

Läs mer om avregistrerade läkemedel

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

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

Vancomycin Orion 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje 1 injektionsflaska innehåller 500 mg vankomycinhydroklorid motsvarande 500 mg vankomycin (motsvarar minst 525 000 IE).

Efter rekonstituering med 10 ml vatten för injektionsvätskor, innehåller det färdiga koncentratet till infusionsvätska, lösning, 50 mg/ml vankomycin.

Vancomycin Orion 1000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje 1 injektionsflaska innehåller 1000 mg vankomycinhydroklorid motsvarande 1 000 mg vankomycin (motsvarar minst 1 050 000

IE). Efter rekonstituering med 20 ml vatten för injektionsvätskor, innehåller det färdiga koncentratet till infusionsvätska, lösning, 50 mg/ml vankomycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

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

Homogent vitt till ljusbrunt frystorkat pulver.

Rekonstituerad lösning har ett pH på 2,5 till 4,5.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Intravenös administrering

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

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

Behandling av patienter med bakteriemi som uppstår i samband med, eller misstänks ha samband med någon av de infektioner som anges ovan.

När det är lämpligt bör vankomycin administreras i kombination med andra antibakteriella medel.

Vankomycin är aktiv enbart eller i kombination med aminoglykosider vid endokardit som orsakas av *Streptococcus viridans* eller *S. bovis*. Endokardit som orsakas av enterokocker (t.ex. *Streptococcus faecalis*) bör behandlas med en kombination av vankomycin och aminoglykosider.

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

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antibakteriella medel bör beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

Intravenös administrering

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

Patienter i åldern 12 år och äldre

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

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

Spädbarn och barn i åldrarna från en månad till mindre än 12 år
Den rekommenderade dosen är 10–15 mg per kg kroppsvikt var 6:e timme (se avsnitt 4.4).

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

För att etablera doseringsregimen för nyfödda bör man söka råd från en läkare som är erfaren i hanteringen av nyfödda. Ett möjligt sätt att dosera vankomycin hos nyfödda illustreras i följande tabell: (se avsnitt 4.4)

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

PMA: postmenstruell ålder [(tid som förflutit mellan den första dagen i den sista menstruationsperioden och födelsen (gestationsåldern) plus tiden som förflutit efter födseln)].

Perioperativ profylax mot bakteriell endokardit hos alla åldersgrupper

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

Behandlingstid

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

Indikation	Behandlingstid
Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner - 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***
Akut bakteriell meningit	10 till 21 dagar

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

** Längre kurer av oral suppressionsbehandling med lämpliga antibiotika bör övervägas för protesrelaterade ledinfektioner

*** Varaktighet och behov av kombinationsbehandling baseras på vilken klaff som är engagerad och typ av organismer

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

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

Vuxna

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

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

Pediatrik 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 pediatriiska populationen visas i tabellen nedan som följer samma principer som hos vuxna patienter.

GFR (ml/min/1,73 m ²)	i.v. dos	Frekvens
50–30	15 mg/kg	Var 12:e timme
29–10	15 mg/kg	Var 24:e timme
< 10	10–15 mg/kg	Upprepad dos baserad på koncentrationer*
Intermittent hemodialys		
Peritonealdialys		
Kontinuerlig njurersättningsterapi	15 mg/kg	Upprepad dos baserad på koncentrationer*

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

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Graviditet

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

Överviktiga patienter

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

Övervakning av vankomycinserumkoncentrationer

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

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

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

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

Modellbaserade metoder kan vara användbara vid prediktion av individuella doser för att nå adekvat AUC. Modellbaserat

tillvägagångssätt kan användas både vid beräkning av den individuella startdosen och dosjusteringar baserade på resultat av terapeutisk läkemedelsövervakning (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Intravenös administrering

Intravenöst vankomycin administreras vanligen som en intermittent infusion och doserings-rekommendationerna 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 (se avsnitt 4.4).

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

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

Hos patienter som får vankomycin under en längre tid eller samtidigt med andra läkemedel som kan orsaka neutropeni eller agranulocytos bör antalet leukocyter övervakas med jämna mellanrum. Alla patienter som får vankomycin bör genomgå regelbundna hematologiska kontroller, urinanalys, lever- och njurfunktionstester.

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

Ototoxicitet

Ototoxicitet som kan vara övergående eller permanent (se avsnitt 4.8), har rapporterats hos patienter med tidigare dövhet som har getts överdoser intravenöst, eller som samtidigt behandlats med andra ototoxiska läkemedel som aminoglykosider. Behandling med vankomycin bör även undvikas hos patienter med tidigare hörselnedsättning. Dövhet kan föregås av tinnitus. Erfarenhet av andra antibiotika indikerar att dövhet kan kvarstå även efter att

behandlingen har avbrutits. För att minska risken för ototoxicitet bör blodkoncentrationerna kontrolleras regelbundet. Regelbundna hörseltester rekommenderas också.

Äldre patienter löper speciellt stor risk för hörselskador.

Övervakning av vestibulär funktion och hörselfunktion hos äldre bör utföras under och efter behandlingen. Samtidig eller sekventiell användning av andra ototoxiska 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 under 60 minuter, före induktion av anestesi.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR, severe cutaneous adverse reactions)

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

och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med vankomycinbehandling (se avsnitt 4.8). Majoriteten av dessa reaktioner inträffade inom några dagar och upp till åtta veckor efter påbörjad behandling med vankomycin.

Vid förskrivning ska patienterna informeras om tecken och symptom samt övervakas noga med avseende på hudreaktioner. Om tecken eller symptom som tyder på dessa reaktioner uppträder bör vankomycin avbrytas omedelbart och alternativ behandling övervägas. Om patienten har utvecklat en allvarlig hudbiverkning vid användning av vankomycin, får vankomycin aldrig sättas in hos patienten igen.

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.

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).

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.

Pediatrik population

De nuvarande intravenösa doseringsrekommendationerna för den pediatrika populationen, i synnerhet för barn under 12 år, kan

leda till subterapeutiska vankomycinnivåer i ett stort antal barn. Säkerheten vid höjd vankomycindosering har emellertid inte bedömts ordentligt och högre doser än 60 mg/kg/dag kan inte rekommenderas generellt.

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

Äldre patienter

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

Läkemedelsinteraktioner med anestesiläkemedel

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

Pseudomembranös enterokolit

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

Superinfektion

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra potentiellt nefro- eller ototoxiska läkemedel

En samtidig eller på varandra följande dos av vankomycin och andra potentiellt oto- eller nefrotoxiska läkemedel kan förhöja oto- eller nefrotoxiciteten. Nefrotoxiska läkemedel kan vara jodkontrastmedel, aminoglykosider, piperacillin/tazobactam, organoplatiner, metotrexat vid höga doser och vissa antivirala läkemedel såsom pentamidin, foscarnet, aciclovir, ganciclovir, famciclovir, valaciclovir, valganciclovir, ciclosporin eller takrolimus). Ototoxiska läkemedel kan vara aminoglykosider, organoplatiner, samt vissa diuretika. I synnerhet krävs noggrann kontroll vid samtidig behandling med aminoglykosider. I dessa fall ska maxdosen vankomycin begränsas till 500 mg var 8:e timme (se avsnitt 4.4).

Anestetika

Det har rapporterats att förekomsten av potentiella biverkningar (som hypotoni, hudrodnad, erytem, urtikaria, myokarddepression och pruritus) ökar när vankomycin ges samtidigt med anestetika.

För att undvika sådana biverkningar bör vankomycininfusionen ges minst 60 minuter innan anestestin inleds (se avsnitt 4.4).

Muskelavslappande medel

Om vankomycin 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, inklusive glykopeptider. Risken kan variera beroende på den bakomliggande infektionen, åldern och allmäntillståndet hos patienten, vilket gör att glykopeptidernas 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.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data beträffande användning av vankomycin hos gravida kvinnor.

Djurstudier indikerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter

med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Vankomycin passerar placenta och potentiell risk för embryonal och neonatal ototoxicitet och nefrotoxicitet kan inte uteslutas. Vankomycin bör enbart användas vid graviditet om det är helt nödvändigt, och efter noggrant övervägande av förhållandet nytta-risk.

Amning

Vankomycin utsöndras i human bröstmjolk. Iaktta försiktighet vid användning av vankomycin hos ammande mödrar på grund av risken för biverkningar hos barnet (störningar i tarmfloran med diarré, jästliknande svampkolonier och eventuellt påföljande sensibilisering). Efter en avvägning om nyttan av läkemedlet för den ammande modern, måste ett beslut tas om amningen ska avbrytas eller om vankomycinbehandlingen ska avbrytas/stoppas, där hänsyn tas till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Data saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vancomycin Orion 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).

<i>MedDRA-klassificering av organsystem</i>	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
Blodet och lymfsystemet			Agranulocytos, reversibel neutropeni ¹ , trombocytopeni, eos		

			inofili, pancytope ni		
Immunsys temet			Överkänsl ig-hetsreak tioner, anafylaktis ka reaktioner 2		
Öron och balansorg an		Övergåen de eller permanen t hörsel-ned sättning ⁴	Vertigo, tinnitus ³ , yrsel		
Hjärtat				Hjärtstopp	
Blodkär l	Blodtrycks -sänkning		Vaskulit		
Andningsv ägar, bröstorg och media stinum	Dyspné, st ridor				
Magtarm-k analen			Illamåend e	Pseudome m-branös enterokolit	Kräkningar , diarré
Hud och s ubkutan v ävnad	Rodnad på överkropp en ("red			Exfoliativ dermatit, Stevens-Jo	Eosinofili o ch systemisk

	man syndrome") , exantem och slemhi nne-inflam mation, kl åda, urtika ria.			hnsens syndrom, Toxisk epidermal nekrolys (TEN), Linjär IgA bullös der matos	a symtom (DRESS-sy ndrom), AGEP (aku t generali- serad exantemö s pustulos)
Njurar och urinvägar	Njur-insuffi ciens mani festerad främst som förhöjt ser um-kreatin in och serumurea		Interstitiell nefrit, aku t njursvikt.		Akut tubul är nekros
Allmänna symtom och/eller symtom vid administre rings-ställ et	Flebit, rod nad på överkropp en och i ansiktet		Läkemedel s-inducera d feber, frossa, smärta och muskel-sp asmer i bröst- och ryggmuskl er		

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

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

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen är i allmänhet likartad mellan barn och vuxna patienter. Njurtoxicitet har beskrivits hos barn, vanligen i association med andra nefrotoxiska läkemedel, såsom aminoglykosider.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Överdoseringsymtom inkluderar ototoxicitet, red man-syndrom och njursvikt med förhöjda koncentrationer kreatinin eller urea i serum.

Åtgärder vid överdosering

- Ingen känd antidot finns.
- Symtomatisk behandling med upprätthållande av njurfunktionen krävs.
- Vankomycin elimineras inte eller endast i ringa grad från blodet med hemodialys eller peritonealdialys. Hemofiltration 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 cellväggssyntes genom att binda med hög affinitet till D-alanyl-D-alanin-terminus i cellväggens prekursorenheter. 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.

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

	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
	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

<i>Streptococcus</i> -grupper A, B, C och G		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Grampositiva anaerobier	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

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

Normalt känsliga arter
Grampositiva
<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).

Pediatriisk population

Vankomycins farmakokinetiska egenskaper har visat stor interindividuell variabilitet hos förtidigt födda och fullgånga nyfödda. Hos nyfödda varierar distributionsvolymen för vankomycin efter intravenös administrering mellan 0,38 och 0,97 l/kg, liknande värden för vuxna, medan clearance varierar mellan 0,63 och 1,4 ml/kg/min. Halveringstiden varierar mellan 3,5 och 10 h och är längre än hos vuxna, vilket återspeglar de normalt lägre värdena för clearance hos nyfödda. Hos spädbarn och äldre barn varierar distributionsvolymen mellan 0,26–1,05 l/kg medan clearance varierar mellan 0,33–1,87 ml/kg/min.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Uppgifterna om mutagena effekter är begränsad, 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 kroppsytan (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

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Vancomycin Orion har lågt pH-värde. Detta kan orsaka kemisk eller fysikalisk instabilitet vid blandning med andra läkemedel. Därför ska alla parenterala lösningar kontrolleras visuellt för utfällningar och missfärgning före användning.

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

Kombinationsbehandling

Vid kombinationsbehandling av vankomycin med andra antibiotika/kemoterapeutika bör preparaten administreras separat.

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 utspädda lösningar av vankomycinhydroklorid till 5 mg/ml eller mindre.

Vancomycin Orion är inte godkänt för administrering som intravitreal injektion. Utfällning har observerats efter intravitreal injektion av vankomycin och ceftazidim med separata sprutor och nålar för behandling av endoftalmit. Utfällningen i glaskroppen upplöstes fullständigt men långsamt under en period av 2 månader, under vilken också synskärpan förbättrades.

6.3 Hållbarhet

Pulver: 2 år.

Rekonstituerat koncentrat till infusionsvätska, lösning: Används omedelbart efter rekonstituering med sterilt vatten för injektionsvätskor.

Färdigspädd infusionsvätska, lösning: Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 48 timmar vid förvaring vid 2–8 °C och 25 °C med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) för injektion och med glukos 50 mg/ml (5 %) för injektion.

Från mikrobiologisk utgångspunkt ska beredda lösningar användas omedelbart. Om den färdigberedda produkten inte användes omedelbart är användningstid och förhållanden före användandet användarens ansvar. Normalt ska lagringstiden ej överstiga 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte beredning/spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Pulver oöppnad injektionsflaska: Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen.

Ljuskänslig.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös typ I injektionsflaska (10 eller 20 ml) försluten med en klorbutyl-gummipropp och ett snäpplock i aluminium och plast.

Förpackningsstorlek

Färglös typ I injektionsflaska (10 eller 20 ml) försluten med en klorbutyl-gummipropp och ett snäpplock i aluminium och plats.

Förpackningsstorlek

Vancomycin Orion 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning: pulver i 10 ml injektionsflaska av glas, kartonger med 1 eller 10 injektionsflaskor.

Vancomycin Orion 1000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning: pulver i 20 ml injektionsflaska av glas, kartonger med 1 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

lordningställande av infusionskoncentrat

500 mg injektionsflaska: löses i 10 ml sterilt vatten.

1 000 mg injektionsflaska: löses i 20 ml sterilt vatten.

Späd det rekonstituerade koncentratet omedelbart till infusionsvätska, lösning.

En ml av det rekonstituerade koncentratet till infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg vankomycinhydroklorid. pH 2,5–4,5.

För att undvika utfällning, pga att vankomycinhydroklorid vid upplösning har lågt pH, bör kanyler och katetrar för intravenöst bruk spolas med natriumkloridlösning.

Utseende av infusionskoncentratet

Klar, färglös till något gulbrun lösning fri från partiklar.

Ytterligare spädning krävs.

För förvaringsanvisningar för rekonstituerad produkt, se avsnitt 6.3

lordningställande av infusionsvätska, lösning

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

Intermittent infusion

Flaska innehållande 500 mg vankomycinhydroklorid:

För att få en 5 mg/ml vankomycinhydroklorid infusionsvätska späds 10 ml infusionskoncentrat med 90 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml, och ges som intravenös infusion.

Flaska innehållande 1 000 mg vankomycinhydroklorid:

För att få en 5 mg/ml vankomycinhydroklorid infusionsvätska späds 20 ml infusionskoncentrat med 180 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml, och ges som intravenös infusion.

Koncentrationen av vankomycinhydroklorid i infusionsvätska skall inte överstiga 5 mg/ml. Den önskade dosen skall administreras långsamt genom intravenös infusion vid en hastighet av högst 10 mg/minut, under minst 60 minuter eller ännu längre.

Kontinuerlig infusion

Detta läkemedel bör administreras som kontinuerlig infusion om intermittent infusion inte är möjlig.

Späd 1000–2000 mg löst vankomycinhydroklorid i en tillräcklig volym av ett lämpligt utspädningsmedel (se ovan). Administrera lösningen genom droppinfusion, så patienten får ordinerad daglig dos i 24 timmar.

Utseende av infusionsvätska, lösning

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

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3

Exempel: Dosering 20 mg/kg kroppsvikt till barn (10 kg) motsvarar 200 mg vankomycinhydroklorid, vilket innebär 40 ml av infusionsvätskan.

Infusionshastigheten bör inte i något fall överstiga 10 mg/min. Instruktioner för hantering finns i förpackningen.

Destruktion

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk. Oanvänd produkt måste kasseras. Ej använt läkemedel och 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: 50602, 1000 mg: 50603

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2015-09-10

Förnyat godkännande: 2020-06-02

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-01-15