

## PREPARATOMTALE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Vancomycin MIP 500 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning  
Vancomycin MIP 1000 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 hetteglass inneholder 500 mg / 1000 mg vankomycinhydroklorid ekvivalent med henholdsvis 500 000 IE / 1 000 000 IE vankomycin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

### 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.  
Fint pulver, hvit med rosa til brun nyanse.

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1. Indikasjoner

##### Intravenøs administrering

Vankomycin er indisert i alle aldersgrupper for behandling av følgende infeksjoner (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1):

- kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner (cSSTI)
- bein og leddinfeksjoner
- samfunnservert lungebetennelse (community-acquired, CAP)
- sykehuservert lungebetennelse (hospital-acquired, HAP), inkludert ventilator-assosiert lungebetennelse (VAP)
- infektiv endokarditt
- bakterieemi som oppstår i forbindelse med, eller antas å være assosiert med, noen av de ovennevnte.

Vankomycin er også indikert i alle aldersgrupper for den perioperative antibakterielle profylaksen hos pasienter som har stor risiko for å utvikle bakteriell endokarditt når de gjennomgår store kirurgiske prosedyrer.

Det bør tas hensyn til offisiell veiledning om hensiktsmessig bruk av antibakterielle midler.

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

##### Dosering

Der det er aktuelt skal vankomycin administreres i kombinasjon med andre antibakterielle midler.

##### Intravenøs administrering

Startdosen bør være basert på total kroppsvekt. Senere dosejusteringer bør baseres på serumkonsentrasjoner for å oppnå målrettede terapeutiske konsentrasjoner. Nyrefunksjon må tas i betraktning for påfølgende doser og administreringsintervall.

##### Pasienter i alderen 12 år og eldre

Den anbefalte dosen er 15 til 20 mg/kg kroppsvekt hver 8. til 12. time (ikke over 2 g per dose).

Hos alvorlig syke pasienter kan en belastningsdose på 25-30 mg/kg kroppsvekt brukes til å muliggjøre rask oppnåelse av målkonsentrasjonen av vankomycinkonsentrasjonen.

##### Spedbarn og barn i alderen fra en måned til mindre enn 12 år

Anbefalt dose er 10 til 15 mg/kg kroppsvekt hver 6. time (se pkt. 4.4).

Rettidig fødte nyfødte (fra fødsel til 27 dager etter fødselen) og premature nyfødte (fra fødsel til forventet termin pluss 27 dager)

For å etablere doseringsregimet for nyfødte, bør det søkes råd fra en lege som er erfaren i behandling av nyfødte. En mulig måte å dosere vankomycin på hos nyfødte er illustrert i følgende tabell: (se pkt. 4.4)

| PMA (uker) | Dose (mg/kg) | Administrasjonsintervall (h) |
|------------|--------------|------------------------------|
| <29        | 15           | 24                           |
| 29-35      | 15           | 12                           |
| >35        | 15           | 8                            |

PMA: postmenstrual alder [(tid fra den første dagen i den siste menstruasjonsperioden til fødselen (svangerskapsalderen) pluss tiden som er gått etter fødselen (postnatal alder)].

*Peri-operativ profylakse av bakteriell endokarditt i alle aldersgrupper*

Den anbefalte dosen er en startdose på 15 mg/kg før induksjon av anestesi. Avhengig av varigheten av operasjonen, kan en andre vankomycindose være nødvendig.

*Behandlingens varighet*

Foreslått behandlingsvarighet er vist i tabellen nedenfor. I alle tilfeller bør behandlingens varighet skreddersys til type og alvorlighetsgrad av infeksjon og individuell klinisk respons.

| Indikasjon                                                                            | Behandlingstid                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner<br>- Ingen nekrotiserende<br>- Nekrotiserende | 7 til 14 dager<br>4 til 6 uker* |
| Ben- og leddinfeksjoner                                                               | 4 til 6 uker**                  |
| Samfunnservert lungebetennelse                                                        | 7 til 14 dager                  |
| Sykehuservert lungebetennelse, inkludert ventilatorassosiert lungebetennelse          | 7 til 14 dager                  |
| Infektiv endokarditt                                                                  | 4 til 6 uker***                 |

\* Fortsett til videre debridement ikke er nødvendig, pasienten har klinisk forbedret, og pasienten er afebril i 48 til 72 timer

\*\* Lengre kurer med suppresserende behandling med egnede antibiotika bør vurderes for proteseinfeksjoner i ledd.

\*\*\* Varighet og behov for kombinasjonsterapi er basert på type hjerteklaff og organisme

Spesielle populasjoner

*Eldre*

Lavere vedlikeholdsdoser kan være påkrevd på grunn av aldersrelatert reduksjon i nyrefunksjonen.

*Nedsatt nyrefunksjon*

Hos voksne og pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør det tas hensyn til en initial startdose etterfulgt av serumvankomycinnivåer i stedet for en planlagt dosering, særlig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller de som gjennomgår renal erstatningsterapi (RRT) på grunn av de mange varierende faktorene som kan påvirke vankomycinnivåer hos dem.

Hos pasienter med mild eller moderat nyresvikt må startdosen ikke reduseres. Hos pasienter med alvorlig nyresvikt er det foretrukket å forlenge administreringsintervallet i stedet for å administrere lavere daglige doser.

Det bør tas hensyn til samtidig bruk av legemidler som kan redusere vankomycin clearance og/eller forsterke bivirkningene (se pkt.pkt. 4.4).

Vankomycin er dårlig dialyserbar ved intermitterende hemodialyse. Imidlertid øker bruk av høyfluksmembraner og kontinuerlig nyreutskiftingsterapi (CRRT) vankomycin clearance og krever generelt utskifting (vanligvis etter hemodialysesesjon ved periodisk hemodialyse).

#### *Voksne*

Dosejusteringer hos voksne pasienter kan baseres på estimert glomerulær filtreringshastighet (eGFR) med følgende formel:

Menn:  $[Vekt (kg) \times 140 - \text{alder} (\text{år})] / 72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}$

Kvinner: 0,85 x verdi beregnet av formelen ovenfor.

Den vanlige startdosen for voksne pasienter er 15 til 20 mg/kg som kan administreres hver 24. time hos pasienter med kreatininclearance mellom 20 og 49 ml/min. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 20 ml/min) eller de som har renal erstatningsbehandling, er riktig tid pkt.og antall påfølgende doser i stor grad avhengig av RRT-modalitet og bør baseres på bunnivåer av serumkonsentrasjon av vankomycin og på residual nyrefunksjon (se pkt.pkt. 4.4). Avhengig av den kliniske situasjonen kan man overveie å holde tilbake neste dose i påvente av resultatene av vankomycinivåer.

Hos den kritisk syke pasienten med nedsatt nyrefunksjon bør den første belastningsdosen (25 til 30 mg/kg) ikke reduseres.

#### *Pediatrisk populasjon*

Dosejusteringer hos pediatriske pasienter i alderen 1 år og eldre kan være basert på estimert glomerulær filtreringshastighet (eGFR) ved den reviderte Schwartz-formelen:

$eGFR (ml/min / 1,73 m^2) = (\text{høyde cm} \times 0,413) / \text{serum-kreatinin (mg/dl)}$

$eGFR (ml/min / 1,73 m^2) = (\text{høyde cm} \times 36,2 / \text{serum-kreatinin} (\mu\text{mol/l}))$

For nyfødte og spedbarn under 1 år, bør man søke ekspertråd da den reviderte Schwartz-formuleringen ikke gjelder for dem.

Orienterende doseringsanbefalinger for den pediatriske populasjonen er vist i tabellen nedenfor som følger de samme prinsippene som hos voksne pasienter.

| GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )  | IV dose     | Frekvens                   |
|------------------------------------|-------------|----------------------------|
| 50-30                              | 15 mg/kg    | 12 timer                   |
| 29-10                              | 15 mg/kg    | 24 timer                   |
| < 10                               | 10-15 mg/kg | Re-dose basert på nivåer * |
| Intermitterende hemodialyse        |             |                            |
| Peritonealdialyse                  |             |                            |
| Kontinuerlig nyreutskiftingsterapi | 15 mg/kg    | Re-dose basert på nivåer * |

\* Den aktuelle timing og mengden av påfølgende doser avhenger i stor grad av RRT-modaliteten og bør baseres på vankomycinivåer i serum oppnådd før dosering samt gjenværende nyrefunksjon. Avhengig av den kliniske situasjonen kan man overveie å holde tilbake neste dose i påvente av resultatene av vankomycinivåer.

#### *Nedsatt leverfunksjon:*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

### *Svangerskap*

Signifikant økte doser kan kreves for å oppnå terapeutisk serumkonsentrasjon hos gravide kvinner (se pkt. 4.6).

### *Overvektige pasienter*

Hos overvektige pasienter bør initialdosen tilpasses individuelt i henhold til total kroppsvekt som hos ikke-overvektige pasienter.

### Overvåkning av vankomycin serumkonsentrasjon

Hyppigheten av terapeutisk legemiddelovervåkning (TDM) må individualiseres ut fra den kliniske situasjonen og responsen på behandling, alt fra daglig prøvetaking som kan være nødvendig hos noen hemodynamisk ustabile pasienter til minst en gang i uken hos stabile pasienter som viser behandlingsrespons. Hos pasienter med normal nyrefunksjon bør serumkonsentrasjonen av vankomycin overvåkes på den andre behandlingsdagen umiddelbart før neste dose.

Hos pasienter med intermitterende hemodialyse, bør vankomycinnivåer vanligvis oppnås før hemodialysesesjonen starter.

Etter oral administrering bør overvåking av vankomycin serumkonsentrasjoner hos pasienter med inflammatoriske tarmsykdommer utføres (se pkt. 4.4).

Terapeutiske bunn (minimum) vankomycin-blodnivåer bør normalt være 10 til 20 mg/l, avhengig av infeksjonsstedet og følsomhet av patogenet. Bunnverdier på 15-20 mg/l er vanligvis anbefalt av kliniske laboratorier for å bedre dekke mottagelige-klassifisert patogener med MIC  $\geq 1$  mg/l (se pkt. 4.4 og 5.1).

Modellbaserte metoder kan være nyttige ved forutsigelse av individuelle dosebehovene for å nå en egnet AUC. Den modellbaserte tilnærmingen kan brukes både til å beregne tilpasset startdose og for dosejusteringer basert på TDM-resultater (se pkt. 5.1).

## **Administrasjonsmåte**

### Intravenøs administrasjon

Vankomycin intravenøst administreres vanligvis som en intermitterende infusjon og doseringsanbefalinger som presenteres i dette avsnittet for den intravenøse rute tilsvarer denne typen administrering.

Vankomycin skal kun gis som en langsom intravenøs infusjon av minst én time varighet eller med en maksimal hastighet på 10 mg/min (det som er lengst) som er tilstrekkelig fortynnet (minst 100 ml pr 500 mg, eller minst 200 ml pr 1000 mg) (se pkt. 4.4).

Pasienter med en begrenset væskeinntak kan også motta en oppløsning av 500 mg/50 ml eller 1000 mg/100 ml, selv om risikoen for infusjonsrelaterte bivirkninger kan økes ved disse høyere konsentrasjoner.

For informasjon om utarbeidelse av løsningen, se pkt. 6.6.

Kontinuerlig vankomycin infusjon kan vurderes for eksempel hos pasienter med ustabil vankomycinclearance.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Vankomycin bør ikke gis intramuskulært på grunn av fare for nekrose på administrasjonsstedet. pkt.

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

### Hypersensitivitetsreaksjoner

Alvorlige og noen ganger fatale overfølsomhetsreaksjoner er mulige (se pkt. 4.3 og 4.8). I tilfelle av hypersensitivitetsreaksjoner, må behandling med vankomycin avbrytes umiddelbart og tilstrekkelige nødtiltak initieres.

Hos pasienter som får vankomycin over en lengre tids periode eller samtidig med andre medikamenter som kan forårsake nøytropeni eller agranulocytose, bør antall leukocytter overvåkes med jevne mellomrom. Alle pasienter som får vankomycin bør ha jevnlig hematologiske kontroller, urinalyse, lever og nyrefunksjonsprøver.

Vankomycin må brukes med forsiktighet i pasienter med allergiske reaksjoner til teicoplanin, ettersom krysshypersensitivitet, inkludert fatal anafylaktisk sjokk, kan forekomme.

### Spektret av antibakteriell aktivitet

Vankomycin har et spektrum av antibakteriell aktivitet begrenset til grampositive organismer. Den er ikke egnet for anvendelse som monoterapi for behandling av visse typer infeksjoner, med mindre patogenet allerede er dokumentert og kjent for å være mottagelig eller det er en sterk mistanke om at det mest sannsynlige patogenet (-er) ville være egnet for behandling med vankomycin.

Rasjonell bruk av vankomycin bør ta hensyn til bakterieaktivitetsspektrum, sikkerhetsprofilen og egnetheten av standard antibakteriell terapi for å behandle den enkelte pasient.

### Ototoksisitet

Ototoksisitet, som kan være forbigående eller permanent (se pkt. 4.8) har blitt rapportert hos pasienter som tidligere døvhet, som har mottatt store intravenøse doser, eller som får samtidig behandling med en annen ototoksiske aktiv substans slik som et aminoglykosid. Behandling med vankomycin bør også unngås hos pasienter med tidligere hørselstap. Døvhet kan bli innledet av tinnitus. Erfaring med andre antibiotika tyder på at døvhet kan være progressiv tross avsluttet behandling. For å redusere risikoen for ototoxicity, bør blodnivåer bestemmes periodisk og periodisk testing av hørselsfunksjonen anbefales.

De eldre er spesielt utsatt for hørselsskader. Overvåking av vestibulære og auditiv funksjon hos eldre bør utføres i løpet av og etter behandlingen. Samtidig eller sekvensiell bruk av andre ototoksiske stoffer bør unngås.

### Infusjonsrelaterte reaksjoner

Rapid bolusadministrasjon (dvs. over flere minutter) kan være forbundet med overdrevet hypotensjon (inkludert sjokk og i sjeldne tilfeller hjertestans), histamin-lignende svar og makulopapuløst eller erytematøst utslett ( "red man syndrom" eller "rød halsen syndrom"). Vankomycin skal infuseres langsomt i en fortynnet oppløsning (2,5 til 5,0 mg/ml) ved en hastighet som ikke er større enn 10 mg/min, og i løpet av en periode på mindre enn 60 minutter for å unngå rask infusjon relaterte reaksjoner. Stans av infusjonen vanligvis resulterer i en rask avslutning av disse reaksjonene.

Frekvensen av infusjonsrelaterte reaksjoner (hypotensjon, spyling, erytem, pruritus og urtikaria) øker med samtidig administrering av anestesimidler (se pkt. 4.5). Dette kan reduseres ved administrering av vankomycin ved infusjon i løpet av minst 60 minutter før bedøvelse induksjon.

### Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), medikamentell reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelig, har blitt rapportert i forbindelse med vankomycinbehandling (se pkt. 4.8). De fleste av

disse reaksjonene skjedde i løpet av få dager og opptil åtte uker etter at behandlingen med vankomycin startet.

Ved tidspunktet for forskrivning bør pasienter informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Dersom tegn og symptomer på disse reaksjonene oppstår, skal vankomycin seponeres umiddelbart og en alternativ behandling skal vurderes. Hvis pasienten har utviklet en alvorlig kutan bivirkning (SCAR) ved bruk av vankomycin, må behandling med vankomycin ikke startes på nytt på noe tidspunkt.

#### Reaksjoner på administrasjonsstedet relatert

Smerte og tromboflebitt kan forekomme i mange pasienter som mottar intravenøs vankomycin og er av og til alvorlige. Hyppigheten og alvorligheten av tromboflebitt kan minimeres ved å administrere legemidlet langsomt som en fortynnet løsning (se pkt. 4.2), og ved å endre områder av infusjon med jevne mellomrom.

Effekt og sikkerhet av vankomycin er ikke fastslått for intratekale, intralumbare og intraventrikulære administrasjonsveier.

#### Nefrotoksisitet

Vankomycin må brukes med forsiktighet i pasienter med nyresvikt, inkludert anuria, ettersom muligheten for å utvikle toksiske effekter er mye høyere i nærvær av forlengede høye blodkonsentrasjoner. Risikoen for toksisitet øker med høye blodkonsentrasjoner eller langvarig terapi.

Regelmessig overvåking av blodnivåer av vankomycin er angitt i høydoseterapi og lengre tids bruk, særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller nedsatt hørsel, samt i samtidig administrering av nefrotoksiske eller ototoksiske stoffer, henholdsvis (se pkt. 4.2 og pkt. 4.5).

#### Pediatrisk populasjon

De nåværende intravenøse doseringsanbefalinger for den pediatriske befolkning, i særdeleshet for barn under 12 år, kan føre til sub-terapeutiske vankomycin nivåer i et betydelig antall barn. Imidlertid sikkerheten til øket vankomycin dosing har ikke blitt skikkelig vurdert og høyere doser enn 60 mg/kg/dag, kan ikke generelt anbefalt.

Vankomycin bør brukes med spesiell forsiktighet hos premature nyfødte og små barn, på grunn av deres renal umodenhet og en mulig økning i serumkonsentrasjonen av vankomycin. De blodkonsentrasjoner av vankomycin bør derfor overvåkes nøye hos disse barna. Samtidig administrasjon av vankomycin og anestesimidler har vært assosiert med erytem og histaminlignende flushing hos barn. På lignende måte, samtidig bruk av nefrotoksiske midler slik som aminoglykosid-antibiotika, NSAID (for eksempel, ibuprofen for lukking av ductus arteriosus) eller amfotericin B er forbundet med en økt risiko for nefrotoksisitet (se pkt. 4.5), og derfor mer hyppig overvåking av vankomycin serumnivåer og nyrefunksjonen er indikert.

#### Bruk hos eldre

Den naturlige dekrement av glomerulær filtrasjon med økende alder kan føre til forhøyede serumkonsentrasjoner av vankomycin hvis doseringen ikke justeres (se pkt. 4.2).

#### Legemiddelinteraksjoner med anestetika

Bedøvelse induisert myokardial depresjon kan bli forsterket av vankomycin. Under anestesi, må dosene være godt utvannet og administrert langsomt med nøye overvåking av hjertefunksjoner. Posisjon endringer bør utsettes inntil infusjonen er fullført for å tillate justering postural (se pkt. 4.5).

#### Pseudomembranøs enterokolitt

Ved alvorlig vedvarende diaré muligheten for pseudomembranøs enterokolitt som kan være livstruende må tas i betraktning (se pkt 4.8). Anti-diarrhoeic legemidler må ikke gis.

#### Superinfeksjoner

Langvarig bruk av vankomycin kan resultere i overvekst av ikke-følsomme organismer. Nøye observasjon av pasienten er viktig. Hvis superinfeksjon oppstår under behandlingen, må tiltak iverksettes.

#### Øyesykdommer

Vankomycin er ikke godkjent for intrakameral eller intravitreal bruk, inkludert ved profylakse av endoftalmitt.

Hemorragisk okklusiv retinal vaskulitt (HORV), inkludert permanent synstap, er observert i individuelle tilfeller etter intrakameral eller intravitreal bruk av vankomycin under eller etter kataraktkirurgi.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Vankomycin / andre potensielt nyre- eller hørselsskadelige medikamenter

Samtidig eller konsekutiv bruk av vankomycin og andre potensielt oto- eller nefrotoksiske medikamenter (f.eks. piperacillin/tazobactam) kan forsterke oto- og/eller nefrotoksisiteten (se pkt. 4.4). Særlig ved samtidig bruk av aminoglykosider er nøye overvåkning nødvendig. I slike tilfeller skal maksimaldosen av vankomycin reduseres til 500 mg hver 8. time.

#### Vankomycin / anestesimidler

Det foreligger rapporter om at hyppigheten av mulige bivirkninger (f.eks. hypotensjon, rødfarget hud, erytem, urtikaria og kløe) øker i tidsmessig sammenheng med en intravenøs vankomycin-infusjon ved samtidig bruk av vankomycin og narkosemidler. For å unngå disse effektene, må vankomycin gis minst 60 minutter før anestesi innledes (se pkt 4.4).

#### Vankomycin / muskelrelakserende midler

Hvis vankomycin brukes under eller straks etter en operasjon samtidig med muskelrelakserende midler (f.eks. suksinylkolin), kan deres virkning (neuromuskulær blokkering) forsterkes og forlenges.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Det foreligger ikke tilstrekkelige data for bruk av vankomycin hos gravide. Dyreforsøk har ikke vist tegn til misdannelser, de er imidlertid ikke tilfredsstillende med hensyn til en vurdering av effekten for gravide, fødsler og postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Kvinner som er gravide eller som ammer må derfor kun benytte vankomycin etter en nøyaktig nytte-risiko vurdering.

Vankomycin går over i morsmelken. Hos spedbarn kan det oppstå forstyrrelser i tarmfloraen, med diaré, soppinfeksjoner og muligens sensibilisering.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Vancomycin MIP 500 mg / 1000 mg har ingen, eller ubetydelig innvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige bivirkningene er flebitt, pseudoallergiske reaksjoner og rødhet på overkroppen ("red neck syndrom") i forbindelse med for rask intravenøs infusjon av vankomycin.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), medikamentell reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), har blitt rapportert i forbindelse med behandling med vankomycin (se pkt. 4.4).

#### Tabell med liste over bivirkninger

Innenfor hver gruppe er bivirkninger presentert i synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkningene nedenfor er definert ved hjelp av MedDRA-konvensjonen og database for organklasser:

Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$   $<1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $<1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $<1/1000$ ); svært sjeldne ( $<1/10\ 000$ ); ikke kjent (kan ikke beregnes ut fra tilgjengelige data).

| <b>Organklasse</b>                                               |                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Frekvens</b>                                                  | <b>Bivirkning</b>                                                                                                |
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>                    |                                                                                                                  |
| Sjelden                                                          | Reversibel neutropeni, agranulocytose, eosinofili, trombocytopeni, pancytopeni                                   |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>                             |                                                                                                                  |
| Sjelden                                                          | Hypersensitivitetsreaksjoner, anafylaktiske reaksjoner                                                           |
| <b>Sykdommer i øre og labyrint</b>                               |                                                                                                                  |
| Mindre vanlig                                                    | Forbigående eller permanent tap av hørsel                                                                        |
| Sjelden                                                          | Vertigo, tinnitus, svimmelhet                                                                                    |
| <b>Hjertesykdommer</b>                                           |                                                                                                                  |
| Svært sjelden                                                    | Hjertestans                                                                                                      |
| <b>Karsykdommer</b>                                              |                                                                                                                  |
| Vanlig                                                           | Nedgang i blodtrykk                                                                                              |
| Sjelden                                                          | Vaskulitt                                                                                                        |
| <b>Respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>                |                                                                                                                  |
| Vanlig                                                           | Dyspné, stridor                                                                                                  |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                               |                                                                                                                  |
| Sjelden                                                          | Kvalme                                                                                                           |
| Svært sjelden                                                    | Pseudomembranøs enterokolitt                                                                                     |
| Ikke kjent                                                       | Oppkast, diaré                                                                                                   |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                |                                                                                                                  |
| Vanlig                                                           | Rødhet på overkroppen ("red man syndrome"), eksantem og slimhinnebetennelse, pruritus, urticaria                 |
| Svært sjelden                                                    | Eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom, Toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lineær IgA bulløs dermatose   |
| Ikke kjent                                                       | Eosinofili og systemiske symptomer (DRESS syndrom), AGEF (akutt generalisert eksantematøs pustulose)             |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>                             |                                                                                                                  |
| Vanlig                                                           | Nyresvikt manifestert i første rekke ved økt serumkreatinin og serum urea                                        |
| Sjelden                                                          | Interstitiell nefritt, akutt nyresvikt                                                                           |
| Ikke kjent                                                       | Akutt tubulær nekrose                                                                                            |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> |                                                                                                                  |
| Vanlig                                                           | Flebitt, rødhet på overkroppen og ansikt                                                                         |
| Sjelden                                                          | Feber som følge av overfølsomhet overfor legemidlet, skjelving, smerter og muskelpasmer i brystet og ryggmuskler |

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reversibel neutropeni som vanligvis starter en uke eller mer etter oppstart med intravenøs terapi eller etter total dose på mer enn 25 g.

Under eller like etter rask infusjon kan anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner inkludert tungpustethet forekomme. Reaksjonene avtar når administrering stoppes, vanligvis mellom 20 minutter og 2 timer. Vankomycin bør infunderes langsomt (se pkt 4.2 og 4.4). Nekrose kan oppstå etter intramuskulær injeksjon.

Tinnitus, kan oppstå i forkant av innsettende døvhets, bør betraktes som en indikasjon for å avslutte behandlingen.

Ototoksisitet har primært vært rapportert hos pasienter som ble gitt høye doser, eller hos pasienter som samtidig ble behandlet med andre ototoksiske legemidler (som aminoglykosider), eller hos pasienter som hadde en pre-eksisterende reduksjon i nyrefunksjon eller hørsel.

### Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen er vanligvis lignende blant barn og voksne pasienter. Nefrotoksisitet er beskrevet hos barn, vanligvis i forbindelse med andre nefrotoksiske midler slik som aminoglykosider.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Toksisitet på grunn av overdosering er blitt rapportert. 500 mg intravenøst gitt til et barn på 2 år gitt letal intoksikasjon. 56 g fordelt på 10 døgn til voksen har gitt nyresvikt. Ved bestemte risikokonstellasjoner (f.eks. ved sterkt nedsatt nyrefunksjon) kan det forekomme høye serumkonsentrasjoner, ototoksiske og nefrotoksiske effekter.

### Tiltak ved overdosering:

- En spesifikk motgift (antidot) er ikke kjent.
- Høye serumkonsentrasjoner kan effektivt reduseres gjennom hemodialyse, med bruk av polysulfonmembraner, og med hemofiltrasjonsprinsippet eller hemoperfusjon med polysulfon-harpikser.
- Ved overdosering er forøvrig en symptomatisk behandling under opprettholdelse av nyrefunksjonen nødvendig.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Glykopeptidantibakterielle midler

ATC-kode: J01XA01

### Virkningsmekanismen

Vankomycin er et tricyklisk glykopeptidantibiotikum som hemmer syntesen av celleveggen hos sensitive bakterier ved å binde seg med høy affinitet til det D-alanyl-D-alanin-terminus av celleveggs forløperenheter. Legemidlet har baktericid virkning på mikroorganismer under celledeling. I tillegg svekker det permeabiliteten av bakteriecellemembran og RNA-syntese.

### Farmakokinetiske / farmakodynamiske forhold

Vankomycin viser konsentrasjons-uavhengig aktivitet med arealet under konsentrasjonskurven (AUC) dividert med den minste inhiberende konsentrasjon (MIC) av målorganismen som den primære parameter for prediktiv effekt. På basis av *in vitro*, dyr og begrensede data fra mennesker,

har en AUC/MIC-forhold på 400 blitt etablert som en PK/PD-target for å oppnå klinisk effekt med vankomycin. For å oppnå dette målet når MICer er  $\geq 1,0$  mg/l, dosering i det øvre området og høy bunnserumkonsentrasjoner (15-20 mg/l) er nødvendig (se pkt. 4.2).

### Resistensmekanisme

Ervervet resistens til glykopeptider ses oftest hos enterokokker, og skyldes aktiverte *van* genkomplekser som modifiserer den D-alanyl-D-alanin target til D-alanyl-D-laktat eller L-alanyl-D-serin som binder vankomycin dårlig. I noen land er det observert økte tilfeller av resistens, spesielt i enterokokker. Multi-resistente stammer av *Enterococcus faecium* er spesielt alarmerende.

*Van*-gener har i sjeldne tilfeller blitt funnet i *Staphylococcus aureus*, der forandringer i celleveggstrukturen resulterer i "intermediær" følsomhet, som oftest er heterogen. I tillegg ble det rapportert om meticillinresistente *Staphylococcus* stammer (MRSA) med redusert følsomhet for vankomycin. Den reduserte følsomheten, eller resistensen overfor vankomycin i *Staphylococcus* er ikke godt forstått. Flere genetiske elementer og multiple mutasjoner er påkrevd.

Det er ingen kryssresistens mellom vankomycin og andre klasser av antibiotika. Kryssresistens med andre glykopeptidantibiotika som teicoplanin, ikke forekommer. Sekundær utvikling av resistens under behandling er sjelden.

### Synergisme

Kombinasjonen av vankomycin med et aminoglykosid antibiotika har en synergistisk effekt mot mange stammer av *Staphylococcus aureus*, ikke-enterokokker fra gruppe D-streptokokker, enterokokker og streptokokker av viridans -gruppen. Kombinasjonen av vankomycin med et cefalosporin har en synergistisk effekt mot visse oksacillin-resistente *Staphylococcus epidermidis* stammer, og kombinasjonen av vankomycin med rifampicin har en synergistisk effekt mot *Staphylococcus epidermidis* og en delvis synergistisk effekt mot visse *Staphylococcus aureus* stammer. Ettersom vankomycin i kombinasjon med et cefalosporin også kan ha en antagonistisk virkning mot enkelte *Staphylococcus epidermidis* stammer, og i kombinasjon med rifampicin mot visse *Staphylococcus aureus* stammer, er foregående synergisme testing nyttig.

Prøver for bakteriekulturer skal anskaffes for å isolere og identifisere utløsende organismer, og for å bestemme deres følsomhet overfor vankomycin.

### Følsomhet og brytningspunkter

Vankomycin er aktivt mot Gram-positive bakterier, slik som stafylokokker, streptokokker, enterokokker, pneumokokker, og clostridia. Gram-negative bakterier er resistente.

Forekomsten av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Om nødvendig bør ekspertråd søkes når lokal prevalens av resistens er slik at det kan stilles spørsmål ved nytten av midlet i det minste ved noen typer infeksjoner. Denne informasjonen gir bare omtrentlig veiledning om sannsynligheten for at mikroorganismer følsom overfor vankomycin.

Brytningspunkter for minimum hemmende konsentrasjon (MIC) fra EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) er som følger:

|                                           | Følsom        | Resistent  |
|-------------------------------------------|---------------|------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup> | $\leq 2$ mg/l | $> 2$ mg/l |
| Koagulase-negative stafylokokker          | $\leq 4$ mg/l | $> 4$ mg/l |
| <i>Enterococcus</i> spp.                  | $\leq 4$ mg/l | $> 4$ mg/l |
| Streptococcus grupper A, B, C and G       | $\leq 2$ mg/l | $> 2$ mg/l |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>           | $\leq 2$ mg/l | $> 2$ mg/l |

|                         |          |          |
|-------------------------|----------|----------|
| Gram positive anaerober | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l |
|-------------------------|----------|----------|

<sup>1</sup> *S. aureus* med vankomycin MIC-verdier på 2 mg / l er på grensen av villtype fordeling, og det kan være en svekket klinisk respons.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>Vanlige følsomme arter</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Gram positive</b><br><i>Enterococcus faecalis</i><br><i>Staphylococcus aureus</i><br>Methicillinresistent <i>Staphylococcus aureus</i><br>Koagulase-negative <i>Staphylococci</i><br><i>Streptococcus</i> spp.<br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br><i>Enterococcus</i> spp.<br><i>Staphylococcus</i> spp. |
| <b>Anaerobiske arter</b><br><i>Clostridium</i> spp. undtagen <i>Clostridium innocuum</i><br><i>Eubacterium</i> spp.<br><i>Peptostreptococcus</i> spp.                                                                                                                                                          |
| <b><u>Arter, for hvilke ervervet motstand kan være et problem</u></b>                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Enterococcus faecium</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b><u>Naturlig motstandsdyktig</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Alle Gram negative bakterier</b><br><br><b>Gram-positive aerobe arter</b><br><i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i><br>Heterofermentative <i>Lactobacillus</i><br><i>Leuconostoc</i> spp.<br><i>Pediococcus</i> spp.                                                                                           |
| <b>Anaerobiske arter</b><br><i>Clostridium innocuum</i>                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Utvikling av resistens overfor vankomycin er forskjellig fra et sykehus til et annet, derfor bør det lokale mikrobiologiske laboratoriet kontaktes for aktuell lokal informasjon.                                                                                                                              |

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Vankomycin administreres intravenøst for behandling av systemiske infeksjoner.

Til pasienter med normal nyrefunksjon resulterer gjentatte intravenøse infusjoner av 1 g vankomycin (15 mg/kg) over 60 minutter omtrentlig gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon på 50-60 mg/l, 20 til 25 mg/l og 5-10 mg/l, henholdsvis umiddelbart, 2 timer og 11 timer etter fullført infusjon, henholdsvis. Plasmanivåene som oppnås etter gjentatte doser er tilsvarende de som oppnås etter en enkelt dose.

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet er ca. 60 l/1,73 m<sup>2</sup> kroppsoverflate. Ved serumkonsentrasjoner av vankomycin på 10 mg/l til 100 mg/l, er bindingen av legemidlet til plasmaproteiner ca 30-55%, målt ved hjelp av ultra-filtrering.

Vankomycin diffunderer lett over placenta og fordeles i navlestrengsblod. I ikke-betente hjernehirner, passerer vankomycin blod-hjerne-barrieren bare i en liten grad.

### Biotransformasjon

Det er svært lite metabolisme av stoffet. Etter parenteral administrering utskilles det nesten fullstendig som et mikrobiologisk aktivt stoff (ca. 75-90% i løpet av 24 timer) gjennom glomerulær filtrering via nyrene.

### Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden av vankomycin er 4 til 6 timer hos pasienter med normal nyrefunksjon og 2,2-3 timer hos barn. Plasmaclearance er omtrent 0,058 l/kg/time og nyre clearance ca. 0,048 l/kg/time. I løpet av første 24 timer utskilles omtrent 80% av en administrert dose av vankomycin i urinen ved glomerulær filtrering. Nedsatt nyrefunksjon forsinker utskillelsen av vankomycin. Hos pasienter uten nyrefunksjon er gjennomsnittlig halveringstid 7,5 dager. På grunn av ototoksisitet av vankomycin er vankomycin adjuvansterapi er overvåkning av plasmakonsentrasjonene indisert i slike tilfeller.

Biliær utskillelse er ubetydelig (mindre enn 5% av en dose).

Selv om vankomycin ikke elimineres effektivt ved hemodialyse eller peritoneal dialyse, har det vært rapportert om en økning i vankomycin clearance med hemoperfusjon og hemofiltrasjon.

### Lineraritet / ikke-linearitet

Vankomycin-konsentrasjonen øker generelt proporsjonalt med økende dose. Plasmakonsentrasjoner ved multipl doseadministrering er lik plasmakonsentrasjoner etter administrering av en enkeltdose.

### Egenskaper hos spesifikke grupper

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Vankomycin utskilles hovedsakelig ved glomerulær filtrering. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er den terminale halveringstiden av vankomycin forlenget og den totale clearance redusert. Derfor bør optimal dose beregnes på linje med doserings anbefalinger som er gitt i pkt. 4.2. Dosering og administrasjon.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Vankomycins farmakokinetikk forandres ikke hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

#### *Gravide kvinner*

Betydelig høyere doser kan være nødvendig for å oppnå terapeutiske serumkonsentrasjoner hos gravide kvinner (se pkt. 4.6).

#### *Overvektige pasienter*

Distribusjonen av vankomycin kan være endret hos overvektige pasienter på grunn av økning i distribusjonsvolum, i renal clearance og mulige endringer i plasmaproteinbinding. I disse subpopulasjoner ble det funnet høyere vankomycin serumkonsentrasjonen enn hva man forventer hos friske voksne menn (se pkt. 4.2).

### Pediatrisk populasjon

Vankomycins farmakokinetikk har vist bred interindividuell variasjon hos premature nyfødte og nyfødte født ved termin. Hos nyfødte varierer distribusjonsvolumet av vankomycin etter intravenøs administrering mellom 0,38 og 0,97 l/kg, i likhet med voksenverdier, mens utskillelse varierer

mellom 0,63 og 1,4 ml/kg/min. Halveringstiden varierer mellom 3,5 og 10 timer, og er lengre enn hos voksne, hvilket gjenspeiler den normalt lavere verdien for utskillelse hos nyfødte.

Hos spedbarn og eldre barn er distribusjonsvolumet i området mellom 0,26 til 1,05 l / kg, mens clearance varierer fra 0,33 til 1,87 ml/kg/min.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Hos rotter, som i 35 dager fikk en daglig dose på 1500 mg/kg, ble det i en studie påvist retikulocytose og lymfocytopeni. Thymus- og miltvekten var redusert etter dagsdoser på 750 mg/kg. Det ble observert en reduksjon total protein, glukose og kolesterol og histologiske endringer i caecum-slimhinnen. Det ble observert lokale reaksjoner, spesielt ved injeksjonsstedet hos hunder og aper etter at 25 til 50 mg/kg ble gitt intravenøst. Nefrotoksisitet ble observert etter intravenøse doser på 50 mg/kg hos hunder og 350 mg/kg hos rotter.

Vankomycin er kun begrenset kontrollert angående mutagene virkninger. Testene som er gjennomført hittil har vist negativt resultater. Det er ikke gjennomført langtidsstudier med vankomycin angående karsinogenitet. Ved studier av rotter og kaniner med doser på 200 mg/kg hhv. 120 mg/kg ble det ikke observert teratogene effekter. Det foreligger ikke studier angående bruk i den peri-/postnatale perioden eller angående virkningene legemidlet kan ha på fruktbarheten.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Ingen

### **6.2 Uforlikeligheter**

Vankomycin-oppløsninger har en lav pH-verdi. Dette kan ved blanding med andre substanser føre til at oppløsningen blir kjemisk eller fysisk ustabil. Enhver parenteral oppløsning bør derfor, før bruk, kontrolleres visuelt mot nedfall og misfarging. Uklarheter oppstod når vankomycin-oppløsninger ble blandet med følgende substanser: aminofyllin; barbiturater; benzylpenicilliner; kloramfenikolhydrogensuksinat; klortiazid-natrium; deksametason-21-dihydrogenfosfat-dinatrium; heparin-natrium; hydrokortison-21-hydrogensuksinat; meticillin-natrium; natriumhydrogenkarbonat; nitrofurantoin-natrium; novobiocin-natrium; fenytoin-natrium; sulfadiacin-natrium; sulfafurazol-dietanolamin.

For informasjon angående kompatible løsninger, se pkt. 6.6.

Vankomycin-oppløsning bør gis atskilt fra andre legemidler, dersom en kjemisk-fysisk kompatibilitet ikke er påvist.

### Kombinasjonsterapi

I tilfelle av en kombinasjonsterapi med vankomycin og andre antibiotika/kjemoterapeutika må preparatene gis atskilt.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

#### Holdbarhet for rekonstituert konsentrat til infusjonsvæske:

Den kjemiske og fysikalske stabiliteten av den rekonstituerte oppløsningen ble påvist å ha en lagringstid på 96 timer ved en temperatur  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ .

#### Holdbarhet for den tilberedte oppløsningen:

Den kjemiske og fysikalske stabiliteten til den fortynnete oppløsningen ble påvist å ha en lagringstid på 96 timer ved en temperatur på  $2-8^{\circ}\text{C}$ .

Tiden mellom rekonstitusjonen av pulveret til bruken av den fortynnete infusjonsoppløsningen må ikke være lenger enn 96 timer.

Fra et mikrobiologisk standpunkt bør tilberedte infusjonsoppløsninger brukes omgående. Hvis dette ikke gjøres ligger ansvaret for lagringsforhold og lagringstid hos brukeren. Normalt kan en lagringstid på 24 timer, ved 2-8°C, bare overskrides hvis tilberedningen av infusjonsløsningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.  
For oppbevaring av den rekonstituerte oppløsningen, se pkt. 6.3.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hetteglass (fargeløst glass, hydrolytisk klasse I) med kork (bromobutylgummi) og flip-top-kappe (aluminium og polypropylen).

1 hetteglass inneholder 500 mg / 1000 mg vankomycinhydroklorid ekvivalent med 500 000 IE / 1 000 000 IE vankomycin.

##### Pakningsstørrelser:

Vancomycin MIP 500 mg

|    |            |
|----|------------|
| 1  | hetteglass |
| 5  | hetteglass |
| 10 | hetteglass |
| 15 | hetteglass |
| 20 | hetteglass |
| 25 | hetteglass |

Vancomycin MIP 1000 mg

|    |            |
|----|------------|
| 1  | hetteglass |
| 5  | hetteglass |
| 10 | hetteglass |
| 15 | hetteglass |
| 20 | hetteglass |
| 25 | hetteglass |

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

##### Tilberedning av intravenøs oppløsning:

Innholdet i et hetteglass Vancomycin MIP 500 mg oppløses i 10 ml vann til injeksjonsvæsker, og fortynnes ytterligere med andre infusjonsoppløsninger (vann til injeksjonsvæsker, Glukoseoppløsning 5%, fysiologisk saltoppløsning) til minimum 100 ml. Innholdet i et hetteglass Vancomycin MIP 1000 mg oppløses i 20 ml vann til injeksjonsvæsker, og fortynnes ytterligere med andre infusjonsoppløsninger (vann til injeksjonsvæsker, Glukoseoppløsning 5%, fysiologisk saltoppløsning) til minimum 200 ml (se også pkt. 4.2).

Ved rekonstitusjon dannes en klar, fargeløs til lett gulaktig oppløsning.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Vancomycin MIP 500 mg: 04-2718  
Vancomycin MIP 1000 mg: 04-2720

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE**

2009-05-12 / 2011-01-28

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

10.03.2021