

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELET NAMN

Vancomycin Xellia 125 mg hårda kapslar

Vancomycin Xellia 250 mg hårda kapslar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

125 mg: 1 kapsel innehåller 125 mg vankomycinhydroklorid motsvarande 125 000 IE vankomycin.

250 mg: 1 kapsel innehåller 250 mg vankomycinhydroklorid motsvarande 250 000 IE vankomycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vankomycinkapslar är indicerade hos patienter som är 12 år och äldre för behandling av *Clostridium difficile* infektion (CDI) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1). Officiella riktlinjer för korrekt användning av antibakteriella medel bör beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering:

Vuxna och ungdomar i åldern 12 till under 18 år:

Den rekommenderade doseringen av vankomycin är 125 mg var sjätte timme i 10 dagar vid den första episoden av icke-allvarlig CDI. Denna dos kan ökas till 500 mg var sjätte timme i 10 dagar vid allvarlig eller komplicerad sjukdom. Den maximala dagliga dosen får inte överstiga 2 g.

Hos patienter med flera återfall kan man överväga att behandla den aktuella episoden av CDI med vankomycin, 125 mg fyra gånger dagligen i 10 dagar följt av antingen uttrappning av dosen, dvs. gradvis dossänkning till 125 mg per dag, eller en pulsbehandling, dvs. 125-500 mg per dag varannan till var tredje dag under minst 3 veckor.

Behandlingstiden med vankomycin kan behöva anpassas till det kliniska förloppet hos enskilda patienter. När det är möjligt ska det antibakteriella läkemedel som misstänks ha orsakat CDI sättas ut. Lämplig ersättning av vätska och elektrolyter bör sättas in.

Övervakning av serumkoncentrationer av vankomycin efter oral administrering hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom bör utföras (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

På grund av den mycket låga systemiska absorptionen är behov av dosjustering osannolik, om inte betydande oral absorption kan förekomma i fall av inflammatoriska tarmsjukdomar eller pseudomembranös kolit inducerad av *Clostridium difficile* (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Vankomycinkapslar är inte lämpliga för behandling av barn under 12 år eller för ungdomar som inte kan svälja dem. För barn under 12 år bör en för åldern lämplig beredningsform användas.

Administreringssätt

För oral användning.

Kapseln ska inte öppnas och ska sväljas med mycket vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Endast oral användning

Denna beredning är endast avsedd för oral användning och absorberas inte systemiskt. Oralt administrerade vankomycinkapslar är inte effektiva mot andra typer av infektioner.

Potential för systemisk absorption

Absorptionen kan vara förhöjd hos patienter med inflammatoriska sjukdomar i tarmslemhinnan eller pseudomembranös kolit inducerad av *Clostridium difficile*. Dessa patienter kan vara i riskzonen för att utveckla biverkningar, särskilt om de samtidigt har nedsatt njurfunktion. Ju större nedsättningen av njurfunktionen är, desto större är risken för att utveckla biverkningar som associeras med parenteral administrering av vankomycin. Övervakning av serumkoncentrationer av vankomycin hos patienter med inflammatoriska störningar i tarmslemhinnan bör utföras.

Njurtoxicitet

Regelbunden kontroll av njurfunktionen bör utföras vid behandling av patienter med underliggande njurfunktionsnedsättning eller patienter som får samtidig behandling med en aminoglykosid eller andra nefrotoxiska läkemedel.

Ototoxicitet

Regelbundna hörseltester 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, såsom en aminoglykosid.

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.

Läkemedelsinteraktioner med motilitetshämmande läkemedel och protonpumpshämmare

Motilitetshämmande läkemedel bör undvikas och användning av protonpumpshämmare bör omprövas.

Utveckling av läkemedelsresistenta bakterier

Långvarig användning av vankomycin kan resultera i överväxt av resistenta organismer. Noggrann observation av patienten är nödvändig. Om superinfektion uppträder under behandling ska lämpliga åtgärder vidtas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kända interaktioner har rapporterats för oralt administrerat vankomycin. På grund av möjlig systemisk absorption finns dock risk för interaktioner som annars endast ses efter parenteral administrering, hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion och svår kolit, inkluderande pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridium difficile*. Till exempel anses parenteralt givet vankomycin och anestetika kunna ge upphov till erytem och histaminliknande rodnad samt anafylaktiska reaktioner.

Samtidig och/eller sekventiell systemisk eller lokal användning av andra potentiella ototoxiska och/eller nefrotoxiska läkemedel kräver noggrann kontroll.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Säkerheten vid användning av vankomycin under graviditet har inte fastställts.

Reproduktionstoxikologiska studier på djur tyder inte på några direkta eller indirekta effekter på embryots utveckling, foster eller dräktighetsperioden. Vankomycin skall användas under graviditet endast då ett klart behov föreligger.

Amning:

Vankomycin utsöndras i bröstmjölken och bör därför endast användas under amning om andra antibiotika har misslyckats. Det rekommenderas att avbryta amningen under vankomycin behandlingen.

Fertilitet:

Inga slutliga fertilitetsstudier har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Svindel och yrsel har rapporterats i sällsynta fall, och kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Absorptionen av vankomycin från magtarmkanalen är försumbar. Vid kraftig inflammation i tarmslemhinnan, särskilt i kombination med njursvikt, kan dock biverkningar som uppstår när vankomycin administreras parenteralt förekomma. Därför inkluderas nedan nämnda biverkningar och frekvenser relaterade till parenteral vankomycinadministrering.

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

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrols (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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); ovanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); inte känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Reversibel neutropeni, agranulocytos, eosinofili, trombocytopeni, pancytopeni
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska reaktioner
Öron och balansorgan	Ovanliga	Övergående eller permanent hörselnedsättning
	Sällsynta	Vertigo, tinnitus, yrsel
Hjärtat	Mycket sällsynta	Hjärtstopp
Blodkär	Vanliga	Blodtryckssänkning
	Sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné, stridor
Magtarmkanalen	Sällsynta	Illamående
	Mycket sällsynta	Pseudomembranös enterocolit
	Ingen känd frekvens	Kräkningar, diarré
Hud och subkutan vävnad	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), AGEP (akut generaliserad exantemös pustulos)
Njurar och urinvägar	Vanliga	Njurinsufficiens manifesterad främst som förhöjt serumkreatinin och serumurea

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Symptom vid administreringsstället	Sällsynta	Interstitiell nefrit, akut njursvikt
	Ingen känd frekvens	Akut tubulär nekros
	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 behandling eller efter en totaldos på mer än 25 g.

Intravenöst vankomycin ska infuseras långsamt. 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. 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.

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

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Toxicitet:

Begränsad erfarenhet av överdosering, dock gav 500 mg i.v. till 2-åring letal intoxikation. 56 g fördelat på 10 dygn till vuxen gav njurinsufficiens.

Symtom:

Tänkbart är att symtom beskrivna som biverkningar (se avsnitt 4.8) förstärks vid överdosering. Eventuell njurpåverkan.

Behandling:

Ventrikeltömning, administrering av aktivt kol i upprepade doser (reducerar halveringstiden). Sörj för god diures. Vankomycin i blod elimineras dåligt med dialys. High-flux hemodialys, hemofiltration och hemoperfusion med polysulfonharts har rapporterats öka eliminationen av vankomycin. För övrigt ges symptomatisk behandling.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid tarminfektioner, antibiotika, ATC-kod: A07AA09.

Verkningsmekanism

Vankomycin är ett tricykliskt glykopeptidantibiotikum som hämmar syntesen av cellväggen i känsliga bakterier genom att binda med hög affinitet till D-alanyl-D-alanin-terminus i cellväggens precursorenheter. Läkemedlet har baktericid effekt för prolifererande mikroorganismer. Dessutom försämrar det permeabiliteten hos bakteriecellsmembranet och hämmar RNA-syntesen. Läkemedlet har baktericid effekt för prolifererande mikroorganismer.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Aktiviteten hos vankomycin anses vara tidsberoende.

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 i *Staphylococcus* är inte klarlagd. Flera genetiska element och flera mutationer krävs. Det finns ingen korsresistens mellan vankomycin och andra klasser av antibiotika. Det förekommer korsresistens med andra glykopeptidantibiotika såsom teikoplanin. Sekundär utveckling av resistens under behandling är sällsynt.

Brytpunkter för resistensbestämning

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för vissa arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt 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>Clostridium difficile</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹ Brytpunkterna är baserade på epidemiologiska cut-off-värden (ECOFFs), som särskiljer vildtyp isolat från dem med nedsatt känslighet.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Vankomycin absorberas normalt inte i blodet efter oral administrering. Absorptionen kan emellertid vara förhöjd hos patienter med inflammatoriska sjukdomar i tarmslemhinnan eller

med pseudomembranös kolit inducerad av *Clostridium difficile*. Detta kan leda till ackumulation av vankomycin hos patienter med samtidig nedsatt njurfunktion.

Eliminering

En oral dos utsöndras nästan uteslutande i feces. Under flera doser på 250 mg var 8:e timme för 7 doser översteg koncentrationen av vankomycin i feces, hos frivilliga, 100 mg/kg i de flesta proven. Inga blodkoncentrationer detekterades och förekomsten i urin översteg inte 0,76%.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska uppgifter tyder inte på några särskilda risker för människa baserat på sedvanliga studier av säkerhetsfarmakologi och upprepade dosotoxicitet.

Uppgifterna om mutagena effekter är begränsade, och indikerar inga risker. Det finns inga långtidsstudier på djur angående karcinogen risk tillgängliga. I teratogenicitetsstudier där råttor och kaniner fick doser som ungefärligt motsvarade den mänskliga dosen baserat på kroppsyta (mg/m^2) noterades inga direkta eller indirekta teratogena effekter.

Djurstudier avseende perinatal/postnatal användning och påverkan på fertiliteten har inte genomförts.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

125 mg kapslar:

Svart respektive gul järnoxid (E172), titandioxid (E171), gelatin, makrogol 6000. Tryckfärg: Shellack, propylenglykol, ammoniak, kaliumhydroxid, svart järnoxid (E 172).

250 mg kapslar:

Svart respektive gul järnoxid (E172), titandioxid (E171), indigokarmin (E132), gelatin, makrogol 6000. Tryckfärg: Shellack, propylenglykol, natriumhydroxid, povidon, titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 x 28 st. Blisterförpackning av aluminium/plast.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11
2300 Köpenhamn S
Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

125 mg kapslar: 12243
250 mg kapslar: 12244

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

125 mg kapslar: 1995-05-24/2008-01-23
250 mg kapslar: 1998-01-23/2008-01-23

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-02-24