

PRODUKTRESUMÉ

for

Vancocin, kapsler, hårde

0. D.SP.NR.
1822

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Vancocin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Vancocin 125 mg kapsler

Hver kapsel indeholder 125 mg vancomycinhydrochlorid, svarende til 125.000 IE vancomycin.

Vancocin 250 mg kapsler

Hver kapsel indeholder 250 mg vancomycinhydrochlorid, svarende til 250.000 IE vancomycin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsler, hårde.

125 mg: Hårde gelatine kapsler med rosa underdel og grå overdel.

250 mg: Hårde gelatine kapsler med brun underdel og brun overdel.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vancocin kapsler er indiceret hos patienter fra 12 år og ældre til behandling af *Clostridium difficile*-infektion (CDI) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Der bør overvejes officiel vejledning om passende anvendelse af antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne og unge i alderen 12 til 18 år

Den anbefalede vancomycindosis er 125 mg hver 6. time i 10 dage til den første episode af ikke-alvorlig CDI. Denne dosis kan øges til 500 mg hver 6. time i 10 dage i tilfælde af alvorlig eller kompliceret sygdom. Den maksimale daglige dosis må ikke overstige 2 g.

Hos patienter med flere tilbagefald kan man overveje at behandle den nuværende episode af CDI med vancomycin, 125 mg fire gange dagligt i 10 dage, efterfulgt af enten nedsat dosis, dvs. gradvis nedsættelse til 125 mg dagligt, eller et pulsregime, dvs. 125-500 mg/dag hver 2-3 dage i mindst 3 uger.

Behandlingsvarighed med vancomycin må muligvis skræddersys til de enkelte patienters kliniske forløb. Når det er muligt, skal antibakterielle stoffer, der formodes at have forårsaget CDI, seponeres. Tilstrækkelig udskiftning af væske og elektrolytter bør indføres.

Overvågning af vancomycinserumkoncentrationer efter oral administration til patienter med inflammatoriske tarmlidelser bør udføres (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

På grund af den meget lave systemiske absorption, er dosisjustering næppe sandsynlig, medmindre der kan forekomme betydelig oral absorption i tilfælde af inflammatoriske tarmsygdomme eller *Clostridium difficile*-induceret pseudomembranøs colitis (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Vancomycin kapsler er ikke egnede til behandling af børn under 12 år eller for unge, der ikke er i stand til at sluge dem. Under 12 år skal aldersmæssig formulering anvendes.

Administration

Til oral anvendelse.

Kapslen skal ikke åbnes og bør indtages med rigeligt vand.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kun mundtlig anvendelse

Dette præparat er kun til oral anvendelse og det absorberes ikke systemisk. Oralt administrerede vancomycinkapsler er ikke effektive ved andre typer infektioner.

Risiko for systemisk absorption

Absorption kan forøges hos patienter med inflammatoriske sygdomme i tarmslimhinden eller *Clostridium difficile*-induceret pseudomembranøs colitis. Disse patienter kan være i fare for udvikling af bivirkninger, især hvis der er en samtidig nedsat nyrefunktion. Jo større nedsat nyrefunktion, jo større er risikoen for at udvikle bivirkningerne forbundet med parenteral administration af vancomycin. Overvågning af serumvancomycinkoncentrationer af patienter med inflammatoriske sygdomme i tarmslimhinden skal udføres.

Nefrotoksicitet

Løbende overvågning af nyrefunktionen skal udføres ved behandling af patienter med underliggende nyresvigt eller patienter, der får samtidig behandling med et aminoglykosid eller andre nefrotoksiske lægemidler.

Ototoksicitet

Løbende tests af auditiv funktion kan være nyttige for at minimere risikoen for ototoksicitet hos patienter med et underliggende høretab, eller som får samtidig behandling med et ototoksisk middel som et aminoglykosid.

Interaktioner med lægemidler med anti-motilitetsmidler og protonpumpehæmmere

Antimotilitetsmidler bør undgås, og brug af protonpumpehæmmere bør tages op til fornyet overvejelse.

Udvikling af lægemiddelresistente bakterier

Langvarig anvendelse af vancomycin kan resultere i overvækst af ikke-følsomme organismer. Omhyggelig observation af patienten er afgørende. Hvis superinfektion forekommer under behandlingen, skal der træffes passende foranstaltninger.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Da der er en risiko for systemisk absorption (se pkt. 4.4), bør en samtidig og/eller efterfølgende systemisk eller topikal brug af andre potentielle ototoksiske og/eller nefrotoksiske lægemidler følges op med omhyggelig monitorering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet:

Bør så vidt muligt ikke anvendes til gravide.

Erfaringsgrundlaget for anvendelse af vancomycin til gravide er ringe.

Dyreforsøg indikerer dog ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger på svangerskab, den embryonale/føtale udvikling, fødsel eller den postnatale udvikling.

Der er ingen meddelelser om teratogen effekt.

Amning:

Vancomycin bør kun anvendes på tvingende indikation i ammeperioden, da der er en risiko for systemisk absorption (se pkt. 4.4)

Vancomycin udskilles i modermælken.

Mælk/plasma-koncentrationsratio er 0,5-1.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resume af sikkerhedsprofilen

Absorptionen af vancomycin i mave-tarm-kanalen er ubetydelig. Ved alvorlig betændelse i tarmslimhinden, især i kombination med nyreinsufficiens, kan bivirkninger, der forekommer når vancomycin administreres parenteralt, forekomme. Derfor er nedenstående bivirkninger og frekvenser relateret til parenteral vancomycin administration indbefattet.

Når vancomycin administreres parenteralt, er de mest almindelige bivirkninger flebitis, pseudoallergiske reaktioner og rødme i overkroppen ("rødhalsyndrom") i forbindelse med for hurtig intravenøs infusion af vancomycin.

Tabuleret liste over bivirkninger Inden for hver frekvensgruppe fremlægges bivirkninger efter faldende alvorlighed.

Bivirkningerne angivet nedenfor er defineret i henhold til MedDRA-konventionen og systemorganklassedatabase:

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Systemorganklasse	
Hyppeghed	Bivirkning
Blod og lymfesystem:	
Sjælden	Reversibel neutropeni, agranulocytose, eosinofili, trombocytopeni, pancytopeni.
Immunsystemet:	
Sjælden	Overfølsomhedsreaktioner, anafylaktiske reaktioner
Øre og labyrint:	
Ikke almindelig	Forbigående eller permanent tab af hørelse
Sjælden	Vertigo, tinnitus, svimmelhed
Hjerte	
Meget sjælden	Hjertestop
Vaskulære sygdomme:	
Almindelig	Sænkning af blodtrykket
Sjælden	Vaskulitis
Luftveje, thorax og mediastinum:	
Almindelig	Dyspnø, stridor
Mave-tarm-kanalen:	
Sjælden	Kvalme
Meget sjælden	Pseudomembran enterocolitis
Ikke kendt	Opkastning, diarré
Hud og subkutane væv:	
Almindelig	Rødme af overkroppen ("red man-syndrom"), eksantem og mucosal inflammation, pruritus, urticaria
Meget sjælden	Eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom, Lyell syndrom, linear IgA-bulløs dermatose
Ikke kendt	Eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), AGEP (akut generaliseret eksantematiak pustulose)
Nyrer og urinveje:	
Almindelig	Nyreinsufficiens manifesteret primært af forhøjet serumkreatinin og serumurinstof
Sjælden	Interstitiel nefritis, akut nyresvigt
Ikke kendt	Akut tubulær nekrose
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:	
Almindelig	Phlebitis, rødme af overkroppen og ansigt.
Sjælden	Lægemiddelfeber, rystelser, smerter og muskelspasmer i brystet og rygmusklerne

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reversibel neutropeni, der normalt starter en uge eller mere efter påbegyndelse af intravenøs behandling eller efter en samlet dosis på mere end 25 g.

Intravenøs vancomycin bør langsomt infunderes. Under eller kort efter hurtig infusion kan anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, herunder hvæsen, forekomme. . Reaktionerne formindskes, når administrationen stoppes, generelt mellem 20 minutter og 2 timer. Nekrose kan forekomme efter intramuskulær injektion.

Tinnitus, muligvis forud for døvhed, bør betragtes som en indikation for at afbryde behandlingen. Ototoksicitet er primært blevet rapporteret hos patienter, der fik høje doser, eller hos dem ved samtidig behandling med andre ototoksiske lægemidler som aminoglykosid, eller hos dem, der havde en eksisterende reduktion i nyrefunktion eller hørelse. Hvis der er mistanke om en bulløs tilstand, skal behandlingen afbrydes, og der bør foretages specialiseret dermatologisk vurdering.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen er generelt ensartet hos børn og voksne patienter. Nefrotoksicitet er rapporteret hos børn, som regel i forbindelse med andre nefrotoksiske midler såsom aminoglykosider. Der foreligger ikke yderligere data for den pædiatriske population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Symptomer:

Symptomer, som beskrevet under bivirkninger (se 4.8), forstærkes ved overdosering. Nyrepåvirkning kan eventuel forekomme.

Behandling: Symptomatisk behandling, evt. ventrikeltømmning.

Vancomycin elimineres kun i ringe grad ved dialyse.

Det er rapporteret, at hæmofiltration og hæmoperfusion med en polysulfon resin resulterer i øget vancomycin-clearance

Ved toksiske symptomer og samtidig nedsat nyrefunktion foretages eventuelt hæmodialyse eller hæmoperfusion.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibiotika, ATC-kode: A07AA09

Virkningsmekanisme

Vancomycin er et tricyklisk glycopeptidantibiotikum, der hæmmer syntesen af cellevæggen i følsomme bakterier ved binding med høj affinitet til D-alanyl-D-alanin-terminalen af cellevæggens prækursorer. . Lægemidlet er baktericid for delende mikroorganismer. Derudover påvirker det permeabiliteten af bakteriecellemembranen og RNA-syntesen.

Resistensmekanisme

Erhvervet resistens over for glycopeptider er mest almindelig hos enterokokker og er baseret på erhvervelse af forskellige van-genkomplekser, som modificerer D-alanyl-D-alanin-målet til D-alanyl-D-

lactat eller D-alanyl-D-serin, der binder vancomycin dårligt. I nogle lande observeres stigende tilfælde af resistens, især i enterokokker: multiresistente stammer af *Enterococcus faecium* er særligt alarmerende.

Van-gener er i sjældent blevet fundet i *Staphylococcus aureus*, hvor ændringer i cellevægsstruktur resulterer i ”intermediær” følsomhed, som almindeligvis er heterogen. Der er rapporteret om methicillinresistente *Staphylococcus*-stammer (MRSA) med nedsat følsomhed for vancomycin. Den reducerede følsomhed eller resistens over for vancomycin i *Staphylococcus* er ikke godt forstået. Der kræves adskillige genetiske elementer og flere mutationer.

Der er ingen krydsresistens mellem vancomycin og andre klasser af antibiotika. Krydsresistens med andre glycopeptidantibiotika, såsom teicoplanin, forekommer. Sekundær udvikling af resistens under terapi er sjælden.

Resistensbestemmelse breakpoints

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere geografisk og med tiden for udvalgte arter, og lokal information om resistens er ønskelig, især ved behandling af alvorlige infektioner. Efter behov skal der søges ekspertrådgivning, når den lokale forekomst af resistens er sådan, at anvendelsen af midlet i mindst nogle typer infektioner er tvivlsom. Her gives kun nogen vejledning om muligheden for, om mikroorganismer er følsomme for vancomycin.

De breakpoints, der adskiller følsomme fra resistente organismer er opstillet af Den Europæiske Komité for Antimikrobiel Følsomhedstestning (EUCAST) og er som følger:

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

breakpoints er baseret på epidemiologiske cut-off-værdier (ECOFF), som adskiller vildtype-isolater fra dem med nedsat følsomhed.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Vancomycin absorberes normalt ikke i blodet efter oral administration. Imidlertid kan absorption forøges hos patienter med inflammatoriske sygdomme i tarmslimhinden eller med *Clostridium difficile*-induceret pseudomembranøs colitis. Dette kan føre til akkumulering af vancomycin hos patienter med samtidig eksisterende nedsat nyrefunktion.

Elimination

En oral dosis udskilles næsten udelukkende i fæces. Under flere doser på 250 mg hver 8. time i 7 doser oversteg de fækale koncentrationer af vancomycin hos frivillige 100 mg/kg i de fleste prøver. Der blev ikke påvist blodkoncentrationer, og uringenvindingen oversteg ikke 0,76 %.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Vancomycin har ikke udvist mutagen potentialtiale i standard laboratorietests. Teratogenforsøg på dyr viste ingen tegn på fosterskader som følge af vancomycin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapsler, hårde 125 mg:

Macrogol 6000; gelatine; carmoisin (E122); titandioxid (E 171); jernoxid, rød (E 172); jernoxid, gul (E 172); quinolingult (E104), patent blue V (E131).

Kapsler, hårde 250 mg:

Macrogol 6000; gelatine; titandioxid (E 171); jernoxid, rød (E 172); jernoxid, sort (E 172); jernoxid, gul (E172).

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Al-PVC/PE/Aclar-blisterpakninger med 30 kapsler.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Strides Arcolab International Limited
Unit 4, Metro Centre,
Tolpits Lane, Watford, Hertfordshire
WD18 9SS Storbritannien

Repræsentant

Mylan Hospital AS
Hagaløkkveien 26
NO-1383 Asker - Norway

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

125 mg: 30087

250 mg: 12076

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

22. januar 1959

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

March 2018