

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vancomycin Xellia 125 mg kapsel, hard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 125 mg vankomycinhydroklorid tilsvarende 125 000 IE vancomycin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsler, hard

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og ungdom fra 12 år og opp til 18 år:

Den anbefalte dosen av vancomycin er 125 mg hver 6. time i 10 dager for den første episoden av ikke-alvorlig CDI. Denne dosen kan økes til 500 mg hver 6. time i 10 dager ved alvorlig eller komplisert sykdom. Maksimal daglig dose bør ikke overstige 2 g.

Hos pasienter med flere tilbakefall kan det tas hensyn til å behandle den aktuelle episoden av CDI med vancomycin, 125 mg fire ganger daglig i 10 dager etterfulgt av enten å redusere dosen, dvs. gradvis redusere den til 125 mg per dag, eller en pulsbehandling, dvs. 125-500 mg / dag hver 2-3 dager i minst 3 uker.

Behandlingsvarigheten med vancomycin må kanskje skreddersys for den enkelte pasientens kliniske forløp. Når det er mulig, må antibakteriell mistanke om å ha forårsaket CDI seponeres. Tilstrekkelig utskifting av væske og elektrolytter bør innføres.

Overvåking av vancomycin serum etter peroral administrasjon hos pasienter med inflammatoriske tarmsystemet bør utføres (se pkt 4.4).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

På grunn av meget lav systemisk absorpsjon, er dosejustering usannsynlig, med mindre betydelig peroral absorpsjon kan forekomme ved inflammatoriske tarmlidelser eller *Clostridium difficile*-indusert pseudomembranøs kolitt (se pkt 4.4).

Pediatrisk populasjon:

Vancomycin kapsler er ikke egnet for behandling av barn under 12 år eller for ungdom som ikke kan svelge dem. Under 12 år bør aldersmessig formulering brukes.

Administrasjonsmåte

Til peroral bruk.

Kapslen skal ikke være åpen og skal tas med rikelig vann.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler til per

Kun til peroral bruk

Dette preparatet er kun til peroral bruk og absorberes ikke systemisk. Oralt administrerte Vancomycin kapsler er ikke effektive for andre typer infeksjoner.

Mulighet for systemisk absorpsjon

Absorpsjon kan økes hos pasienter med inflammatoriske sykdommer i tarmslimhinnen eller *Clostridium difficile*-indusert pseudomembranøs kolitt. Disse pasientene kan være i fare for utvikling av bivirkninger, spesielt hvis det foreligger samtidig nedsatt nyrefunksjon. Jo større nyresvikt, jo større er risikoen for å utvikle bivirkningene forbundet med parenteral administrering av vancomycin. Overvåking av konsentrasjoner av vancomycin i serum hos pasienter med inflammatoriske lidelser i tarmslimhinnen skal utføres.

Nefrotoksisitet

Regelmessig overvåking av nyrefunksjon bør utføres ved behandling av pasienter med underliggende nyre-dysfunksjon eller pasienter som får samtidig behandling med et aminoglykosid eller andre nefrotoksiske stoffer.

Ototoksisitet

Regelmessig testing av hørselsfunksjon kan være nyttig for å minimere risikoen for ototoksisitet hos pasienter med underliggende hørselstap, eller som får samtidig behandling med et ototoksisk middel som et aminoglykosid.

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 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.

Legemiddelinteraksjoner med anti-motilitetsmidler og protonpumpehemmere

Anti-motilitetsmidler bør unngås og bruk av protonpumpehemmere bør revurderes igjen.

Utvikling av legemiddelesistente bakterier

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

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Siden det er en risiko for systemisk absorpsjon (se pkt. 4.4), bør samtidig og / eller påfølgende systemisk eller lokal bruk av andre potensielt ototoksisk og / eller nefrotoksiske legemidler følges med stor forsiktighet.

Nøye observasjon er viktig, spesielt når vankomycin administreres samtidig med et aminoglykosid.

Samtidig administrering av vankomycin og anestetika har vært satt i forbindelse med erytem, urtikaria og anafylaktiske reaksjoner.

Det er en økt risiko for nevromuskulær blokkade ved samtidig administrering av vankomycin og nevromuskulære blokkere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet: Det foreligger ikke tilstrekkelig erfaring fra bruk av vankomycin hos gravide og ammende. Dyrestudier har ikke påvist noen tegn på teratogene effekter. Men det kan ikke utelukkes at vankomycin medfører føtal og neonatal ototoksisitet og nefrotoksisitet. Derfor skal vankomycin bare gis til gravide kvinner etter en grundig avveining av fordeler og risiko.

Amming: Vankomycin går over i morsmelken og skal derfor bare brukes under amming hvis andre antibiotika ikke har hatt effekt. Ammende spedbarn kan oppleve forstyrrelser i bakteriefloraen med diaré, soppinfeksjoner og muligens sensitisering. Det anbefales å avslutte amming under behandling med vankomycin. Risikoen for systemisk effekt hos premature og spedbarn som eksponeres for vankomycin i morsmelk, kan ikke utelukkes pga. den relativt store graden av permeabilitet i tarmen og den underutviklede utskillelsesfunksjonen hos disse spedbarna.

Fertilitet: Ingen definitive fertilitetsstudier er utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Vancomycin Xellia har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Absorpsjonen av vancomycin fra fordøyelseskanalen er ubetydelig. Ved alvorlig betennelse i tarmslimhinnen, spesielt i kombinasjon med nyreinsuffisiens, kan imidlertid bivirkninger som oppstår når vancomycin administreres parenteralt, oppstå. Derfor er de nevnte bivirkningene og frekvensene knyttet til parenteral administrasjon av vancomycin inkludert.

Når vancomycin administreres parenteralt, er de vanligste bivirkningene flebitt, pseudo-allergiske reaksjoner og rødme i over kroppen ("rødhalssyndrom") i forbindelse med for hurtig intravenøs infusjon av vancomycin.

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).

Tabulert liste over bivirkninger

Innenfor hver frekvensgruppe presenteres bivirkninger i rekkefølge av redusert alvorlighetsgrad.

Bivirkningene nedenfor er definert ved hjelp av følgende MedDRA-konvensjon og systemorganklasser:

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 utifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	
Frekvens	Bivirkning
Blod og lymfatiske organ:	
Sjeldne	Reversibel neutropeni, agranulocytose, eosinofili, trombocytopeni, pancytopeni.
Forstyrrelser i immunsystemet:	
Sjeldne	Hypersensitivitetsreaksjoner, anafylaktiske reaksjoner
Sykdommer i øre og labyrint :	
Mindre vanlige	Forbigående eller permanent tap av hørsel
Sjeldne	Vertigo, tinnitus, svimmelhet
Hjertesykdommer:	
Svært sjeldne	Hjertestans
Karsykdommer:	
Vanlige	Reduksjon i blodtrykk
Sjeldne	Vaskulitt
Sykdommer i åndedrett, thorax og mediastinum:	
Vanlige	Dyspné, stridor
Gastrointestinale sykdommer:	
Sjeldne	Kvalme
Svært sjeldne	Pseudomembranøs enterokolitt
Ikke kjent	Oppkast, diaré
Hud- og underhudssykdommer:	
Vanlige	Rødhet på overkroppen ("red man syndrome"), eksantem og slimhinnebetennelse, pruritus, urticaria
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 eksanthematisk pustulose)
Sykdommer i nyrer og urinveier:	
Vanlige	Nyresvikt forårsaket hovedsakelig ved økt kreatinin og urea i serum
Sjeldne	Interstitial nefritt, akutt nyresvikt.
Ikke kjent	Akutt tubulær nekrose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:	
Vanlige	Flebitt, rødhet på overkroppen og ansiktet.
Sjeldne	Feber som følge av overfølsomhet overfor legemidler, sjelvinger, smerte og muskelspasmer i bryst og ryggmuskulatur

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reversibel nøyтроpeni, som vanligvis starter én uke eller mer etter oppstart med intravenøs behandling eller etter total dose på mer enn 25 g.

Intravenøs vankomycin bør infunderes langsomt. Under eller kort tid etter rask infusjon kan anafylaktiske / anafylaktoide reaksjoner inkludert hvesing forekomme. Reaksjonene avtar når administrering stoppes, vanligvis mellom 20 minutter og 2 timer. Nekrose kan oppstå etter intramuskulær injeksjon.

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

Ototoksisitet er først og fremst rapportert hos pasienter som fikk høye doser, eller hos pasienter som samtidig ble behandlet med andre ototoksiske legemidler (som aminoglykosider), eller hos pasienter som hadde en allerede eksisterende reduksjon i nyrefunksjon eller hørsel.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåkning av forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet kontinuerlig.. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkte bivirkning . Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet til Statens legemiddelverk via nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomene beskrevet under bivirkninger (se 4.8) forsterkes ved overdose.
Effekter på nyrefunksjonen kan forekomme.

Vankomycin lar seg bare i liten grad fjerne ved dialyse. Det er rapportert om økt clearance av vankomycin ved hjelp av høy-flux hemodialyse, hemofiltrasjon og hemoperfusjon med polysulfonresin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibiotika, ATC-kode: A 07 AA 09

Virkningsmekanisme

Vancomycin er et trisyklisk glykopeptidantibiotikum som hemmer celleveggsyntesen hos bakterier, ved binding med høy affinitet til celleveggs forløperenhets D-alanyl-D-alanin-terminal . Legemidlet har baktericid virkning på permeabiliteten av bakteriecellemembranen og RNA-syntesen.

Resistensmekanisme for motstand

Ervervet resistens mot glykopeptider ses oftest hos enterokokker, og skyldes aktiverte van-
genkomplekser som modifiserer D-alanyl-D-alanin-målet til D- alanyl- D-serin som binder
vancomycin dårlig. I enkelte land er det observert økende forekomst av resistens spesielt i
enterokokker.; Multi-resistente stammer av *Enterococcus faecium* er spesielt alarmerende.

Van- gener har sjeldent blitt funnet hos *Staphylococcus aureus*, der forandringer resulterer i
«intermediær» følsomhet, som oftest er heterogen. Meticillinresistente *Staphylococcus*-stammer
(MRSA) med redusert følsomhet for vancomycin er rapportert. Den reduserte følsomheten, eller
resistensen overfor vancomycin i *Staphylococcus* er ikke karlagt. Flere genetiske elementer og
multiple mutasjoner er nødvendig.

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

Følsomhet og brytningspunkterSensibilitetsprøve stopavsnitter

Prevalensen av ervervet resistens kan variere geografisk og med tiden for utvalgte Arter- Lokal
informasjon om resistens er ønskelig, spesielt 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 typer infeksjoner, er tvilsomt. Denne informasjonen gir bare omtrentlig veiledning
om muligheten for at mikroorganismer er følsomme for vankomycin.

Minimum hemmende brytningspunkt i konsentrasjon, fastsatt av European Committee for
Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), er som følger:

	Følsom	Resistent
<i>Clostridium difficile</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹ De stoppavsnittene er baserte på epidemiologiske cut-off-verdier (ECOFFs), som skiller villtype-isolater fra dem med redusert følsomhet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Vankomycin absorberes vanligvis ikke i blodet etter peroral administrering. Absorpsjon kan imidlertid økes hos pasienter med inflammatoriske sykdommer i tarmslimhinnen eller med *Clostridium difficile-indusert* pseudomembranøs kolitt. Dette kan føre til akkumulering av vancomycin hos pasienter med samtidig nedsatt nyrefunksjon.

Distribusjon

Proteinbinding: ca 55%. Fordeles til de fleste vev og kroppsvæsker etter intravenøs infusjon. Passerer kun i liten grad en intakt blod-hjerne barriere.

Eliminasjon

En peroral dose utskilles nesten utelukkende i feces. Hos frivillige gitt multiple doser på 250 mg hver 8. time i 7 doser, oversteg konsentrasjoner av vancomycin, hos frivillige, 100 mg / kg i de fleste prøver. Ingen blodkonsentrasjoner ble oppdaget, og forekomsten i urin oversteg ikke 0,76%.

Plasmahalveringstiden ved normal nyrefunksjon er hos voksne 4 – 6 timer, hos barn 2 – 3 timer og hos nyfødte 6 – 10 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Tilgjengelige data fra studier på reproduksjonstoksisitet viser ingen teratogene effekter av vankomycin..

Mutagent og karsinogen potensial: Vankomycin er bare i begrenset omfang testet med hensyn til mutagen effekt. Tester utført så langt har gitt negative resultater. Langtidsstudier på dyr for evaluering av karsinogenitet er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Makrogoler, jernoksid, sort (E172), titandioksid (E 171), jernoksid, gul (E172), gelatin.
Blekk: Shellac, propylenglykol, konsentrert amoniakkoppløsning, kaliumhydroksid, svart jernoksid (E172).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

94-1817

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Første gang: 07.09.1998
Siste gang: 07.09.2008

10. OPPDATERINGSDATO

28.01.2021
