PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vancomycin Strides 125 mg harde kapsler
Vancomycin Strides 250 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 125 mg harde kapsel inneholder 125 mg vankomycin som hydroklorid tilsvarende 125 000 IE vankomycin.
Hver 250 mg harde kapsel inneholder 250 mg vankomycin som hydroklorid tilsvarende 250 000 IE vankomycin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

125 mg kapsel: Grå/rosa 17,8 ± 0,40 mm hard kapsel, inneholdende hvit til off-white, stivnet væskeblanding som fast masse.
250 mg kapsel: Brun 21,4 ± 0,40 mm hard kapsel, inneholdende hvit til off-white, stivnet væskeblanding som fast masse.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vancomycin Strides er indisert til pasienter 12 år og eldre for behandling av *Clostridium difficile*-infeksjon (CDI) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer angående hensiktsmessig bruk av antibakterielle legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og ungdom i alderen 12 til under 18 år

Den anbefalte dosen med vankomycin er 125 mg hver 6. time i 10 dager for den første episoden med ikke-alvorlig CDI. Denne dosen kan økes til 500 mg hver 6. time i 10 dager ved tilfeller av alvorlig eller komplisert sykdom. Den maksimale daglige dosen skal ikke overstige 2 g.

Hos pasienter med flere tilbakefall kan det vurderes å behandle den aktuelle episoden med CDI med vankomycin 125 mg fire ganger daglig i 10 dager etterfulgt av enten en nedtrapping av dosen, dvs. en gradvis reduksjon inntil 125 mg daglig, eller et pulsregime, dvs. 125–500 mg/dag hver 2.–3. dag i minst 3 uker.

Det kan være nødvendig å tilrettelegge behandlingsvarigheten av vankomycin i henhold til det kliniske forløpet hos den enkelte pasienten. Når det er mulig skal det antibakterielle legemidlet

som forårsaket CDI seponeres. Tilstrekkelig erstatning av væske og elektrolytter skal tilføres.

Overvåking av serumkonsentrasjonene av vankomycin etter peroral administrering hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom skal gjennomføres (se pkt. 4.4). Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

På grunn av svært langsom systemisk absorpsjon er en dosejustering usannsynlig, med mindre betydelig oral absorpsjon kan forekomme i tilfeller med inflammatoriske tarmsykdommer eller *Clostridium difficile*-indusert pseudomembranøs kolitt (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon
Vancomycin Strides er ikke egnet til behandling av barn under 12 år eller til ungdom som ikke er i stand til å svelge dem. For barn under 12 år skal det brukes en formulering som er egnet for denne aldersgruppen.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.
Kapslene skal ikke åpnes og skal tas med rikelig mengde med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og

forsiktighetsregler Kun oral bruk
Denne formuleringen er kun til oral bruk og absorberes ikke systemisk. Oralt administrerte vankomycin-kapsler er ikke effektive for andre typer infeksjon.

Potensiale for systemisk absorpsjon
Absorpsjon kan være forsterket hos pasienter med inflammatoriske forstyrrelser i tarmslimhinnene eller *Clostridium difficile*-indusert pseudomembranøs kolitt. Disse pasientene kan ha risiko for å utvikle bivirkninger, spesielt hvis de har samtidig nedsatt nyrefunksjon. Risikoen for å utvikle bivirkningene forbundet med parenteral administrering av vankomycin øker med alvorlighetsgraden av den nedsatte nyrefunksjonen. Serumkonsentrasjonen av vankomycin skal overvåkes hos pasienter med inflammatoriske forstyrrelser i tarmslimhinnene.

Nefrotoksisitet
Nyrefunksjonen skal overvåkes periodisk ved behandling av pasienter med underliggende nyredysfunksjon eller pasienter som får samtidig behandling med et aminoglukosid eller andre nefrotoksiske legemidler.

Ototoksisitet
Periodisk testing av hørselen kan være nyttig for å minimere risikoen for ototoksisitet hos pasienter med et underliggende hørseltap, eller som får samtidig behandling med et ototoksisk legemiddel som f.eks. aminoglykosid.

Legemiddelinteraksjoner med anti-motilitetsmidler og protonpumpehemmere
Anti-motilitetsmidler skal unngås og bruk av protonpumpehemmere bør revurderes.

Utvikling av legemiddelresistente bakterier
Forlenget bruk av vankomycin kan føre til en overvekst av ufølsomme organismer. Nøye observasjon av pasienten er avgjørende. Dersom en superinfeksjon forekommer under behandlingen skal egnede tiltak gjennomføres.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), som 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 vankomycin behandling (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 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.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke rapportert noen interaksjoner for peroralt administrert vankomycin. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og alvorlig kolitt, kan det forekomme en systemisk absorpsjon som fører til en risiko for interaksjoner som normalt kun inntreffer etter parenteral administrasjon. For eksempel kan parenteral administrasjon av vankomycin og anestetika forårsake erytem og anafylaktiske reaksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det er utilstrekkelig erfaring på bruk av vankomycin under graviditet. Sikker bruk av vankomycin under graviditet er ikke fastslått. Reproduksjonsstudier hos dyr i doser som tilsvarer den kliniske dosen basert på kroppsoverflate (mg/m^3), indikerer ingen direkte eller indirekte virkninger på embryonal utvikling, foster eller graviditet.

Vankomycin skal kun administreres til gravide kvinner etter en grundig risikovurdering.

Amming
Vankomycin skilles ut i morsmelk og skal derfor kun brukes ved amming dersom andre antibiotika ikke har virket. Det anbefales at amming opphører ved behandling med vankomycin.

Fertilitet
Ingen definitive fertilitetsstudier er gjennomført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

I sjeldne tilfeller kan vankomycin forårsake vertigo og svimmelhet. Pasienter rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner dersom ovennevnte symptomer oppstår.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Absorpsjon av vankomycin fra mage-tarmkanalen er ubetydelig. Bivirkninger som forekommer ved parenteral administrering av vankomycin kan imidlertid oppstå ved alvorlig inflammasjon i tarmslimhinnen, spesielt i kombinasjon med nedsatt nyrefunksjon. Derfor er nedenstående bivirkninger og frekvenser forbundet med parenteral administrasjon av vankomycin inkludert.

Når vankomycin administreres parenteralt er de vanligste bivirkningene flebitt, pseudoallergiske reaksjoner og rødme på overkroppen («red-neck-syndrom») i forbindelse med for rask intravenøs infusjon av vankomycin.

Tabell over bivirkninger
Bivirkninger er presentert etter synkende alvorlighetsgrad i hver frekvensgruppe.

Bivirkningene nedenfor er definert ved hjelp av følgende MedDRA frekvenskonvensjon og database for organklassesystem:

Svært vanlige (≥1/10); vanlige (≥1/100 til <1/10); mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100); sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000); svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	
Frekvens	**Bivirkning**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne	Reversibel nøytropeni[1] agranulocytose, trombocytopeni, eosinofili, pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne	Overfølsomhetsreaksjoner, anafylaktiske reaksjoner[2]
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Midlertidig eller permanent hørseltap[4]
Sjeldne	Vertigo, svimmelhet, tinnitus[3]
Hjertesykdommer	
Svært sjeldne	Hjertestans
Karsykdommer	
Vanlige	Nedgang 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	Rødme på overkroppen («red man-syndrom»), eksantem og slimhinnebetennelse, kløe, urtikaria
Svært sjeldne	Eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lineær IgA bulløs dermatose
Ikke kjent	Eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) AGEP (akutt generalisert eksantematøs pustulose)
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Nyreinsuffisiens fremstilt hovedsakelig ved økt serumkreatinin og serumurea.
Sjeldne	Interstitial nefritt, akutt nyresvikt.
Ikke kjent	Akutt tubulær nekrose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Flebitt, rødme på overkropp og ansikt
Sjeldne	Skjelving, legemiddelfeber, smerter og muskelspasmer i bryst- og ryggmuskler

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

1. Reversibel nøytropeni starter vanligvis én uke eller mer etter at intravenøs behandling er igangsatt eller etter totale doser på mer enn 25 g.
2. Intravenøs vankomycin skal infunderes langsomt. Under eller rett etter rask infusjon kan anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner inkludert hvesende pust forekomme. Reaksjonene

avtar når administrering stoppes, vanligvis etter mellom 20 minutter og 2 timer. Nekrose kan forekomme etter intramuskulær injeksjon.

3. Tinnitus, som en mulig forgjenger til døvhet, skal anses som en indikasjon til å seponere behandlingen.
4. Ototoksisitet har hovedsakelig vært rapportert hos høydosepasienter eller hos pasienter som samtidig ble behandlet med andre ototoksiske legemidler, eller som hadde en allerede eksisterende nedsatt nyrefunksjon eller svekket hørsel.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), som 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).

Pediatrisk populasjon
Sikkerhetsprofilen er generelt konsekvent blant barn og voksne pasienter. Nefrotoksisitet har vært beskrevet hos barn, spesielt i forbindelse med andre nefrotoksiske midler 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 meldesystemet som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Behandling av overdose

Støttende behandling anbefales med opprettholdelse av glomerulær filtrering. Vankomycin er vanskelig å fjerne ved dialyse. Hemoperfusjon med Amberlite resin XAD-4 er blitt rapportert å ha begrenset nytte.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe:
Antidiarroika, tarmantiseptika og antiinflammatoriske midler, antibiotika, ATC-kode: A07AA09

Virkningsmekanisme
Vankomycin er et trisyklisk glykopeptid-antibiotikum som hemmer syntesen av celleveggene i følsomme bakterier ved å bindes med høy affinitet til D-alanyl-D-alanin-terminus av prekursorenheter i celleveggen. Legemidlet er bakteriedrepende for delende mikroorganismer. I tillegg hemmer det permeabiliteten av den bakterielle cellemembranen og RNA-syntesen. Legemidlet er bakteriedrepende for delende mikroorganismer.

Resistensmekanisme
Oppnådd resistens overfor glykopeptider er mest vanlig i enterokokker, og er basert på opptak av ulike van-genkomplekser som endrer D-alanyl-D-alanin-målet til D-alanyl-D-laktat eller D-alanyl-D-serin, som binder vankomycin dårlig. I enkelte land observeres økende forekomster av resistens spesielt i enterokokker. Multiresistente stammer av *Enterococcus faecium* er spesielt alarmerende.

Van-gener er sjelden blitt funnet i *Staphylococcus aureus*, der endringer i celleveggens struktur fører til «mellomliggende» følsomhet, som vanligvis er heterogen. Meticillinresistente stafylokokkstammer (MRSA) med redusert mottakelighet for vankomycin ble også rapportert. Den reduserte følsomheten eller motstanden mot vankomycin i stafylokokker er ikke godt forstått. Flere genetiske elementer og flere mutasjoner er påkrevd.

Det er ingen kryssresistens mellom vankomycin og andre klasser med antibiotika. Kryssresistens med andre glykopeptide antibiotika, som teicoplanin forekommer. Sekundær resistensutvikling under behandling er sjeldent.

Terskelverdier for følsomhetstesting
Prevalens av oppnådd resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter og lokal informasjon om resistens er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Ved behov bør ekspertråd søkes når den lokale resistensprevalensen er slik at anvendelsen av midlet for visse typer infeksjoner er tvilsom. Denne informasjonen er kun en omtrentlig veiledning om muligheten for at mikroorganismer er følsomme for vankomycin.

Minimale hemmende terskelverdier for konsentrasjoner fastslått av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) er følgende:

	Følsom	Resistent
Clostridium difficile[1]	≤2 mg/l	>2 mg/l

[1] Terskelverdiene er basert på epidemiologiske cutoff-verdier (ECOFFs), som skilte mellom villtype- isolater og de med redusert følsomhet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Vankomycin absorberes vanligvis ikke i blodet etter oral administrasjon. Absorpsjon kan imidlertid være forsterket hos pasienter med inflammatoriske forstyrrelser i tarmslimhinnene eller *Clostridium difficile*-indusert pseudomembranøs kolitt. Dette kan føre til en akkumulering av vankomycin hos pasienter med samtidig nedsatt nyrefunksjon.

Eliminasjon
En oral dose utskilles nesten utelukkende i avføringen. Under flere doser med 250 mg hver 8. time i 7 doser, oversteg konsentrasjonene av vankomycin i avføringen 100 mg/kg i de fleste prøver hos frivillige. Ingen blodkonsentrasjoner ble påvist, og utskilling i urinen oversteg ikke 0,76 %.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitet ved gjentatt dosering.

Begrensede data om mutagene effekter viser negative resultater, langsiktige studier på dyr vedrørende et kreftfremkallende potensial er ikke tilgjengelig. I teratogenitetsstudier, hvor rotter og kaniner fikk doser som korresponderte omtrent med human dose basert på kroppsoverflate (mg/m^2), ble det ikke observert direkte eller indirekte teratogene effekter.

Dyrestudier på bruk under perinatal/postnatal periode og vedrørende effekter på fertiliteten er ikke tilgjengelig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:
Makrogol

Kapsellokk og underdel:
Gelatin

Fargestoffer:
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)
Titandioksid (E171)
Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 ºC

6.5 Emballasje (type og innhold)

AL-PVC/PE/Aclar blisterpakninger med 4, 12, 20, 28 eller 30 kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDFØRINGSTILLATELSEN

Strides Pharma (Cyprus)
Limited Themistokli Dervi, 3,
Julia house, 1066, Nicosia,
Cyprus

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

125 mg: 16-11120
250 mg: 16-11121

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28.09.2017
Dato for siste fornyelse: 07.09.2022

10. OPPDATERINGSDATO

23.01.2024