

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vancomycin Orion 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Vancomycin Orion 1000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 500 mg eller 1000 mg vankomycinhydroklorid motsvarande 500 000 IE eller 1 000 000 IE vankomycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt eller benvitt frystorkat pulver.

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 uppstår i samband med, eller misstänks 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 administreringsätt

Dosering

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

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 födseln (gestationsåldern) plus tiden som förflutit efter födseln (postnatal ålder)].

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 - Icke-nekrotiserande - Nekrotiserande	7 till 14 dagar 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***

* Fortsatt 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 m²)	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 serumkoncentrationer av vankomycin 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 vankomycin 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 1 000 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 nödåtgärder 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. Dövheter kan föregås av tinnitus. Erfarenhet av andra antibiotika indikerar att dövheter 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 medel bör undvikas.

Infusionsrelaterade reaktioner

Snabb bolusadministrering (dvs. över 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 skall infunderas långsamt som spädd lösning (2,5 till 5,0 g/l) 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 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).

Pediatrisk population

De nuvarande intravenösa doseringsrekommendationerna för den pediatriiska 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 kranskärnen och som potentiellt kan leda till hjärtinfarkt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Det har förekommit rapporter om att frekvensen av infusionsrelaterade händelser ökar vid samtidig administrering av anestesimedel. Infusionsrelaterade händelser kan minimeras genom administrering

av vankomycin som en 60 minuters infusion före anesthesiinduktion. Vid administrering under anesthesi måste doser spädas till 5 mg/ml eller mindre och administreras långsamt med noggrann hjärtövervakning. Positionsändringar bör skjutas upp tills infusionen är klar för att möjliggöra postural justering.

Samtidig eller på varandra följande systemisk eller lokal användning av vankomycin och andra potentiellt ototoxiska eller nefrotoxiska läkemedel, såsom amfotericin B, aminoglykosider, bacitracin, polymyxin B, colistin, viomycin, loopdiuretika, piperacillin/tazobactam, NSAID, jodkontrastmedel, platinaföreningar (såsom cisplatin), metotrexat i höga doser och vissa antivirala läkemedel (såsom foscarnet, aciklovir, ganciklovir), ciklosporin eller takrolimus, kan öka toxiciteten av vankomycin och om de behöver ges bör de användas med försiktighet och lämplig övervakning (se avsnitt 4.4).

Muskelavslappande medel

Om vankomycinhydroklorid ges under eller omedelbart efter en operation kan effekten (neuromuskulär blockad) av muskelavslappande medel (t.ex. succinylkolin) som ges samtidigt förstärkas eller förlängas.

Orala antikoagulantia

Samtidig administrering av vankomycin och warfarin kan öka dess antikoagulerande effekt. Flera rapporter har förekommit om ökning av oral antikoagulationsaktivitet hos patienter som fått antibakteriella medel. Risken kan variera beroende på den bakomliggande infektionen, åldern och allmäntillståndet hos patienten, vilket gör att vankomycinets roll vid förhöjningen av INR (International Normalised Ratio) är svår att bedöma. Det rekommenderas att INR kontrolleras ofta under och kort efter samtidig behandling med vankomycin med oralt antikoagulantium.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från användning av vankomycin under graviditet är inte tillgängliga. Reproduktionstoxikologiska studier på djur tyder inte på några effekter på dräktighetsperioden eller utvecklingen av embryot och fostret (se avsnitt 5.3).

Vankomycin passerar 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 risk/nytta-bedömning.

Amning

Vankomycin utsöndras i bröstmjolk och bör därför endast användas under amningsperioden om det är absolut nödvändigt/andra antibiotika har misslyckats. Försiktighet bör iakttas när vankomycin ges till ammande mödrar på grund av potentiella biverkningar hos spädbarnet (störningar i tarmfloran med diarré, kolonisering med jästliknande svampar och möjligen sensibilisering). Beroende på hur viktigt detta läkemedel är för en ammande mamma, bör ett beslut att sluta amma övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vancomycin har ingen eller försumbar effekt 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).

Systemorganklass	
Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Reversibel neutropeni, agranulo-cytos, eosinofili, trombocyto-peni, pancytopeni
Ingen känd frekvens	Hemolytisk anemi
Immunsystemet	
Sällsynta	Överkänslig-hetsreaktioner, anafylaktiska reaktioner
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Övergående eller permanent hörsel-nedsättning
Sällsynta	Vertigo, tinnitus, yrsel
Hjärtat	
Mycket sällsynta	Hjärtstopp
Ingen känd frekvens	Kounis syndrom
Blodkärl	
Vanliga	Blodtrycks-sänkning
Sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné, stridor
Magtarm-kanalen	
Sällsynta	Illamående
Mycket sällsynta	Pseudomembranös enterokolit
Ingen känd frekvens	Kräkningar, diarré
Lever och gallvägar	
Vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Rodnad på överkroppen ("red man syndrome"), exantem och slemhinne-inflammation, klåda, urtikaria
Mycket sällsynta	Exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, Toxisk epidermal nekrolys (TEN), Linjär IgA bullös dermatos
Ingen känd frekvens	Eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), AGEP (akut generaliserad exantemös pustulos)
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Njur-insufficiens manifesterad främst som förhöjt serum-kreatinin och serumurea
Sällsynta	Interstitiell nefrit, akut njursvikt
Ingen känd frekvens	Akut tubulär nekros
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	
Vanliga	Flebit, rodnad på överkroppen och i ansiktet
Sällsynta	Läkemedels-inducerad feber, frossa, smärta och muskel-spasmer 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 väsende 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

sätts 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.

Om en bullös störning misstänks ska användning av läkemedlet avbrytas och en specialiserad dermatologisk bedömning bör utföras.

Ju större nedsatt njurfunktionen är, desto större är risken att utveckla de biverkningar som är förknippade med parenteral administrering av vankomycin.

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

4.9 Överdoser

Toxicitet på grund av överdosering har rapporterats. 500 mg administrerat intravenöst till ett två år gammalt barn resulterade i dödlig förgiftning. Administrering av totalt 56 g under 10 dagar till en vuxen resulterade i njurinsufficiens. Vid vissa högrisktillstånd (t.ex. vid gravt nedsatt njurfunktion) kan höga serumnivåer och oto- och nefrotoxiska effekter förekomma.

Åtgärder vid överdosering

- Ett specifikt motgift är inte känt.
- Symtomatisk behandling med bibehållen njurfunktion krävs.
- Vankomycin avlägsnas dåligt från blodet genom hemodialys eller peritonealdialys. Hemofiltrering eller hemoperfusion med polysulfonhartser har använts för att minska serumkoncentrationerna av vankomycin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, Antibakteriella glykopeptider, ATC-kod: J01XA01.

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 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 "intemediär" 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.

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmande koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) för vankomycin och listas här:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Normalt känsliga arter
Grampositiva <i>Enterococcus faecalis</i> . <i>Staphylococcus aureus</i> Methicillinresistent <i>Staphylococcus aureus</i> Koagulasnegativ <i>Staphylococci</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
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> <i>Heterofermentative Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp.
Anaeroba arter <i>Clostridium innocuum</i>
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 m² 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 vankomycin 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).

Pediatrik 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 timmar 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

Icke-kliniska data visar ingen speciell risk för människor baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering.

Begränsade data om mutagena effekter finns tillgängliga, de visar inga indikationer på någon fara. Långtidsstudier på djur avseende cancerframkallande potential är inte tillgängliga. I teratogenicitetsstudier, där råttor och kaniner fick doser som ungefär motsvarar den mänskliga dosen baserat på kroppsytan (mg/m^2), observerades inga direkta eller indirekta teratogena effekter.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Vankomycinlösningar har ett lågt pH-värde, vilket kan leda till kemisk eller fysikalisk instabilitet om de blandas med andra ämnen. Därför bör varje parenteral lösning kontrolleras visuellt med avseende på utfällningar eller missfärgning före användning. För att undvika utfällning ska sprutor och intravenösa katetrar sköljas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning mellan administrering av Vancomycin Orion och andra läkemedel.

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

Blandningar av lösningar av vankomycin och beta-laktamantibiotika har visat sig vara fysikaliskt oförenliga. Sannolikheten för utfällning ökar med högre koncentrationer av vankomycin. Det rekommenderas att adekvat spola intravenösa nålar mellan administrering av dessa antibiotika. Det rekommenderas också att späda ut lösningar av vankomycin till 5 mg/ml eller mindre.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet för pulver som förpackats till försäljning:

2 år.

Hållbarhet för rekonstituerat koncentrat och utspädda lösningar:

Lösningen ska spädas omedelbart efter beredning.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av den beredda infusionslösningen har visats i 24 timmar vid 2-8 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel, såvida inte metoden för rekonstitution och spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering, bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden under användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös typ I injektionsflaska försluten med en brombutyl-gummipropp och ett snäpplock i aluminium. Kartonger med 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 spädas ytterligare före användning. Den beredda lösningen är en klar, färglös till lätt gulaktig lösning.

Beredning av infusionskoncentratet

Lös upp innehållet i en injektionsflaska innehållandes 500 mg vankomycin i 10 ml sterilt vatten för injektioner.

Lös upp innehållet i en injektionsflaska innehållandes 1000 mg vankomycin i 20 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.

En ml rekonstituerad lösning innehåller 50 mg vankomycin.

Beredning av infusionslösningen

Infusionskoncentratet kan spädas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning.

Injektionsflaska innehållande 500 mg vankomycin:

- För att få en 2,5 mg/ml infusionslösning, späd 10 ml av infusionskoncentratet med 190 ml av spädningsvätskan.
- För att få en 5 mg/ml infusionslösning, späd 10 ml av infusionskoncentratet med 90 ml av spädningsvätskan.
- För att få en 10 mg/ml infusionslösning, späd 10 ml av infusionskoncentratet med 40 ml av spädningsvätskan.

Injektionsflaska innehållande 1000 mg vankomycin:

- För att få en 2,5 mg/ml infusionslösning, späd 20 ml av infusionskoncentratet med 380 ml av spädningsvätskan.
- För att få en 5 mg/ml infusionslösning, späd 20 ml av infusionskoncentratet med 180 ml av spädningsvätskan.
- För att få en 10 mg/ml infusionslösning, späd 20 ml av infusionskoncentratet med 80 ml av spädningsvätskan.

Koncentrationer på högst 5 mg/ml rekommenderas. Hos utvalda patienter i behov av vätskerestriktion kan en koncentration på upp till 10 mg/ml användas (se avsnitt 4.2).

Utseende av infusionslösning

Lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen får endast användas om lösningen är klar och fri från partiklar.

För förvaringsvillkor för det utspädda läkemedlet, se avsnitt 6.3.

Administrering

Vankomycin ska endast administreras som långsam intravenös infusion under minst en timme eller med en maximal hastighet av 10 mg/min (beroende på vilket som är längst) (se även avsnitt 4.2).

För att förhindra utfällning på grund av det låga pH-värdet för vankomycinhydroklorid i lösning, ska alla intravenösa kanyler och katetrar spolas med 9mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.

I princip administreras vankomycinlösningar separat om den kemiska och fysikaliska kompatibiliteten med en annan infusionslösning inte är bevisad (se avsnitt 6.2).

Destruktion

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk.

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 64015
1000 mg: 64016

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-02-27
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-20