

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vancomycin Orion 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Vancomycin Orion 1000 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 500 mg eller 1000 mg vankomycinhydroklorid, tilsvarende henholdsvis 500 000 IE eller 1 000 000 IE vankomycin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Hvitt til off-white frysetørket pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Intravenøs administrering

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

- kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner (cSSTI)
- skjelett- og leddinfeksjoner
- samfunnservvert lungebetennelse (community-acquired, CAP)
- sykehuservvert lungebetennelse (HAP), inkludert respiratorassosiert lungebetennelse (VAP)
- infeksøs endokarditt
- bakteriemi som oppstår i forbindelse med, eller antas å være assosiert med, noen av de ovennevnte

Vankomycin er også indisert til 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 nasjonale faglige retningslinjer 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 terapeutiske målkonsentrasjoner. 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 metningsdose på 25-30 mg/kg kroppsvekt brukes til å muliggjøre rask oppnåelse av målkonsentrasjonen for laveste vankomycinkonsentrasjon i serum.

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

Den anbefalte dosen er 10 til 15 mg/kg kroppsvekt hver 6. time (se pkt. 4.4).

Fullbårne nyfødte (fra fødsel til 27 dager etter fødselen) og premature nyfødte (fra fødsel til forventet termin dato 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 hos nyfødte er illustrert i følgende tabell: (se pkt. 4.4)

PMA (uker)	Dose (mg/kg)	Administrasjonsintervall (timer)
< 29	15	24
29–35	15	12
> 35	15	8

PMA: Postmenstrual alder [tid som har gått fra den første dagen i den siste menstruasjonsperioden og frem til fødselen (gestasjonslengde), pluss tiden som er gått etter fødselen (postnatal alder)].

Peri-operativ profylakse av bakteriell endokarditt hos alle aldersgrupper

Den anbefalte dosen er en startdose på 15 mg/kg før induksjon av anestesi. Avhengig av varigheten av operasjonen, kan en annen vankomycin-dose være nødvendig.

Behandlingens varighet

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

Indikasjon	Behandlingsvarighet
Kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner	
- Ikke nekrotiserende	7 til 14 dager
- Nekrotiserende	4 til 6 uker*
Skjelett- og leddinfeksjoner	4 til 6 uker**
Samfunnservivet lungebetennelse	7 til 14 dager
Sykehuservivet lungebetennelse, inkludert respiratorassosiert lungebetennelse	7 til 14 dager
Infeksiøs endokarditt	4 til 6 uker***

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

** Lengre kurer med oral supprimerende behandling med egnede antibiotika bør vurderes for infeksjoner i proteseledd

*** Varighet og behov for kombinasjonbehandling er basert på type hjerteklaff og organisme

Spesielle pasientpopulasjoner

Eldre

Lavere vedlikeholdsdoser kan være nødvendig på grunn av aldersrelatert reduksjon av nyrefunksjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos voksne og barn med nedsatt nyrefunksjon, bør startdosen vurderes i hvert enkelt tilfelle og følges opp med måling av laveste vankomycin-nivåer i serum i stedet for å følge et fastsatt doseringsregime. Dette gjelder særlig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter som gjennomgår nyreerstatningsbehandling (RRT), på grunn av de mange varierende faktorene som kan påvirke vankomycinnivåene i serum.

Hos pasienter med lett eller moderat nyresvikt, skal ikke startdosen reduseres. Hos pasienter med alvorlig nyresvikt, er det foretrukket å forlenge administreringsintervallet fremfor 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. 4.4).

Vankomycin er i liten grad dialyserbart ved intermitterende hemodialyse. Bruk av høyfluksmembraner og kontinuerlig nyreerstatningsterapi (CRRT) øker imidlertid vankomycin-clearance, og krever vanligvis erstatningsdose (vanligvis etter hemodialysesesjon ved intermitterende hemodialyse).

Voksne

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

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

Kvinner: 0,85 x verdi beregnet med 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 og 49 ml/min. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 20 ml/min) eller som mottar nyreerstatningsbehandling, er passende administrasjonstidspunkt og antall påfølgende doser i stor grad avhengig av typen nyreerstatningsbehandling pasienten får, og bør baseres på laveste nivåer av vankomycin i serum og gjenværende nyrefunksjon (se pkt. 4.4). Avhengig av den kliniske situasjonen kan det vurderes å holde tilbake neste dose mens man venter på resultatene av vankomycinnivå-målingen.

Hos kritisk syke pasienter med nedsatt nyrefunksjon, bør ikke den første metningsdosen (25-30 mg/kg) reduseres.

Pediatrisk populasjon

Dosejusteringer hos barn i alderen 1 år og eldre kan baseres på estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) beregnet med den reviderte Schwartz-formelen:

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

$eGFR (ml/min/1,73m^2) = (høyde (cm) \times 36,2 / serumkreatinin (mikromol/l))$

Hos nyfødte og spedbarn under 1 år bør man søke ekspertråd, da den reviderte Schwartzformelen ikke gjelder for disse pasientene.

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

GFR (ml/min/1,73 m²)	IV-dose	Frekvens
50–30	15 mg/kg	Hver 12. time
29–10	15 mg/kg	Hver 24. time
< 10	10–15 mg/kg	Påfølgende dose basert på vankomycinnivåer*
Intermitterende hemodialyse		
Peritonealdialyse		
Kontinuerlig nyreerstatningsbehandling	15 mg/kg	Påfølgende dose basert på vankomycinnivåer*

* Passende tidspunkt og antall påfølgende doser avhenger i stor grad av nyreerstatningsbehandlingen og bør baseres på vankomycinnivåer i serum målt før dosering, samt gjenværende nyrefunksjon. Avhengig av den kliniske situasjonen kan det vurderes å holde tilbake neste dose mens det ventes på resultatene av vankomycinnivå-målingene.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Graviditet

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

Overvektige pasienter

Hos overvektige pasienter bør startdosen tilpasses individuelt i henhold til total kroppsvekt som hos normalvektige pasienter.

Overvåkning av serumkonsentrasjoner av vankomycin

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

Hos pasienter på intermitterende hemodialyse bør vankomycinnivåer vanligvis måles før hemodialysesesjonen starter.

Etter oral administrering skal serumkonsentrasjoner av vankomycin måles hos pasienter med inflammatoriske tarmsykdommer (se pkt. 4.4).

Terapeutisk bunnverdi (minimumsverdi) av vankomycin i blodet bør normalt være 10-20 mg/l, avhengig av infeksjonsstedet og patogenets følsomhet. Bunnverdier på 15-20 mg/l er vanligvis anbefalt av kliniske laboratorier for å bedre dekke patogener klassifiserte som følsomme med minste hemmende konsentrasjon ($MIC \geq 1$ mg/l (se pkt. 4.4 og 5.1).

Modellbaserte metoder kan være nyttig for å predikere nødvendige individuelle doser for å oppnå en passende AUC. Den modellbaserte tilnærmingen kan brukes både til å beregne individuell startdose og for dosejusteringer basert på TDM-resultater (terapeutisk legemiddelovervåking) (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Intravenøs administrasjon

Intravenøs vankomycin administreres vanligvis som en intermitterende infusjon, og doseringsanbefalingene presentert i dette avsnittet for intravenøs administrasjon samsvarer med slik administrering.

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

Pasienter med behov for væskerestriksjon kan også få administrert en oppløsning på 500 mg/50 ml eller 1000 mg/100 ml, selv om risikoen for infusjonsrelaterte bivirkninger kan være større ved disse høyere konsentrasjonene.

For informasjon om klargjøring av oppløsningen, se pkt. 6.6.

Kontinuerlig vankomycin-infusjon kan vurderes, f.eks. hos pasienter med ustabil vankomycinclearance.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Vankomycin skal ikke gis intramuskulært på grunn av risiko for nekrose på administrasjonsstedet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige og noen ganger fatale overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme (se pkt. 4.3 og 4.8). Ved overfølsomhetsreaksjoner må vankomycin seponeres umiddelbart og nødvendig akutt behandling igangsettes.

Leukocyt-telling bør gjennomføres med jevne mellomrom hos pasienter som får vankomycin over en lengre tidsperiode eller sammen med andre legemidler som kan forårsake nøytropeni eller agranulocytose. Hos alle pasienter som får vankomycin bør det periodevis utføres hematologiske undersøkelser, urinprøver og undersøkelser av nyre- og leverfunksjonen

Vankomycin skal brukes med forsiktighet hos pasienter som er allergiske mot teikoplanin på grunn av at kryssoverfølsomhet, inkludert fatalt anafylaktisk sjokk, kan oppstå.

Antibakterielt spektrum

Vankomycin har et antibakterielt spektrum begrenset til Gram-positive organismer. Det er ikke egnet som eneste antibiotikum mot visse infeksjonstyper med mindre patogenet er påvist og kjent for å være følsomt, eller at det er stor mulighet for at det mest sannsynlige patogenet(ene) er følsomt for behandling med vankomycin.

Rasjonell bruk av vankomycin bør ta hensyn til det antibakterielle spektret, sikkerhetsprofilen og om standard antibakteriell behandling er egnet hos 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 samtidig får behandling med et annet ototoksisk legemiddel som f.eks. aminoglykosid. Vankomycin skal også unngås hos pasienter med tidligere hørselstap. Døvhets kan starte med tinnitus. Erfaringer med andre antibiotika tilsier at døvhets kan være progressiv til tross for seponering av behandlingen. For å redusere risikoen for ototoksisitet, anbefales det å måle blodnivåer og utføre hørselstest jevnlig.

Eldre er spesielt utsatt for hørselsskader. Jevnlig vurdering av vestibulær funksjon og hørselsfunksjon hos eldre skal gjøres under og etter behandlingen. Bruk av andre ototoksiske legemidler samtidig eller rett etter bør unngås.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Rask bolusadministrasjon (dvs. over noen minutter) kan være forbundet med unormalt lavt blodtrykk (inkludert sjokk, samt i sjeldne tilfeller hjertestans), histaminlignende reaksjoner og makulopapuløst eller erytematøst utslett ("red man"- eller "red neck"-syndrom). Vankomycin skal infunderes langsomt som fortynnet oppløsning (2,5 til 5,0 mg/ml) med en infusjonshastighet på maksimalt 10 mg/min over en periode på minst 60 minutter for å unngå reaksjoner forbundet med rask infusjon. Når infusjonen stoppes, opphører vanligvis slike reaksjoner straks.

Frekvensen av infusjonsrelaterte reaksjoner (hypotensjon, flushing, erytem, urtikaria og kløe) øker når anestetika administreres samtidig (se pkt. 4.5). Dette kan reduseres ved å administrere vankomycin som infusjon minst 60 minutter før induksjon av anestesi.

Alvorlige hudbivirkninger (SCARs)

Alvorlige hudbivirkninger (severe cutaneous adverse reactions; SCARs), inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelindusert utslett 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 oppstod i løpet av få dager og inntil åtte uker etter oppstart med vankomycin-behandling.

Ved forskrivning bør pasienter informeres om tegn og symptomer, og de bør følges tett opp med hensyn til hudreaksjoner. Dersom det oppstår tegn og symptomer som kan tyde på slike reaksjoner, skal vankomycin-behandling avsluttes umiddelbart og alternativ behandling vurderes. Dersom pasienten har utviklet SCAR ved bruk av vankomycin, skal ikke vankomycin-behandling startes opp igjen på et senere tidspunkt.

Reaksjoner på administreringsstedet

Smerter og tromboflebitt kan forekomme hos mange pasienter som får vankomycin intravenøst, og er av og til alvorlige. Hyppigheten og alvorlighetsgraden av tromboflebitt kan minimeres ved å administrere legemidlet langsomt som en fortynnet oppløsning (se pkt. 4.2) og ved å endre infusjonsstedet jevnlig.

Effekt og sikkerhet av vankomycin er ikke fastslått for intratekal, intralumbar og intraventrikulær administrasjon.

Nefrotoksisitet

Vankomycin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert anuri, ettersom muligheten for å utvikle toksiske effekter er mye høyere ved høye blodkonsentrasjoner over lengre tid. Risikoen for toksisitet øker ved høye blodkonsentrasjoner eller langvarig behandling.

Regelmessig måling av vankomycinnivåene i blodet er indisert ved behandling med høye doser og ved langvarig bruk, særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller nedsatt hørsel, samt ved samtidig administrering av nefrotoksiske eller ototoksiske substanser (se pkt. 4.2 og 4.5).

Pediatrik populasjon

De gjeldende intravenøse doseanbefalingene for den pediatrike populasjonen kan føre til subterapeutiske vankomycin-nivåer hos et betydelig antall barn, særlig hos barn under 12 år. Sikkerheten ved å gi økte doser med vankomycin har imidlertid ikke blitt nøye undersøkt, og høyere doser enn 60 mg/kg/dag kan generelt ikke anbefales.

Vankomycin skal brukes med spesiell forsiktighet hos premature nyfødte og spedbarn på grunn av umodne nyrer og mulig økt serumkonsentrasjon av vankomycin. Blodkonsentrasjonen av vankomycin skal overvåkes nøye hos disse barna. Samtidig administrasjon av vankomycin og anestetika har vært forbundet med erytem og histaminlignende flushing hos barn. På lignende måte er samtidig bruk av nefrotoksiske midler som aminoglykosid-antibiotika, NSAID (f.eks. ibuprofen for lukking av patent ductus arteriosus) eller amfotericin B forbundet med økt risiko for nefrotoksisitet (se pkt. 4.5). Hyppigere overvåking av serumnivåer av vankomycin og nyrefunksjon er derfor indisert.

Bruk hos eldre

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

Legemiddelinteraksjoner med anestetika

Myokarddepresjon induisert av anestetika kan forsterkes av vankomycin. Under anestesi må dosene være godt fortynnet og gis langsomt under nøye overvåking av hjertet. Posisjonsendringer bør utsettes til infusjonen er fullført for å muliggjøre posturale tilpasninger (se pkt. 4.5).

Pseudomembranøs enterokolitt

Ved alvorlig vedvarende diaré må det vurderes om det kan være pseudomembranøs enterokolitt, som kan være livstruende (se pkt. 4.8). Legemidler mot diaré skal ikke gis.

Superinfeksjon

Forlenget bruk av vankomycin kan føre til vekst av ikke-følsomme organismer. Nøye observasjon av pasienten er viktig. Hvis superinfeksjon oppstår under behandling, må det iverksettes egnede tiltak.

Øyesykdommer

Vankomycin er ikke godkjent til intrakameral eller intravitreal bruk, inkludert profylakse mot endoftalmitt.

Hemoragisk okklusiv retinal vaskulitt (HORV), inkludert permanent synstap, er sett i enkelte tilfeller etter intrakameral eller intravitreal bruk av vankomycin under eller etter kataraktkirurgi.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av vankomycin og anestetika har vært forbundet med myokarddepresjon, erytem, histaminlignende flushing and 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 eller mindre, 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 topikal bruk av andre potensielt ototoksiske eller nefrotoksiske legemidler, som amfotericin B, aminoglykosider, bacitracin, polymyxin B, kolistin, viomycin, slyngediuretika, piperacillin/tazobaktam, NSAIDs, kontrastmidler med jod, platinumforbindelser (som cisplatin), høydose metotreksat, enkelte antivirale legemidler (som foscarnet, aciklovir, ganciklovir), ciklosporin eller takrolimus kan øke toksisiteten av vankomycin. Dersom det er behov for disse legemidlene skal de gis med forsiktighet og under nøye overvåkning (se pkt. 4.4).

Muskelrelakserende midler

Hvis vankomycinhydroklorid administreres under eller straks etter en operasjon, kan effektene av samtidig administrerte muskelrelakserende midler (f.eks suksinylkolin), som nevromuskulær blokade, forsterkes og forlenges.

Orale antikoagulantia

Samtidig administrering av vankomycin og warfarin kan forsterke den antikoagulerende effekten av warfarin. Det har vært mange rapporter om økt aktivitet av orale antikoagulantia hos pasienter som får antibakterielle legemidler. Risikoen kan variere med underliggende infeksjon, alder og allmenntilstanden til pasienten. Det er derfor vanskelig å vurdere hvor mye vankomycin bidrar til økt INR (internasjonal normalisert ratio). Det anbefales at INR overvåkes hyppig under og en kort tid etter samtidig administrering av vankomycin og en oral antikoagulant.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av vankomycin hos gravide. Reproduksjonsstudier hos dyr indikerer ingen effekter på gestasjonslengde eller utvikling av embryo og foster (se pkt. 5.3).

Vankomycin passerer imidlertid placenta, og potensiell risiko for embryonal og neonatal oto- og nefrotoksisitet kan ikke utelukkes. Vankomycin skal derfor kun administreres til gravide kvinner når det er helt nødvendig og etter en grundig nytte/risikovurdering.

Amming

Vankomycin skilles ut i morsmelk og skal derfor kun brukes under amming hvis det er helt nødvendig/behandling med andre antibiotika ikke har vært vellykket. Forsiktighet skal utvises når vankomycin gis til ammende mødre på grunn av potensielle bivirkninger hos spedbarnet (forstyrrelser i intesinalfloraen med diaré, kolonisering med gjærlignende sopper og potensielt sensibilisering). Tatt i betraktning fordelene av dette legemidlet for den ammende moren, skal det vurderes om ammingen skal opphøre.

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

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

Alvorlige hudbivirkninger (SCARs), som Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon 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).

Bivirkningstabell

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkningene i tabellen under er definert ved bruk av MedDRA-konvensjonen og organklasser system: 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
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne	Reversibel nøytropeni, agranulocytose, eosinofili, trombocytopeni, pancytopeni.
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne	Overfølsomhetsreaksjoner, anafylaktiske reaksjoner
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Forbigående eller permanent hørselstap
Sjeldne	Vertigo, tinnitus, svimmelhet
Hjertesykdommer	
Svært sjeldne	Hjertestans
Karsykdommer	
Vanlige	Redusert 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	Flushing på øvre del av kroppen ("red man syndrome"), eksantem og slimhinnebetennelse, kløe, urtikaria
Svært sjeldne	Eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lineær IgA bulløs dermatose
Ikke kjent	Legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), AGEF (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 ryggmuskulene

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reversibel nøytropeni starter vanligvis en uke eller mer etter oppstart av intravenøs behandling eller etter en total dose på mer enn 25 g.

Under eller kort tid etter rask infusjon kan anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, inkludert hvesing, forekomme. Reaksjonene avtar når administreringen stoppes, vanligvis mellom 20 minutter og 2 timer.

Vankomycin skal gis som langsom infusjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Nekrose kan forekomme etter intramuskulær injeksjon.

Tinnitus, som muligens kan oppstå i forkant av at døvhets oppstår, skal betraktes som en indikasjon på seponering.

Ototoksitet har primært vært rapportert hos pasienter som har fått høye doser, eller hos pasienter på samtidig behandling med andre ototoksiske legemidler som aminoglykosider, eller hos pasienter som hadde eksisterende nedsatt nyrefunksjon eller hørsel.

Legemidlet skal seponeres og hudundersøkelse utføres av spesialist ved mistanke om bulløs sykdom.

Risikoen for å utvikle bivirkninger forbundet med parenteral administrering av vankomycin øker med økende grad av nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen er generelt samsvarende hos barn og voksne pasienter. Nefrotoksisitet er beskrevet hos barn, vanligvis i forbindelse med andre nefrotoksiske legemidler 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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet på grunn av overdosering er rapportert. 500 mg administrert intravenøst til et barn på 2 år, forårsaket dødelig intoksikasjon. Administrasjon av totalt 56 g over 10 døgn til en voksen, forårsaket nyresvikt. Ved visse høyrisikoforhold (f.eks. ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon) kan det forekomme høye serumkonsentrasjoner, og oto- og nefrotoksiske effekter kan oppstå.

Tiltak ved overdosering:

- En spesifikk motgift (antidot) er ikke kjent.
- Symptomatisk behandling med opprettholdelse av nyrefunksjonen nødvendig.
- Vankomycin fjernes i liten grad fra blodet med hemodialyse eller peritonealdialyse. Hemofiltrasjon eller hemoperfusjon med polysulfonresiner har blitt brukt for å redusere serumkonsentrasjoner av vankomycin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antibakterielle midler til systemisk bruk, glykopeptidantibakterielle midler, ATC-kode: J01XA01.

Virkningsmekanisme

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Vankomycin viser konsentrasjons-uavhengig aktivitet med arealet under konsentrasjonskurven (AUC) dividert med den minste hemmende konsentrasjonen (MIC) for målorganismen som primær predikativ 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 farmakokinetisk/farmakodynamisk 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 er vanligst hos enterokokker, og skyldes ulike ervervede vangenkomplekser som modifiserer D-alanyl-D-alanin-målet 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 alarmende.

Van-gener er sjelden sett hos *Staphylococcus aureus*, der forandringer i celleveggstrukturen resulterer i "intermediær" følsomhet, som 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* forstås ikke godt. Flere genetiske elementer og flere mutasjoner er nødvendig.

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

Synergisme

Kombinasjonen av vankomycin med et aminoglykosid-antibiotikum 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 foregående synergismetesting nyttig.

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

Terskelverdier for følsomhetstester

Vankomycin er aktivt mot gram-positive bakterier, som stafylokokker, streptokokker, enterokokker, pneumokokker og *Clostridium*. 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 er følsomme for vankomycin.

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

	Følsom	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulase-negative stafylokokker	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> grupper A, B, C og G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Gram-positive anaerober	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

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

Vanligvis følsomme arter
Gram-positive <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Meticillinresistente <i>Staphylococcus aureus</i> Koagulasenegative <i>Staphylococci</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
Anaerobe arter <i>Clostridium</i> spp. unntatt <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Arter der ervervet resistens kan være et problem
<i>Enterococcus faecium</i>
Naturlig resistente
Alle gram-negative bakterier Gram-positive aerobe arter <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> Heterofermentative <i>Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp.
Anaerobe arter <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 til behandling av systemiske infeksjoner.

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

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er ca. 60 l/1,73 m² 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 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 til 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 nyreclearance 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 ototoksisiteten til vankomycin er overvåking av plasmakonsentrasjonene som støtte for behandlingen indisert i slike tilfeller.

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

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

Lineraritet/ikke-lineraritet

Vankomycin-konsentrasjonen øker generelt proporsjonalt med økende dose. Plasmakonsentrasjonene ved administrering av gjentatte dose er tilsvarende plasmakonsentrasjonene etter administrering av en enkeltdose.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Vankomycin utskilles hovedsakelig ved glomerulær filtrering. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er den terminale halveringstiden til vankomycin forlenget og den totale clearance fra kroppen redusert. Optimal dose bør derfor beregnes i tråd med doseringsanbefalingene som er gitt i pkt. 4.2. Dosering og administrasjonsmåte.

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 økt distribusjonsvolum, renal clearance og mulige endringer i plasmaproteinbinding. I disse underpopulasjonene ble det funnet høyere serumkonsentrasjoner av vankomycin 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 til vankomycin etter intravenøs administrering mellom 0,38 og 0,97 l/kg, tilsvarende voksenverdier, mens clearance 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 de normalt lavere verdiene for clearance hos nyfødte.

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Begrensede data om mutagene effekter er tilgjengelige og indikerer ingen fare. Langtids dyrestudier på karsinogent potensial er ikke tilgjengelige. 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 på effekter på fertilitet er ikke tilgjengelige.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Saltsyre (til justering av pH)

6.2 Uforlikeligheter

Vankomycin-oppløsninger har en lav pH-verdi. Dette kan ved blanding med andre substanser føre til at oppløsningen blir kjemisk eller fysikalsk ustabil. Enhver parenteral oppløsning skal derfor kontrolleres visuelt for utfelling eller misfarging før bruk. For å unngå utfelling, bør sprøyter og intravenøse katetre skylles med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid-oppløsning mellom administrering av Vancomycin Orion og andre legemidler.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Det er vist at blandinger av oppløsninger med vankomycin og betalaktam-antibiotika er fysisk uforlikelige. Sannsynligheten for utfelling øker med høyere vankomycinkonsentrasjoner. Tilstrekkelig skylling av intravenøse slanger godt mellom administrering av disse antibiotikaene er anbefalt. Fortynning av vankomycinoppløsninger til 5 mg/ml eller mindre er også anbefalt.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for pulveret i originalemballasje:

2 år

Holdbarhet for rekonstituert konsentrat og fortynnet oppløsning:

Oppløsningen skal fortynnes umiddelbart etter rekonstituering.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk av den tilberedte infusjonsoppløsningen er vist i 24 timer ved 2-8 °C. Produktet bør fra et mikrobiologisk synspunkt brukes umiddelbart, med mindre rekonstituering og fortynning er utført på en måte som utelukker mikrobiell kontaminasjon. Brukeren er ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold hvis det ikke brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevar hetteglassene i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av type 1 fargeløst glass, forseglet med en bromobutylpropp og med en «flip-off» aluminiumshette.

Pakninger med 1 hetteglass og 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pulveret skal rekonstitueres, og det resulterende konsentratet skal deretter fortynnes ytterligere før bruk.

Tilberedning av konsentrat til infusjonsvæske

Løs opp innholdet i ett hetteglass med 500 mg vankomycin i 10 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker.

Løs opp innholdet i ett hetteglass med 1000 mg vankomycin i 20 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker.

Én ml av den rekonstituerte oppløsningen inneholder 50 mg vankomycin.

Tilberedning av infusjonsvæske, oppløsning

Konsentratet til infusjonsvæske kan fortynnes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning.

Hetteglass med 500 mg vankomycin:

- For å få en 2,5 mg/ml infusjonsvæske, fortynn 10 ml av konsentratet til infusjonsvæske med 190 ml av oppløsningen som brukes til fortynning.
- For å få en 5 mg/ml infusjonsvæske, fortynn 10 ml av konsentratet til infusjonsvæske med 90 ml av oppløsningen som brukes til fortynning.
- For å få en 10 mg/ml infusjonsvæske, fortynn 10 ml av konsentratet til infusjonsvæske med 40 ml av oppløsningen som brukes til fortynning.

Hetteglass med 1000 mg vankomycin:

- For å få en 2,5 mg/ml infusjonsvæske, fortynn 20 ml av konsentratet til infusjonsvæske med 380 ml av oppløsningen som brukes til fortynning.
- For å få en 5 mg/ml infusjonsvæske, fortynn 20 ml av konsentratet til infusjonsvæske med 180 ml av oppløsningen som brukes til fortynning.
- For å få en 10 mg/ml infusjonsvæske, fortynn 20 ml av konsentratet til infusjonsvæske med 80 ml av oppløsningen som brukes til fortynning.

Konsentrasjoner på maksimalt 5 mg/ml anbefales. Hos enkelte pasienter med behov for væskerestriksjon, kan en konsentrasjon på opptil 10 mg/ml brukes (se pkt. 4.2).

Hvordan infusjonsvæsken ser ut

Oppløsningen skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Oppløsningen skal bare brukes dersom den er klar og fri for partikler.

For oppbevaringsbetingelser for det fortynnede legemidlet, se pkt. 6.3.

Administrering

Vankomycin skal bare administreres som en langsom intravenøs infusjon med minst én times varighet eller med en maksimal hastighet på 10 mg/ml (den med lengst varighet) (se også pkt. 4.2).

For å forhindre utfelling på grunn av den lave pH-verdien til oppløsninger med vankomycinhydroklorid, skal alle intravenøse kanyler og katetre skylles med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.

Oppløsninger med vankomycin administreres separat, med mindre kjemisk og fysisk forlikelighet med andre infusjonsvæsker er vist (se pkt. 6.2).

Destruksjon

Hetteglassene er kun til engangsbruk.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

500 mg: 22-15063
1000 mg: 22-15064

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. februar 2024

10. OPPDATERINGSDATO

28.02.2024