas med minst 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %).

1000 mg: Rekonstituerade lösningar som innehåller 1000 mg vankomycinhydroklorid ska spädas med minst 200 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %).

Den önskade dosen ska administreras som intravenös infusion under minst 60 minuter.

Om infusionen ges under kortare tid eller i högre koncentrationer finns risk för uttalad hypotension samt tromboflebit. Snabb administrering kan dessutom orsaka rodnad och övergående utslag på hals och skuldror.

Kontinuerlig infusion (ska endast användas om behandling med intermittent infusion inte är möjlig). 1-2 gram vankomycin (motsvarande två till fyra injektionsflaskor med 500 mg eller en till två injektionsflaskor med 1000 mg) kan tillsättas i en tillräckligt stor volym av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för att möjliggöra långsam intravenös droppinfusion av önskad dygnsdos under 24 timmar.

Koncentrationer som inte överstiger 5 mg/ml rekommenderas. Hos enskilda patienter med behov av vätskerestriktion kan en koncentration upp till 10 mg/ml användas (se avsnitt 4.2).

Varje dos ska administreras med en hastighet på högst 10 mg/minut.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3 Hållbarhet.

Före administreringen ska de rekonstituerade och spädda lösningarna inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Endast klar och färglös till svagt gulbrun lösning som är fri från partiklar får användas.

Oral administrering

Innehållet i injektionsflaskor avsett för parenteral administrering kan användas.

Vanliga smaksättande siraper kan tillsättas till lösningen vid administreringstillfället för att förbättra smaken.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia, Cyprus

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 67731
1000 mg: 67732

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-02-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-08-11