

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vancomycin Fresenius Kabi 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Vancomycin Fresenius Kabi 1000 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 500 mg vankomycinhydroklorid, tilsvarende 500 000 IE vankomycin. Ved rekonstituering i 10 ml vann til injeksjonsvæsker inneholder konsentratet 50 mg/ml vankomycinhydroklorid.

Hvert hetteglass inneholder 1000 mg vankomycinhydroklorid, tilsvarende 1 000 000 IE vankomycin. Ved rekonstituering i 20 ml vann til injeksjonsvæsker inneholder konsentratet 50 mg/ml vankomycinhydroklorid.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Hvitt til kremfarget porøst pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Intravenøs administrering

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

- kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner (cSSTI)
- bein- og leddinfeksjoner
- samfunnservert lungebetennelse (community-acquired, CAP)
- sykehus-ervert lungebetennelse (hospital-acquired, HAP), inkludert ventilator-assosiert lungebetennelse (VAP)
- Infektiv endokarditt

Vankomycin er også indisert 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.

Peroral administrering

Vankomycin er indisert i alle aldersgrupper for behandling av *Clostridioides difficile*-infeksjon (CDI) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer om hensiktsmessig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Når 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. timer (ikke overstige 2 g per dose).

Hos alvorlig syke pasienter kan en belastningsdose på 25-30 mg/kg kroppsvekt brukes til å muliggjøre rask oppnåelse av mål for vankomycinkonsentrasjon i serum.

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

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

Rettidig nyfødte (fra fødsel til 27 dager etter fødselen) og prematur nyfødte (fra fødsel til forventet nedkomst 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)	Administreringsintervall (t)
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

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

Perioperativ 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 annen vankomycindose være nødvendig.

Behandlingstid

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

Indikasjon	Behandlingstid
Kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner - ikke-nekrotiserende - nekrotisernde	7 til 14 dager 4 til 6 uker*
Ben- og leddinfeksjoner	4 til 6 uker**
Samfunnservvert lungebetennelse	7 til 14 dager
Sykehus-ervert lungebetennelse, inkludert ventilatorrelatert lungebetennelse	7 til 14 dager
Infektiv endokarditt	4 til 6 uker***

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

** Lengre forløp med oral suppresjonsbehandling med egnede antibiotika, bør vurderes for protese leddinfeksjoner

*** Varighet og behov for kombinasjonsterapi er basert på hjerteventiltype og organisme

Spesielle populasjoner

Eldre

Lavere vedlikeholdsdoser kan være påkrevd på grunn av aldersrelatert redusert nyrefunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos voksne og pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør det vurderes å gi en initial startdose etterfulgt av måling av vankomycinnivåer i serum i stedet for en planlagt dosering, særlig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller for de som gjennomgår renal erstatningsbehandling (RRT) på grunn av de mange varierende faktorer som kan påvirke vankomycinnivåer hos dem.

Hos pasienter med mild eller moderat nyresvikt må ikke startdosen 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 utskillelse av vankomycin og/eller forsterke bivirkningene (se pkt. 4.4).

Vankomycin er dårlig dialyserbar ved intermitterende hemodialyse. Ved bruk av høyflux membraner og kontinuerlig nyreerstatningsbehandling (CRRT) øker utskillelse av vankomycin og krever generelt en erstatningsdose (vanligvis etter hemodialysen dersom det er intermitterende 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: $0,85 \times \text{verdien som er beregnet av formelen ovenfor.}$

Den vanlige startdosen for voksne pasienter er 15-20 mg/kg som kan administreres hver 24. time hos pasienter med kreatininclearance mellom 20-49 ml/minutt. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 20 ml/minutt) eller de som får nyreerstatningsbehandling, er riktig tid og mengde av påfølgende dose i stor grad avhengig av RRT-modalitet og bør baseres på vankomycinnivåer i serum og på gjenværende nyrefunksjon (se pkt. 4.4). Avhengig av den kliniske situasjonen, kan det vurderes å holde tilbake neste dose mens man venter på resultater av vankomycinnivåer i serum.

Hos den kritisk syke pasienten med nedsatt nyrefunksjon bør den første belastningsdosen (25-30 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:

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

$eGFR (ml/minutt/1,73 m^2) = (\text{høyde cm} \times 36,2 / \text{serumkreatinin} (\mu\text{mol/liter}))$

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

Orienterende doseringsanbefalinger for den pediatriiske populasjonen som følger de samme prinsippene som hos voksne pasienter, er vist i tabellen nedenfor:

GFR (ml/minutt/1,73 m ²)	Intravenøs dose	Hyppighet
50-30	15 mg/kg	12 timer
29-10	15 mg/kg	24 timer
< 10	10-15 mg/kg	Redosering basert på serumnivåer*
Intermitterende hemodialyse		
Peritoneal dialyse		
Kontinuerlig nyreerstatningsbehandling	15 mg/kg	Redosering basert på serumnivåer*

*Det riktige tidspunkt og mengde av påfølgende doser er i stor grad avhengig av RRT-modalitet og bør baseres på vankomycinivåer i serum oppnådd før dosering og på gjenværende nyrefunksjon. Avhengig av den kliniske situasjonen, kan det vurderes å holde tilbake neste dose mens man venter på resultater av vankomycinivåer i serum.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Graviditet

Signifikant høyere doser kan være nødvendig for å oppnå terapeutisk serumkonsentrasjon hos gravide kvinner (se pkt. 4.6).

Svært overvektige pasienter

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

Peroral administrering

Pasienter i alderen 12 år og eldre

Behandling av *Clostridioides difficile*-infeksjon (CDI):

Den anbefalte dosen med vankomycin er 125 mg hver 6. time i 10 dager for den første episoden av ikke-alvorlig CDI. Dosen kan økes til 500 mg hver 6. time i 10 dager ved alvorlig eller komplisert sykdom. Maksimal daglig dose skal ikke overskride 2 g.

For pasienter med gjentatte episoder med CDI bør det vurderes å behandle den aktuelle episoden med 125 mg vankomycin 4 ganger daglig i 10 dager, etterfulgt av gradvis seponering, f.eks. ved gradvis dosereduksjon til 125 mg daglig eller et pulsregime, f.eks. med 125-500 mg daglig hver 2.-3. dag i minst 3 uker.

Nyfødte, spedbarn og barn yngre enn 12 år

Den anbefalte dosen er 10 mg/kg peroralt hver 6. time i 10 dager. Maksimal daglig dose skal ikke overskride 2 g.

Behandlingsvarighet for vankomycin skal tilpasses det kliniske forløpet til hver enkelt pasient. Hvis mulig, skal antibiotikumet som har forårsaket CDI seponeres. Tilstrekkelig tilførsel av væske og elektrolytter skal sikres.

Monitorering av vankomycin konsentrasjoner i serum

Hyppigheten av terapeutisk legemiddelovervåking (therapeutic drug monitoring, TDM) må individualiseres basert på den kliniske situasjonen og respons på behandling; 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 på intermitterende hemodialyse, bør vankomycinnivåer vanligvis oppnås før hemodialysesesjonen starter.

Etter peroral administrering bør vankomycinkonsentrasjonen i serum overvåkes hos pasienter med betennelsessykdommer i tarmen (se pkt. 4.4).

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

Modellbaserte metoder kan være nyttige ved forutsigelse av individuelle dosebehovene for å nå en adekvat 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 administrering

Intravenøs vankomycin administreres vanligvis som en intermitterende infusjon og doseringsanbefalinger som beskrives i denne seksjonen for intravenøs rute tilsvarende denne typen administrering.

Vankomycin skal kun gis som en langsom intravenøs infusjon over en periode på minst en time eller med en maksimal hastighet på 10 mg/minutt (den som gir lengst tid) som er tilstrekkelig fortynnet (minst 100 ml per 500 mg, eller minst 200 ml per 1 g) (se pkt. 4.4).

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

Kontinuerlig vankomycin infusjon kan vurderes f.eks. hos pasienter med ustabil utskillelse av vankomycin.

Peroral administrering

Innhold i hetteglass for parenteral administrering kan brukes etter rekonstituering og enten gis til pasienten for å drikke, eller administreres via nasogastrisk sonde.

Vanlig smakssirup kan tilsettes oppløsningen ved tidspunkt for administrering for å forbedre smaken.

For instruksjoner om rekonstituering/fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet (se pkt. 4.4).

Vankomycin skal ikke administreres intramuskulært på grunn av risikoen for nekrose på administrasjonsstedet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige og noen ganger fatale overfølsomhetsreaksjoner er mulige (se pkt. 4.3 og 4.8). I tilfeller av overfølsomhetsreaksjoner, må behandling med vankomycin avbrytes umiddelbart og tilstrekkelig nødtiltak iverksettes.

Hos pasienter som får vankomycin over en lengre periode eller samtidig med andre legemidler som kan forårsake nøytropeni eller agranulocytose, bør leukocyttnivåer overvåkes jevnlig. Alle pasienter som får vankomycin bør ta jevnlig blodprøver, urinprøver, funksjonstester i lever og nyrer.

Vankomycin bør brukes med forsiktig hos pasienter som har opplevd allergiske reaksjoner overfor teikoplanin, ettersom kryssoverfølsomhet, inkludert fatalt anafylaktisk sjokk, kan forekomme.

Antibakterielt spekter

Vankomycin har et antibakterielt spekter begrenset til grampositive organismer. Vankomycin er ikke egnet for anvendelse som et enkelt middel for behandling av enkelte infeksjoner med mindre patogenet allerede er dokumentert og kjent for å være følsomt eller at det er en sterk mistanke at det sannsynlige patogenet er følsomt overfor vankomycin.

Rasjonell bruk av vankomycin bør ta hensyn til antibakterielt spekter, sikkerhetsprofil 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 med tidligere døvhets, som har fått store intravenøse doser, eller som har blitt behandlet med en annen ototoksisk substans som for eksempel aminoglykosid. Vankomycin bør også unngås hos pasienter med tidligere hørselstap. Døvhets kan bli etterfulgt av tinnitus. Erfaring med andre antibiotika tyder på at døvhets kan være progressiv tross avsluttet behandling. For å redusere risikoen for ototoksisitet, bør blodprøver tas regelmessig og hørselsfunksjon testes periodisk.

Eldre er spesielt utsatt for hørselsskader. Overvåking av vestibulær og auditiv funksjon hos eldre bør gjøres under og etter behandling. Samtidig eller sekvensiell bruk av andre ototoksiske stoffer bør unngås.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Dersom legemidlet administreres som en rask støtdose (f.eks. over noen minutter) kan det oppstå uttalt hypotensjon (inkludert sjokk og sjeldnere hjertestans), histaminliknende reaksjoner og makulopapuløst utslett eller erytematøst utslett ("red man's syndrome" eller "red neck syndrome"). Vankomycin bør infunderes langsomt som en fortynnet oppløsning (2,5 til 5,0 mg/ml) med en hastighet som ikke er større enn 10 mg/minutt og over minst 60 minutter for å unngå reaksjoner som følge av rask infusjon. Etter avsluttet infusjon går slike reaksjoner vanligvis raskt tilbake.

Hyppigheten av infusjonsrelaterte reaksjoner (hypotensjon, rødming, erytem, urtikaria og kløe) øker ved samtidig administrering av anestesimidler (se pkt. 4.5). Dette kan reduseres ved å administrere vankomycin som infusjon over minst 60 minutter, før induksjon av anestesi.

Reaksjoner på administrasjonssted

Smerte og tromboflebitt kan forekomme hos mange pasienter som mottar intravenøs vankomycin og kan noen ganger være alvorlig. Hyppigheten og alvorlighetsgraden av tromboflebitt kan reduseres ved å gi legemidlet langsomt som en fortynnet oppløsning (se pkt. 4.2) og ved å skifte infusjonssted regelmessig.

Effekt og sikkerhet for vankomycin er ikke fastslått ved intratekal, intralumbar og intraventrikulær administrasjonsmåte.

Nefrotoksisitet

Vankomycin må brukes med forsiktighet hos pasienter med nyresvikt, inkludert anuri, ettersom muligheten for å utvikle toksiske effekter er mye høyere ved høy konsentrasjon i blodet over tid. Risikoen for toksisitet er økt ved høye blodkonsentrasjoner eller langvarig terapi.

Regelmessig monitorering av blodnivåer av vankomycin er indisert ved høydose terapi og langtidsbruk, særskilt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller nedsatt hørsel, og likeledes ved samtidig bruk av henholdsvis nefro- eller ototoksiske substanser (se pkt. 4.2 og pkt. 4.5).

Pediatrik populasjon

De nåværende intravenøse doseringsanbefalingene for den pediatrike populasjon, spesielt for barn under 12 år, kan føre til sub-terapeutiske vankomycinivåer i et betydelig antall barn. Sikkerheten til økt vankomycin dosering har allikevel ikke blitt godt nok vurdert og høyere doser enn 60 mg/kg/dag kan generelt ikke anbefales.

Vankomycin må brukes med spesiell forsiktighet hos premature og små barn, på grunn av deres umodne nyrefunksjon og mulige økning i serumkonsentrasjon av vankomycin. Blodkonsentrasjoner av vankomycin bør derfor overvåkes nøye hos disse barna. Samtidig administrering av vankomycin og anestesimidler har blitt forbundet med erytem og histamin lignende rødming hos barn. Tilsvarende er samtidig bruk av nefrotoksiske midler som aminoglykosid antibiotika, NSAIDs (f.eks. ibuprofen for lukking av patent ductus arterious) eller amfotericin B forbundet med en økt risiko for nefrotoksisitet (se pkt. 4.5) og derfor er en mer frekvent overvåking av vankomycinivåer i serum og nyrefunksjon indisert.

Bruk hos eldre

Normalt aldersrelatert fall i glomerulær filtrasjon kan gi økt serumkonsentrasjon av vankomycin hvis doseringen ikke justeres (se pkt. 4.2).

Interaksjoner med anestetika

Anestesi induisert myokardial depresjon kan bli forsterket av vankomycin. Under anestesi, må dosene være godt fortynnet og administrert langsomt med nøye overvåkning av hjertefunksjon. Posisjons endringer bør utsettes inntil infusjonen er fullført for å tillate postural justering (se pkt. 4.5).

Pseudomembranøs enterokolitt

Ved alvorlig vedvarende diaré, må muligheten for pseudomembranøs kolitt som kan være livstruende tas i betraktning (se pkt. 4.8). Legemidler mot diaré må ikke gis.

Superinfeksjoner

Langvarig bruk av vankomycin kan gi overvekst av resistente organismer. Nøye observasjon av pasienten er nødvendig. Hvis superinfeksjon oppstår under behandling, må adekvate tiltak iverksettes.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), som Steven-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.

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.

Peroral administrering

Intravenøs administrering av vankomycin er ikke effektiv for behandling av *Clostridioides difficile*-infeksjon. Vankomycin bør administreres peroralt for denne indikasjonen.

Test av *Clostridioides difficile*-kolonisering eller toksin anbefales ikke hos barn yngre enn 1 år på grunn av høy grad av asymptomatisk kolonisering, med mindre spedbarnet har alvorlig diaré med

risikofaktorer for stasis som Hirschsprung sykdom, har gjennomgått operasjon for analatresi eller har andre alvorlige motilitetsforstyrrelser. Alternative etiologier bør alltid undersøkes og *Clostridioides difficile* enterokolitt bør fastslås.

Potensiell systemisk absorpsjon

Absorpsjon kan forsterkes hos pasienter med betennelsessykdommer i tarmslimhinnen eller med *Clostridioides difficile*-indusert pseudomembranøs kolitt. Disse pasientene kan ha risiko for å utvikle bivirkninger, særlig ved samtidig nedsatt nyrefunksjon. Ved kraftig nedsatt nyrefunksjon, er risikoen større for å utvikle bivirkninger forbundet med parenteral administrering av vankomycin. Hos pasienter med betennelsessykdommer i tarmslimhinnen bør vankomycinkonsentrasjon i serum overvåkes.

Nefrotoksisitet

Gjentatte tester av nyrefunksjon bør utføres ved behandling av pasienter med underliggende nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter som får samtidig behandling med et aminoglykosid eller andre nefrotoksiske legemidler.

Ototoksisitet

Gjentatte tester av auditiv funksjon kan være nyttige for å minimere risiko for ototoksisitet hos pasienter med et underliggende hørselstap, eller hos pasienter som får samtidig behandling med et ototoksisk legemiddel slik som et aminoglykosid.

Legemiddelinteraksjoner med antimotilitetsmidler og protonpumpehemmere

Antimotilitetsmidler bør unngås, og bruk av protonpumpehemmere bør revurderes.

Utvikling av legemiddelresistente bakterier

Peroral bruk av vankomycin øker risikoen for vankomycinresistente *Enterococci*-populasjoner i mage-tarmkanalen. Derfor bør forsiktighet utvises ved peroral bruk av vankomycin.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av vankomycin og anestesimidler er assosiert med erytem, histaminliknende utslett og anafylaktoide reaksjoner (se pkt. 4.4).

Det er rapportert at hyppigheten av infusjonsrelaterte hendelser øker ved samtidig bruk av anestesimidler. Risikoen for slike infusjonsrelaterte hendelser kan reduseres ved å gi vankomycin som infusjon over 60 minutter forut for innledning av anestesi. Ved administrering under anestesi skal dosene fortynnes til ≤ 5 mg/ml og gis sakte under nøye overvåking av hjertet. Posisjonsendringer bør utsettes til infusjonen er fullført for å tillate postural justering.

Samtidig eller påfølgende systemisk eller lokal bruk av andre potensielle ototoksiske- eller nefrotoksiske midler, f.eks. amfotericin B, piperacillin/tazobaktam, aminoglykosider, bacitracin, polymyxin B, kolistin, viomycin, cisplatin, slyngediuretika og NSAIDer kan øke toksisiteten av vankomycin, og dersom det er behov for disse legemidlene skal de gis med forsiktighet og under nøye monitorering (se pkt. 4.4).

Peroral administrering: I henhold til lokale retningslinjer for behandling av *Clostridioides difficile*-infeksjon bør det vurderes å seponere behandling med protonpumpehemmere og antimotilitetsmidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Teratogene studier er utført hos rotte med 5 ganger human dose og hos kanin med 3 ganger human dose, og det er ikke påvist fosterskade forårsaket av vankomycin. I en kontrollert klinisk studie ble potensielle ototoksiske og nefrotoksiske effekter av vankomycinhydroklorid hos spedbarn evaluert når legemidlet ble gitt til gravide kvinner med alvorlige stafylokokkinfeksjoner som kompliserte intravenøst narkotikamisbruk. Vankomycinhydroklorid ble gjenfunnet i navlestrengsblod.

Sensorinevralt hørselstap eller nefrotoksisitet som skyldes vankomycin ble ikke observert. Et spedbarn, der moren fikk vankomycin i tredje trimester, opplevde konduktivt hørselstap som ikke skyldes vankomycin. Fordi vankomycin kun ble administrert i andre og tredje trimester, er det ikke kjent om det forårsaker fosterskader. Vankomycin bør kun gis under graviditet hvis det er strengt nødvendig og blodnivåene bør overvåkes nøye for å minimere risiko for fostertoksisitet. Det er imidlertid rapportert at gravide pasienter kan ha behov for betydelig økte doser av vankomycin for å oppnå terapeutiske serumkonsentrasjoner.

Amming

Vankomycinhydroklorid skilles ut i morsmelk. Forsiktighet bør utvises ved administrering av vankomycin til en ammende kvinne. Det er lite sannsynlig at et diende barn kan absorbere en signifikant mengde vankomycin fra mage-tarmkanalen.

Fertilitet

Ingen data er tilgjengelig vedrørende effekten av vankomycinhydroklorid på dyrenes fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vankomycin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), som Steven-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).

De vanligste bivirkningene er tromboflebitt, pseudoallergiske reaksjoner og rødming på øvre del av kroppen ("red neck syndrome") i forbindelse med for rask intravenøs infusjon av vankomycin.

Parenterale formuleringer for peroral bruk: Absorpsjon av vankomycin fra mage-tarmkanalen er neglisjerbar. Ved alvorlige betennelser i tarmslimhinnen, særlig i kombinasjon med nedsatt nyrefunksjon, kan det imidlertid oppstå bivirkninger når vankomycin administreres parenteralt.

Tabell med liste over bivirkninger

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkningene er listet etter MedDRA og organsystemklasse database: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); 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 anslås ut fra tilgjengelige data).

Organklasse	
Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfesystem:	
Sjeldne	Reversibel nøytropeni ¹ , agranulocytose, eosinofili, trombocytopeni, pancytopeni.
Forstyrrelser i immunsystemet:	
Sjeldne	Overfølsomhetsreaksjoner, anafylaktiske reaksjoner ²
Sykdommer i øre og labyrint:	
Mindre vanlige:	Forbigående eller permanent hørselnedsettelse ⁴

Sjeldne	Vertigo, tinnitus ³ , Svimmelhet
Hjertesykdommer:	
Svært sjeldne	Hjertestans
Karsykdommer:	
Vanlige	Fall i blodtrykk
Sjeldne	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:	
Vanlige	Dyspné, stridor
Gastrointestinale sykdommer:	
Sjeldne	Kvalme
Svært sjeldne	Pseudomembranøs enterokolitt
Ikke kjent	Oppkast, diaré
Hud- og underhudssykdommer:	
Vanlige	Rødming på øvre del av kroppen (“red man syndrome”), eksantem, slimhinnebetennelse, kløe, urticaria
Svært sjeldne	Eksfoliativ dermatitt, Toksisk epidermal nekrolyse (TEN), Stevens-Johnsons syndrom, lineær IgA bulløs dermatose
Ikke kjent	Eosinofili og systemiske symptomer (DRESS syndrom), AGEP (akutt generalisert eksantematøs pustulose)
Sykdommer i nyre og urinveier:	
Vanlige	Nedsatt nyrefunksjon manifestert primært ved økt serumkreatinin og serumurea
Sjeldne	Interstitiell nefritt, akutt nyresvikt
Ikke kjent	Akutt tubulær nekrose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:	
Vanlige	Flebitt, rødhet på øvre del av kroppen og ansikt
Sjeldne	Legemiddelindusert feber, skjelving. Smerter og muskelkramper i brystet og ryggmusklene

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

¹Reversibel nøytropeni starter vanligvis en uke eller mer etter start av intravenøs terapi eller etter en total dose på mer enn 25 g.

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

³Tinnitus, muligens før utbruddet av døvhets, bør betraktes som en indikasjon på å avslutte behandling.

⁴Ototoksisitet har primært vært rapportert hos pasienter som har fått høye doser, eller hos pasienter som får samtidig behandling med andre ototoksiske legemidler som aminoglykosider, eller hos pasienter som har eksisterende reduksjon i nyrefunksjon eller hørsel.

Pediatrisk populasjon

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forhold mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Understøttende behandling med opprettholdelse av glomerulær filtrasjon anbefales. Hemodialyse og peritoneal dialyse fjerner i liten grad vankomycin fra blodet. Hemoperfusjon med Amberlite resin XAD-4 er rapportert å ha begrenset nytte.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, glykopeptidantibakterielle midler. ATC-kode: J01X A01.

Antidiarroika, tarmentisepika og antiinflammatoriske midler. ATC-kode: A07AA09

Virkningsmekanisme

Vankomycin er et trisyklisk glykopeptidantibiotikum som hemmer celleveggsyntesen hos følsomme bakterier ved å binde seg med høy affinitet til celleveggs prekursorer D-alanyl-D-alanin-terminal. Legemidlet har langsom baktericid virkning på mikroorganismer under celledeling. I tillegg svekker den permeabiliteten til bakterienes cellemembran og RNA-syntese.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) forhold

Vankomycin viser konsentrasjons-uavhengig aktivitet med arealet under konsentrasjonskurven (AUC) dividert med den minste inhiberende konsentrasjon (MIC) av målorganismen som den primære prediktive parameter for effekt. På bakgrunn av in vitro studier, dyrestudier og begrensede data fra mennesker, har et AUC/MIC forhold på 400 blitt etablert som et PK/PD-mål for å oppnå klinisk effekt med vankomycin. For å oppnå dette målet når MIC er $\geq 1,0$ mg/liter, er dosering i det øvre området og høy bunnkonsentrasjon i serum (15-20 mg/liter) nødvendig (se pkt. 4.2).

Resistensmekanisme

Ervervet resistens mot glykopeptider ses oftest hos enterokokker, og skyldes akvirerte *van*-genkomplekser som modifiserer D-alanyl-D-alanin target til D-alanyl-D-laktat eller D-alanyl-D-serin, som binder vankomycin dårlig. I noen land er det observert økende resistens, spesielt hos enterokokker; multiresistente stammer av *Enterococcus faecium* er spesielt alarmerende. *Van*-gener er sjelden sett hos *Staphylococcus aureus*, der forandringer i celleveggsstrukturen resulterer i "intermediær" følsomhet, som oftest er heterogen. Meticillin-resistente *Staphylococcus* stammer (MRSA) med redusert følsomhet for vankomycin har blitt rapportert. Redusert følsomhet eller resistens for vankomycin hos *Staphylococcus* er ikke godt forstått. Flere genetiske elementer og flere mutasjoner er nødvendig.

Det er ingen kryssresistens mellom vankomycin og andre klasser av antibiotika. Kryssresistens med andre glykopeptidantibiotika som for eksempel teikoplanin forekommer. Sekundær utvikling av resistens under behandling er sjeldent.

Synergisme

Kombinasjonen av vankomycin med et aminoglykosid antibiotika har en synergistisk effekt mot mange stammer av *Staphylococcus aureus*, ikke-enterokokker 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 noen *Staphylococcus aureus* stammer, er synergisme testing nyttig.

Prøver fra bakteriekulturer bør tas for å isolere og identifisere aktuelle organismer og for å bestemme deres følsomhet overfor vankomycin.

Mikrobiell følsomhet

Vankomycin er aktivt mot grampositive bakterier som stafylokokker, streptokokker, enterokokker, pneumokokker og clostridier. Gramnegative bakterier er resistente.

Prevalensen av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter. Lokal informasjon om resistens er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Ved behov bør ekspertråd innhentes når den lokale forekomsten av resistens er slik at bruken av legemidlet, i det minste ved noen infeksjonstyper, er tvilsom. Informasjonen nedenfor er kun ment som en veiledning med hensyn til sannsynligheten for at mikroorganismen vil være følsom overfor vankomycin.

Brytningspunkter for minimum hemmende konsentrasjon (MIC) fra EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing) er som følger (Versjon 10.0, gyldig bruk 2020-01-01):

	Følsom	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/liter	> 2 mg/liter
koagulase-negative stafylokokker ¹	≤ 4 mg/liter	> 4 mg/liter
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/liter	> 4 mg/liter
Streptokokker gruppe A, B, C and G ¹	≤ 2 mg/liter	> 2 mg/liter
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/liter	> 2 mg/liter
Gram positive anaerober	≤ 2 mg/liter	> 2 mg/liter

Streptokokker i Viridansgruppen ¹	≤ 2 mg/liter	> 2 mg/liter
<i>Clostridioides difficile</i> ²	≤ 2 mg/liter	> 2 mg/liter
<i>Corynebacterium</i> spp.	≤ 2 mg/liter	> 2 mg/liter

¹Ikke-følsomme stammer er sjeldne eller er ennå ikke rapportert. Identifisering og følsomhetstest på en slik stamme må bekreftes og stammen sendes til et referanselaboratorium.

² Brytningspunkter er basert på epidemiologiske grenseverdier (ECOFF) og gjelder peroral behandling av *C. difficile*-infeksjoner med vankomycin. Det foreligger ingen kliniske data angående forholdet mellom MIC og utfall.

Vanligvis følsomme arter

5.2	normal gjentatte 1000 mg	Grampositive <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Meticillinresistent <i>Staphylococcus aureus</i> koagulase-negative Stafylokokker <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.	Farmakokinetiske egenskaper <u>Absorpsjon</u> Vankomycin gis intravenøst i behandlingen av systemiske infeksjoner. Til pasienter med nyrefunksjon resulterer intravenøse infusjoner av vankomycin (15 mg/kg) over 60 minutter gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner på ca. 60 mg/liter, 20-25 mg/liter og 10 mg/liter henholdsvis umiddelbart, 2 timer og etter fullført infusjon. Plasmakonsentrasjonene som etter gjentatte doser er dem som oppnås etter en enkeltdose.
		Anaerobe arter <i>Clostridium</i> spp. except <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.	
		<u>Arter hvor ervervet resistens kan bli et problem</u>	
		<i>Enterococcus faecium</i>	
		<u>Arter med iboende resistens</u>	
50- 5- 11 timer	oppnås lignende	Alle gramnegative bakterier	Vankomycin absorberes vanligvis ikke i blodet etter administrering. Absorpsjon imidlertid forekomme etter administrering hos pasienter (pseudomembranøs) kolitt. kan føre til akkumulering av vankomycin hos pasienter
		Grampositive aerobe arter <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Heterofermentative Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp.	
		Anaerobe arter <i>Clostridium innocuum</i>	
peroral kan peroral med Dette		Utvikling av resistens overfor vankomycin er forskjellig fra et sykehus til et annet, derfor bør et lokalt mikrobiologisk laboratorium kontaktes for aktuell lokal informasjon	

med samtidig nedsatt nyrefunksjon.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er ca. 60 liter/1,73 m² kroppsoverflate. Ved serumkonsentrasjoner av vankomycin fra 10 mg/liter til 100 mg/liter er proteinbindingen for vankomycin rundt 30-55 %, målt ved ultrafiltrasjon.

Vankomycin diffunderer lett over placenta og distribueres i navlestrengsblod. I ikke-inflammatoriske hjernehirner passerer vankomycin kun blod-hjernebarrieren i mindre omfang.

Biotransformasjon

Det er svært lite metabolisme av legemidlet. 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

Eliminasjonshalveringstid for vankomycin er 4-6 timer hos pasienter med normal nyrefunksjon og 2,2-3 timer hos barn. Utskillelse i plasma er omtrent 0,058 liter/kg/time og utskillelse i nyrene er omtrent 0,048 liter/kg/time. I de første 24 timer utskilles ca. 80 % av den tilførte vankomycindosen i urin ved glomerulær filtrasjon. Nedsatt nyrefunksjon forsinker utskillelsen av vankomycin. Hos pasienter uten nyrefunksjon er halveringstiden 7,5 døgn. På grunn av ototoksisitet ved vankomycinbehandling er overvåking av plasmakonsentrasjon indikert ved 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 økt vankomycin utskillelse ved hemoperfusjon og hemofiltrasjon.

Etter peroral administrering gjenfinnes kun en fraksjon av den administrerte dosen i urin. I motsetning til dette gjenfinnes høye konsentrasjoner av vankomycin i fæces (> 3100 mg/kg ved doser på 2 g/dag).

Linearitet/ikke-linearitet

Vankomycinkonsentrasjon øker generelt proporsjonalt med økende dose. Plasmakonsentrasjoner fra multipl doseadministrering er tilsvarende plasmakonsentrasjoner etter administrering av en enkelt dose.

Egenskaper hos spesifikke grupper

Nedsatt nyrefunksjon

Vankomycin utskilles primært ved glomerulær filtrasjon. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er den terminale eliminerings halveringstiden for vankomycin forlenget og den totale kroppsutskillelsen redusert. Derfor bør optimal dose beregnes i henhold til doseringsanbefalinger som er gitt i pkt. 4.2. Dosering og administrasjonsmåte.

Nedsatt leverfunksjon

Vankomycin sin farmakokinetikk forandres ikke hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Gravide kvinner

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

Svært overvektige pasienter

Vankomycin distribusjon kan endres hos overvektige pasienter på grunn av økning i distribusjonsvolum, i nyreutskillelse og mulige endringer i plasmaproteinbinding. I disse subpopulasjonene, ble vankomycin serumkonsentrasjon funnet høyere enn forventet hos friske voksne menn (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Vankomycin farmakokinetikk har vist bred interindividuell variasjon hos premature og nyfødte. Hos nyfødte, etter intravenøs administrering, varierer vankomycin distribusjonsvolumet mellom 0,38 og 0,97 liter/kg, i likhet med verdier hos voksne, mens utskillelsen varierer mellom 0,63 og 1,4 ml/kg/minutt. Halveringstid varierer mellom 3,5 og 10 timer, og er lenger enn hos voksne, noe som gjenspeiler de lavere verdiene for utskillelse hos nyfødte.

Hos spedbarn og eldre barn varierer distribusjonsvolumet mellom 0,26-1,05 liter/kg mens utskillelsen varierer mellom 0,33-1,87 ml/kg/minutt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen langtidsstudier hos dyr er gjennomført for å vurdere karsinogenisitet og det ble ikke funnet mutagent potensiale for vankomycin i standard laboratorietester. Ingen konkluderende fertilitetsstudier hos dyr er gjennomført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

Vankomycinoppløsning har lav pH og kan dermed forårsake kjemisk eller fysisk ustabilitet hvis den blandes med andre stoffer. Blanding med alkaliske oppløsninger skal unngås. Hver parenteral oppløsning må inspiseres visuelt for utfellinger og misfarging før bruk.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn dem som er nevnt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Pulver i originalemballasjen
2 år.

Rekonstituert konsentrat
Ved intravenøs administrering skal konsentratet fortynnes videre umiddelbart etter rekonstituering.

For peroral administrering er kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk vist i 96 timer ved 2-8 °C.

Fortynnet oppløsning
Fra et mikrobiologisk og fysisk-kjemisk synspunkt skal fortynnet oppløsning anvendes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Pulver i originalemballasjen
Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Rekonstituert konsentrat og fortynnet oppløsning
For oppbevaringsbetingelser for rekonstituert konsentrat og fortynnet oppløsning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

500 mg
Type 1 fargeløst glass, 10 ml hetteglass med klorobutyl type 1 silikonbelagt propp og en grå aluminiums/polypropylen flip-off hette.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass, 10 x 1 hetteglass.

1000 mg
Type 1 fargeløst glass, 20 ml hetteglass med klorobutyl type 1 silikonbelagt propp og en grønn aluminiums/polypropylen flip-off hette.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass, 10 x 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Produktet må rekonstitueres, og det ferdige konsentratet må deretter fortynnes før bruk.

Tilberedning av rekonstituert konsentrat
500 mg

Oppløs innholdet i hvert 500 mg hetteglass i 10 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker.

1000 mg
Oppløs innholdet i hvert 1000 mg hetteglass i 20 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker.

Utseende på rekonstituert konsentrat

Klar partikkelfri oppløsning.

1 ml rekonstituert konsentrat inneholder 50 mg vankomycinhydroklorid.

For oppbevaringsbetingelser for rekonstituert konsentrat, se pkt. 6.3.

Intravenøs administrering

Tilberedning av ferdig fortynnet infusjonsvæske

Rekonstituert konsentrat inneholdende 50 mg/ml skal fortynnes videre umiddelbart etter rekonstituering.

Egnede oppløsningsvæsker:

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) og glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske eller Ringer-acetat infusjonsvæske.

Før bruk skal rekonstituert og fortynnet oppløsning inspiseres visuelt for partikler og misfarging. Kun klar og partikkelfri oppløsning skal brukes.

Intermitterende infusjon

500 mg

Rekonstituert konsentrat inneholdende 500 mg (50 mg/ml) må fortynnes videre med minst 100 ml oppløsningsvæske umiddelbart etter rekonstituering.

1000 mg

Rekonstituert konsentrat inneholdende 1000 mg (50 mg/ml) må fortynnes videre med minst 200 ml oppløsningsvæske umiddelbart etter rekonstituering.

Konsentrasjonen i infusjonsvæsken skal ikke overstige 5 mg/ml.

Ønsket dose gis langsomt som intravenøs infusjon med en hastighet på høyst 10 mg/minutt, over minst 60 minutter eller lenger.

Se pkt. 6.3 for oppbevaringsbetingelser for det ferdig fortynnete legemidlet.

Peroral administrering

Innholdet i et 500 mg eller 1000 mg hetteglass for parenteral administrering kan brukes. En mengde på 2,5 ml fra det rekonstituerte konsentratet inneholder 125 mg vankomycinhydroklorid og skal fortynnes med 5 ml vann, dvs. 1 del skal fortynnes med 2 deler vann. Den fortynnete oppløsningen skal enten gis til pasienten for å drikke eller administreres via nasogastrisk sonde.

Vanlige smakssirup kan tilsettes oppløsningen på tidspunkt for administrering for å forbedre smaken.

Destruksjon

Hetteglasset er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel skal kastes.

Restinnhold av oppløsningen og annet materiale som er brukt ved administrering bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
Postboks 4646 Nydalen

0405 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

500 mg: 09-6841
1000 mg: 09-6842

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. november 2011
Dato for siste fornyelse: 18. mars 2015

10. OPPDATERINGSDATO

01.03.2024