

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vancomycin Pfizer 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Vancomycin Pfizer 1000 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ampulle inneholder 500 mg vankomycinhydroklorid som tilsvarer 500 000 IE vankomycin.

Hvert hetteglass inneholder 1 000 mg vankomycinhydroklorid som tilsvarer 1 000 000 IE vankomycin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

En hvit til kremfarget porøs ”kake”

Etter rekonstituering fås en oppløsning med pH på ca. 3.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Intravenøs administrering

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

- kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner (cSSTI)
- ben- og leddinfeksjoner
- samfunnservervet lungebetennelse
- sykehuservervet lungebetennelse, inkludert ventilator-assosiert lungebetennelse
- infeksjons endokarditt

Vankomycin er også indisert i alle aldersgrupper for perioperativ antibakteriell profylakse hos pasienter som har stor risiko for å utvikle bakteriell endokarditt når de gjennomgår store kirurgiske inngrep.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Intravenøs administrering

Startdosen bør være basert på total kroppsvekt. Senere dosejusteringer bør baseres på målte serumkonsentrasjoner (serumspeil) for å oppnå ønskede terapeutiske konsentrasjoner. Nedsatt 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 gram per dose).

Hos alvorlig syke pasienter kan en startdose på 25 til 30 mg/kg kroppsvekt brukes for å gjøre det lettere å nå målkonsentrasjonen av vankomycin i serum.

Spedbarn og barn i alderen fra én måned til under 12 år:

Anbefalt dose er 10 -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)

<u>PMA (uker)</u>	<u>Dose (mg/kg)</u>	<u>Administrasjonsintervall (timer)</u>
< 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 (svangerskapsvarigheten), pluss tiden som er gått etter fødselen (postnatal alder).

Peri-operativ profylakse av bakteriell endokarditt i alle aldersgrupper

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

Behandlingens varighet

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

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

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Hos voksne og pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon, bør startdosen vurderes i hvert enkelt tilfelle og følges opp med å måle vankomycin-nivåer i serum i stedet for å ha en fastsatt dosering. 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 vankomycin-nivået i serum.

Hos pasienter med mild eller moderat nyresvikt må 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 øker imidlertid vankomycin-clearance, og krever vanligvis en endret dosering (vanligvis etter hemodialysesesjon ved periodisk hemodialyse).

Voksne

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

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

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

Den vanlige startdosen for voksne pasienter er 15-20 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 passendeadministrasjonstidspunkt og antall påfølgende doser i stor grad avhengig av typen nyreerstatningsbehandling pasienten får, og den bør baseres på konsentrasjonsnivåer i serum og på residual nyrefunksjon (se pkt. 4.4). Avhengig av den kliniske situasjonen kan det vurderes å holde tilbake neste dose mens man venter på resultatene av vankomycin-nivå-målingen.

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

Pediatrik populasjon

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

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

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

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

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

GFR (ml/min./1,73 m ²)	IV-dose	Frekvens
50-30	15 mg/kg	12 timer
29-10	15 mg/kg	24 timer
< 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 residual nyrefunksjon. Avhengig av den kliniske situasjonen kan det vurderes å holde tilbake neste dose mens det ventes på resultatene av vankomycinnivåmålingene.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Graviditet

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

Overvektige pasienter

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

Overvåkning av vankomycinserumkonsentrasjon

Hyppigheten av terapeutisk legemiddelovervåkning (TDM) må individualiseres ut fra den kliniske situasjonen og respons på behandling, og 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 med intermitterende hemodialyse bør vankomycinnivåer vanligvis måles før hemodialysesesjonen starter.

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

Terapeutisk bunnverdi (minimum) 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) ≥ 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 administrasjonsansvarer 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 (det som er av lengst varighet) som er tilstrekkelig fortynnet (minst 100 ml pr. 500 mg, eller minst 200 ml pr. 1 000 mg) (se pkt. 4.4).

Pasienter med begrenset væskeinntak kan også få administrert en oppløsning på 500 mg/50 ml eller 1 000 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 for eksempel vurderes hos pasienter med ustabil vankomycinclearance.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige og noenganger livstruende overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme (se pkt. 4.3 og 4.8). Ved overfølsomhetsreaksjoner må behandlingen med vankomycin avbrytes umiddelbart og nødvendig førstehjelp 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 tas blodprøver, urinprøver og nyre- og leverfunksjonen undersøkes med jevne mellomrom.

Vankomycin skal brukes med forsiktighet hos pasienter som er allergiske mot teikoplanin på grunn av krysshypersensitivitet som kan føre til fatalt anafylaktisk sjokk.

Alvorlige hudbivirkninger

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 skjedde 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 disse reaksjonene, 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.

Antibakterielt aktivitetsspektrum

Vankomycin har et antibakterielt aktivitetsspektrum begrenset til Gram-positive organismer. Det er ikke egnet som eneste antibiotika mot noen 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 aktive antibakterielle spektrumet, sikkerhetsprofilen og egnethet av standard antibakteriell behandling av den enkelte pasient.

Ototoksisitet

Ototoksisitet, som kan være forbigående eller permanent (se pkt. 4.8) har blitt rapportert hos pasienter med tidligere hørselstap, og som fikk store intravenøse doser eller mottok samtidig behandling med et annet ototoksisk legemiddel som for eksempel aminoglykosid (se pkt. 4.5). Vankomycin bør unngås hos pasienter med tidligere hørselstap. Døvhets kan starte med tinnitus. Erfaringer med andre antibiotika tilsier at døvhets kan være progressiv til tross for avsluttet behandling. For å redusere risikoen for ototoksisitet anbefales det å ta blodprøver og utføre hørselstest jevnlig.

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

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Rask bolusadministrasjon (for eksempel over noen minutter) kan settes i forbindelse med unormalt lavt blodtrykk, inkludert sjokk, samt i sjeldne tilfeller hjertestans, histaminlignende reaksjoner og makulopapulært eller erytematøst utslett ("red man" eller "red neck" syndrome). Vankomycin skal administreres som fortynnet oppløsning (2,5 mg/ml – 5,0 mg/ml) i en infusjonshastighet på ikke mer enn 10 mg/min over en periode på minst 60 minutter for å unngå reaksjoner forbundet med rask infusjon. Når infusjonen stoppes, opphører vanligvis disse reaksjonene straks.

Frekvensen av infusjonsrelaterte reaksjoner (hypotensjon, rødme, erytem, urtikaria og pruritus) øker når anestesimidler administreres samtidig (se pkt. 4.5). Dette kan reduseres ved å administrere vankomycin ved infusjon minst 60 minutter før induksjon av bedøvelse.

Reaksjoner relatert til administreringen

Smerte og tromboflebitt kan forekomme hos mange pasienter som får vancomycin 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 injeksjonsstedet jevnlig.

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

Nefrotoksisitet

Vankomycin skal brukes med forsiktighet av pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert anuri, ettersom muligheten for å utvikle toksiske effekter er mye høyere i nærvær av forlengede høye blodkonsentrasjoner. Risikoen for toksisitet øker med høye blodkonsentrasjoner eller langvarig behandling.

Regelmessig monitorering av vankomycinnivået i blodet er indisert ved høydoseterapi 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).

Pediatrisk populasjon

De gjeldende intravenøse doseanbefalingene for den pediatriske populasjonen kan føre til subterapeutiske vankomycin-nivåer hos et betydelig antall barn, særlig 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 bør brukes med spesiell forsiktighet hos premature nyfødte og småbarn på grunn av deres renale umodenhet og en mulig økning i serumkonsentrasjonen av vankomycin. Nivået av vankomycin i blodet skal overvåkes nøye hos disse barna. Samtidig administrasjon av vankomycin og anestesimidler har vært assosiert med erytem og histaminlignende utslett (rødme på overkroppen) hos barn. På lignende måte vil samtidig bruk av nefrotoksiske midler slik som aminoglykosid-antibiotika, NSAID (for eksempel, ibuprofen for lukking av patent ductus arteriosus) eller amfotericin B være forbundet med en økt risiko for nefrotoksisitet (se pkt. 4.5), og det er derfor nødvendig med hyppig overvåking av vankomycin serumnivåer og nyrefunksjonen.

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

Myokardial depresjon induisert av anestetika kan bli forsterket av vankomycin. Under anestesi, må dosene være fortynnet og gis langsomt med nøye overvåking av hjertet. Posturale endringer 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 overvåking 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 vancomycin under eller etter kataraktkirurgi.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrasjon av vankomycin og anestetika er blitt assosiert med erytem og histaminlignende ”flushing” og anafylaktoide reaksjoner.

Det er rapportert om økt frekvens av infusjonsrelaterte hendelser ved samtidig administrasjon av anestetika. Infusjonsrelaterte tilfeller kan reduseres med administrasjon av vankomycin som en 60-minutters infusjon før anestetisk induksjon.

Samtidig eller sekvensiell administrasjon av vankomycin med andre potensielt ototoksiske, nevrotoksiske eller/og nefrotoksiske virkestoff, spesielt gentamicin, amfotericin B, streptomycin, neomycin, kanamycin, amikacin, tobramycin, viomycin, bacitracin, polymyxin B, piperacillin/tazobaktam, kolistin og cisplatin, kan gi økt nefrotoksisitet og/eller ototoksisitet av vankomycin, og krever derfor nøye overvåking av pasienten (se pkt. 4.4).

Det er økt risiko for nevromuskulær blokada ved samtidig administrasjon av nevromuskulære blokkeringsmidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ikke tilstrekkelige erfaringer vedrørende vankomycin ved graviditet hos mennesker. Dyrestudier på reproduksjonstoksisitet tyder ikke på at det påvirker embryo-/fosterutviklingen eller svangerskapsperioden (se pkt. 5.3).

Vankomycin krysser placentabarrieren og en mulig risiko for ototoksisitet og nefrotoksisitet hos embryoer/nyfødte kan ikke utelukkes. Vankomycin bør derfor kun gis under graviditet hvis det er klart nødvendig, og etter nøye evaluering av nytte/risiko.

Amming

Vankomycin skilles ut i morsmelk og bør derfor bare brukes under amming når andre antibiotika har vært forsøkt uten hell. Vankomycin bør gis med forsiktighet til ammende mødre på grunn av mulige bivirkninger hos spedbarnet (forstyrrelser i tarmfloraen med diaré, kolonisasjon med gjærlignende sopp og mulig sensibilisering).

Når dette legemidlet vurderes å være nødvendig for moren, bør det eventuelt vurderes å avslutte amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

a) Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige bivirkningene er flebitt, pseudoallergiske reaksjoner og rødme på overkroppen (“red-neck” syndrome) i forbindelse med for rask intravenøs infusjon av vankomycin.

Alvorlige hudbivirkninger, inkludert SJS, TEN, DRESS og AGEP, har blitt rapportert i forbindelse med vankomycin-behandling (se pkt. 4.4).

b) Bivirkningstabell

Innenfor hver gruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

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

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

Organklasser	
Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer:	
Sjeldne	Reversibel nøytropeni*, agranulocytose, eosinofili, trombocytopeni, pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet:	
Sjeldne	Hypersensitivetsreaksjoner, anafylaktiske reaksjoner*
Ikke kjent	Kounis syndrom
Sykdommer i øre og labyrint:	
Mindre vanlig	Forbigående eller permanent tap av hørsel*
Sjeldne	Vertigo, tinnitus*, svimmelhet
Hjertesykdommer:	
Svært sjeldne	Hjertestans
Karsykdommer:	
Vanlige	Reduksjon 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	Rødhet på overkroppen (“red man syndrome”), eksantem og slimhinnebetennelse, kløe, urtikaria
Svært sjeldne	Eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, lineær IgA bulløs dermatose*
Ikke kjent	Legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer, akutt generalisert eksantematøs pustulose
Sykdommer i nyre og urinveier:	
Vanlige	Nyresvikt forårsaket hovedsakelig ved økt kreatinin og urea i serum
Sjeldne	Interstitiell nefritt, akutt nyresvikt
Ikke kjent	Akutt tubulær nekrose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:	
Vanlige	Flebitt, rødhet på overkroppen og ansikt
Sjeldne	Feber som følge av overfølsomhet overfor legemidlet, skjelving, smerter og muskelspasmer i bryst og ryggmuskulatur

* se avsnitt c)

c) Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reversibel nøytropeni starter vanligvis én uke eller mer etter oppstart med intravenøs behandling, eller etter total dose på mer enn 25 gram.

Under eller like etter rask infusjon, kan anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner inkludert tungpustethet forekomme. Reaksjonene avtar når administrering er stoppet, vanligvis etter mellom 20 minutter og 2 timer. Vankomycin bør infuseres langsomt (se pkt 4.2 og 4.4). Nekrose kan oppstå etter intramuskulær injeksjon (se pkt. 4.3).

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

Ototoksisitet er primært rapportert hos pasienter som fikk høye doser, eller pasienter som samtidig ble behandlet med andre ototoksiske legemidler (som aminoglykosider), eller hos pasienter som allerede hadde redusert nyrefunksjon eller hørsel.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen er vanligvis konsekvent blant barn og voksne pasienter. Nefrotoksisitet er beskrevet hos barn, vanligvis 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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Støttende behandling anbefales med opprettholdelse av glomerulær filtrering. Vankomycin er vanskelig å fjerne fra blodet med hemodialyse eller peritoneal dialyse. Hemoperfusjon med Amberlite resin XAD-4 er blitt rapportert å ha begrenset nytte. Økt vankomycin-clearance er rapportert med svært permeable membraner (polysulfonresin) brukt i høyfluks-hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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 bakteriedepende for delende mikroorganismer. I tillegg svekker det permeabiliteten til bakteriens cellemembran og RNA-syntese.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Vankomycin viser konsentrasjonsuavhengig aktivitet med arealet under konsentrasjonskurven (AUC) delt på minste hemmende konsentrasjon (MIC) hos målorganismen, som primær prediktiv effektparameter. Ved å bruke *in vitro*, dyre- og begrensede humane data har man etablert en AUC/MIC-ratio på 400 som et PK/PD-mål for å oppnå klinisk effekt med vankomycin. For å oppnå dette målet når MIC er $\geq 1,0$ mg/l, er det nødvendig med dosering i det øvre doseområdet og høyserumkonsentrasjon bunnivåer (15-20 mg/l) (pkt. 4.2).

Resistensmekanisme

Utviklet 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 noen land har økende tilfeller med resistens blitt observert spesielt med enterokokker; multiresistente stammer av *Enterococcus faecium* spesielt alarmerende.

Van-gener er sjelden blitt funnet i *Staphylococcus aureus*, der endringer i celleveggens struktur fører til "middels" følsomhet, som vanligvis er heterogen. Meticillin-resistente stafylokokker (MRSA) med redusert følsomhet for vankomycin er rapportert. Den reduserte følsomheten eller resistensen som stafylokokker har for vankomycin 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 glykopeptid-antibiotika som teikoplanin kan forekomme. Utvikling av sekundær resistens under behandling er sjelden.

Synergieffekt

Kombinasjonen av vankomycin med et aminoglykosid-antibiotika har en synergistisk effekt mot mange stammer av *Staphylococcus aureus*, non-enterokokk gruppe D-streptokokker, enterokokker og viridans-streptokokker. Kombinasjonen av vankomycin med et cefalosporin har en synergistisk effekt mot visse oksacillin-resistente *Staphylococcus epidermidis*, og kombinasjonen av vankomycin med

rifampicin har en synergistisk effekt mot *Staphylococcus epidermidis* og en delvis synergistisk effekt mot noen *Staphylococcus aureus*-stammer. Innledende synergistesting er nyttig. Bakterieprøver bør tas for å isolere og identifisere den forårsakende organismen og fastslå følsomheten for vankomycin.

Brytningspunkter ved følsomhetstesting

Vankomycin er aktiv mot Gram-positive bakterier, slik som stafylokokker, streptokokker, enterokokker, pneumokokker og clostridia. Gram-negative bakterier er resistente. Prevalensen 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 den lokale forekomsten av resistens er slik at nytten ved å bruke legemidlet mot noen typer infeksjoner er uvisst. Denne informasjonen gir kun en omtrentlig veiledning av muligheten for at en mikroorganisme er følsom for vankomycin.

Minste hemmende konsentrasjon (MIC) brytningspunkt etablert av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er følgende:

	<u>Følsomhet</u>	<u>Resistens</u>
<u><i>Staphylococcus aureus</i>¹</u>	<u>≤ 2 mg/l</u>	<u>> 2 mg/l</u>
<u>Koagulase-negativ stafylokokkus¹</u>	<u>≤ 4 mg/l</u>	<u>> 4 mg/l</u>
<u><i>Enterococcus</i> spp.</u>	<u>≤ 4 mg/l</u>	<u>> 4 mg/l</u>
<u>Streptokokk-grupper A, B, C og G</u>	<u>≤ 2 mg/l</u>	<u>> 2 mg/l</u>
<u><i>Streptococcus pneumonia</i></u>	<u>≤ 2 mg/l</u>	<u>> 2 mg/l</u>
<u>Gram-positive anaerober</u>	<u>≤ 2 mg/l</u>	<u>> 2 mg/l</u>

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

<u>Vanligvis følsomme arter</u> Gram-positive <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Meticillin-resistent <i>Staphylococcus aureus</i> Koagulase-negative Stafylokokker <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.
<u>Arter der ervervet resistens kan være et problem</u> <i>Enterococcus faecium</i>
Naturlig resistens Alle Gram-negative bakterier Gram-positive aerobe arter <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>, <i>Heterofermentative Lactobacillus</i>, <i>Leuconostoc</i> spp <i>Pediococcus</i> spp. Anaerobe arter <i>Clostridium innocuum</i>
Utvikling av resistens overfor vankomycin er forskjellig fra ett sykehus til et annet og man bør derfor kontakte et lokalt mikrobiologisk laboratorium for lokal informasjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Vankomycin administreres intravenøst for behandling av systemiske infeksjoner.

Når det gjelder pasienter med normal nyrefunksjon, gir intravenøs infusjon av flere doser på 1 g vankomycin (15 mg/kg) i 60 minutter gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner på 50-60 mg/l, 20-25 mg/l og 5-10 mg/l, henholdsvis umiddelbart, 2 timer og 11 timer etter administrering. Plasmanivåene som oppnås etter gjentatt dosering tilsvarer dem som oppnås etter en enkeltdose.

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 ut til navlestrengsblod. I ikke-betent meningitt, passerer vankomycin kun i liten grad blod-hjerne-barrieren.

Biotransformasjon

Det er svært lite metabolisme av legemidlet. Etter parenteral administrasjon blir det utskilt nesten fullstendig som mikrobielt aktiv substans (ca. 75-90 % i løpet av 24 timer) med glomerulær filtrering via nyrene.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden for vankomycin er 4 til 6 timer hos pasienter med normal nyrefunksjon og 2,2 – 3 timer hos barn. Plasma-clearance er ca. 0,058 l/kg/t og nyre-clearance rundt 0,048 l/kg/t. I de første 24 timene vil ca. 80% av den administrerte dosen av vankomycin bli utskilt i urinen gjennom glomerulær filtrering. Nyredysfunksjon forsinker utskillelsen av vankomycin. Hos pasienter uten nyrefunksjon vil den gjennomsnittelige halveringstiden være 7,5 dager. På grunn av faren for ototoksitet med vankomycin i slike tilfeller er monitorering av plasmakonsentrasjonen nødvendig.

Galleekskresjon er ikke signifikant (mindre enn 5 % av dosen).

Selv om vankomycin ikke elimineres effektivt ved hemodialyse eller peritoneal dialyse, har det vært rapporter om en økning av vankomycin-clearance med hemoperfusjon og hemofiltrering.

Linearitet/ikke-linearitet

Vankomycin-konsentrasjonen øker generelt proporsjonalt med økende dose. Plasmakonsentrasjonen ved gjentatt dosering likner på den hos de som har fått administrert én enkelt dose.

Egenskaper hos spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Vankomycin blir primært utskilt ved glomerulær filtrasjon. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon vil den terminale eliminasjonshalveringstiden til vankomycin være forlenget og den totale kropps-clearance bli redusert. Optimal dose beregnes i tråd med doseringsanbefalingene i pkt. 4.2. Dosering og administrasjonsmåte.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til vankomycin endres ikke hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Gravide kvinner

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

Overvektige pasienter

Vankomycin-distribusjon kan være endret hos overvektige pasienter på grunn av økt distribusjonsvolum, endring i renal clearance og mulige endringer i plasmaproteinbinding. I disse subpopulasjonene var serumkonsentrasjonen av vankomycin høyere enn forventet hos friske voksne menn (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Vankomycins farmakokinetikk har vist bred interindividuell variasjon hos nyfødte som er premature og terminfødte.

Hos nyfødte varierer distribusjonsvolumet for vankomycin etter intravenøs administrering mellom 0,38 og 0,97 l/kg, tilsvarende verdiene hos voksne, 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, og dette gjenspeiler de vanlige lavere verdiene for clearance hos nyfødte.

Hos småbarn og eldre barn er distribusjonsvolumet mellom 0,26-1,05 l/kg, 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 toksisitet ved gjentatt dosering.

Begrensede data om mutagene effekter viser negative resultater, langsiktige studier på dyr vedrørende et kreftfremkallende potensial er ikke tilgjengelig. I teratogenisitetsstudier, hvor rotter og kaniner fikk doser som korresponderte omtrent med human dose basert på kroppsoverflate (mg/m²), 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 Hjelpetoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

Vankomycinoppløsning har lav pH-verdi, noe som kan gi kjemisk eller fysisk ustabilitet når den blandes med andre preparater. Blanding med alkaliske oppløsninger bør unngås. Hver parenterale oppløsning bør sjekkes visuelt for bunnfall og misfarging før bruk.

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

6.3 Holdbarhet

Pulver i salgsemballasje:

2 år

Rekonstituert konsentrat:

Rekonstituert konsentrat bør fortynnes ytterligere umiddelbart etter rekonstituering.

Fortynnet preparat:

Fra et mikrobiologisk og fysiokjemisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Pulver i salgsemballasje:

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Rekonstituert konsentrat og fortynnet preparat:

For oppbevaringsbetingelser av rekonstituert konsentrat og fortynnet preparat, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

500 mg: 10 ml hetteglass av fargeløs type 1 glass, med propp av klorobutyl type 1 belagt med silikon og en grå flip-off-kapsel av aluminium/polypropylen.

1000 mg: 20 ml hetteglass av fargeløs type 1 glass, med propp av klorobutyl type 1 belagt med silikon og en grønn flip-off-kapsel av aluminium/polypropylen.

Pakningsstørrelser: 1 eller 10 hetteglass

Multipakning: 100 (10 pakninger à 10) hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Preparatet må rekonstitueres og konsentratet må deretter fortynnes før bruk.

Klargjøring av rekonstituert konsentrat:

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

Løs opp innholdet i hvert 1 000 mg hetteglass i 20 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker.

Utseende av rekonstituert konsentrat:

Klar og fargeløs oppløsning uten partikler.

En ml av rekonstituert konsentrat inneholder 50 mg vankomycin.

For oppbevaringsbetingelser av rekonstituert konsentrat, se pkt. 6.3.

Klargjøring av endelig fortynnet infusjonsvæske, oppløsning:

Rekonstituert konsentrat som inneholder 50 mg/ml vankomycin, bør fortynnes ytterligere umiddelbart etter rekonstituering.

Egnede oppløsningsmidler:

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske, oppløsning,

glukose 50 mg/ml (5%) injeksjonsvæske, oppløsning,

natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) og glukose 50 mg/ml (5%) injeksjonsvæske, oppløsning eller

Ringer-Acetat injeksjonsvæske, oppløsning.

Før administrasjon bør rekonstituerte og fortynnede oppløsninger undersøkes visuelt for partikler og misfarging. Kun klar og fargeløs oppløsning uten partikler skal brukes.

Intermitterende infusjon:

Rekonstituert konsentrat som inneholder 500 mg vankomycin (50 mg/ml), må fortynnes ytterligere med minst 100 ml fortynningsmiddel umiddelbart etter rekonstituering.

Rekonstituert konsentrat som inneholder 1 000 mg vankomycin (50 mg/ml), må fortynnes ytterligere med minst 200 ml fortynningsmiddel umiddelbart etter rekonstituering.

Konsentrasjonen av vankomycin i infusjonsvæsken skal ikke overskride 5 mg/ml.

Ønsket dose bør administreres langsomt ved intravenøs infusjon med en hastighet på høyst 10 mg/minutt i minst 60 minutter.

Oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se punkt 6.3.

Destruksjon

Hetteglassene er kun til engangsbruk. Ubrukt legemiddel må kasseres.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS
Postboks 3
1324 Lysaker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

500 mg: 09-6843
1000 mg: 09-6844

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13.05.2011
Dato for siste fornyelse: 18.03.2015

10. OPPDATERINGSDATO

23.02.2023