



7. september 2017

## PRODUKTRESUMÉ

for

### Vancomycin "Strides", hårde kapsler

**0. D.SP.NR.**  
30219

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Vancomycin "Strides"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En 125 mg hård kapsel indeholder 125 mg vancomycin som hydrochlorid svarende til 125.000 IE vancomycin.

En 250 mg hård kapsel indeholder 250 mg vancomycin som hydrochlorid svarende til 250.000 IE vancomycin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Hårde kapsler

125 mg kapsel: Grå/pink  $17,8 \pm 0,40$  mm hård kapsel, der indeholder en hvid til råhvid, koaguleret væskeblanding som fast masse.

250 mg kapsel: Brun  $21,4 \pm 0,40$  mm hård kapsel, der indeholder en hvid til råhvid, koaguleret væskeblanding som fast masse.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Vancomycin "Strides" er indiceret til patienter fra 12 år til behandling af *Clostridium difficile*-infektion (CDI) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibakterielle midler skal overholdes.

## 4.2 Doser og indgivelsesmåde

### Dosering

*Voksne og unge fra 12 år til under 18 år*

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

Hos patienter med flere tilbagefald kan det overvejes at behandle den aktuelle episode CDI med vancomycin 125 mg fire gange dagligt i 10 dage efterfulgt af enten en gradvis nedtrapning af dosen til 125 mg pr. dag eller et varierende regime, dvs. 125-500 mg/dag hver 2.-3. dag i mindst 3 uger.

Behandlingsvarigheden med vancomycin skal eventuelt tilpasses den individuelle patients kliniske behandlingsforløb. Om muligt skal det antibakterielle middel, der formodes at have forårsaget CDI, seponeres. Der skal iværksættes adækvat væske- og elektrolyterstatning.

Der skal monitoreres for serumkoncentrationer af vancomycin efter oral administration hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom (se pkt. 4.4).

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

Grundet den meget lave systemiske absorption er dosisjustering ikke sandsynlig, medmindre der kan forekomme væsentlig oral absorption i tilfælde af inflammatorisk tarmsygdom eller *Clostridium difficile*-induceret pseudomembranøs kolit (se pkt. 4.4).

#### *Pædiatrisk population*

Vancomycin "Strides" er ikke egnet til behandling af børn under 12 år eller unge, der ikke kan synke kapslerne. Der bør anvendes en alderssvarende formulering til børn under 12 år.

### Administration

Til oral anvendelse.

Kapslerne må ikke åbnes og skal tages med rigeligt vand.

## 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 4.4.

## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kun til oral anvendelse

Dette præparat er kun til oral anvendelse og absorberes ikke systemisk. Oralt administrerede Vancomycin-kapsler er ikke effektive mod andre typer infektion.

### **Potentiale for systemisk absorption**

Absorption kan fremmes hos patienter med inflammatorisk sygdom i tarmslimhinden eller *Clostridium difficile*-induceret pseudomembranøs kolit. Disse patienter kan være i risiko for at udvikle bivirkninger, især i tilfælde med samtidig nedsat nyrefunktion. Jo mere nedsat nyrefunktion, jo større risiko for at udvikle bivirkninger i forbindelse med parenteral administration af vancomycin. Der bør monitoreres for serumkoncentrationer af vancomycin hos patienter med inflammatorisk sygdom i tarmslimhinden.

### **Nefrotoksicitet**

Nyrefunktionen bør måles serielt ved behandling af patienter med underliggende nyredysfunktion eller af patienter, der får samtidig behandling med et aminoglykosid eller andre nefrotoksiske midler.

### **Ototoksicitet**

Det kan være nyttigt at foretage serielle høretest for at minimere risikoen for ototoksicitet hos patienter med underliggende høretab, eller som får samtidig behandling med et ototoksisk middel, f.eks. et aminoglykosid.

### **Lægemiddelinteraktioner med diarréstoppende midler og protonpumpehæmmere**

Diarréstoppende midler bør undgås, og brug af protonpumpehæmmere bør genovervejes.

### **Udvikling af lægemiddelresistente bakterier**

Længerevarende brug af vancomycin kan resultere i overvækst af ikke-påvirkelige organismer. Nøj observation af patienten er essentiel. Hvis der forekommer superinfektion under behandlingen, skal de rette foranstaltninger tages.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke indberettet interaktioner med oralt administreret vancomycin. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion og svær colitis kan der forekomme systemisk absorption, hvilket resulterer i risiko for interaktion, der normalt kun ses efter parenteral administration. F.eks. kan parenteral administration af vancomycin og anæstetika forårsage erytem og anafylaktiske reaktioner.

## **4.6 Graviditet og amning**

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Vancomycin under graviditet. Sikker anvendelse af vancomycin under graviditet er ikke fastlagt. Dyreforsøg af reproduktionsevnen ved doser, der svarer til den kliniske dosis på grundlag af legemsoverfladeareal ( $\text{mg}/\text{m}^3$ ), indikeret ingen direkte eller indirekte virkninger på fosterudvikling, foster eller drægtighed.

Vancomycin bør kun administreres til gravide kvinder efter nøje vurdering af fordele og risici.

### Amning

Vancomycin udskilles i modermælk og bør derfor kun anvendes under amning, hvis behandling med andre antibiotika er slået fejl. Det anbefales at ophøre med amning under behandling med vancomycin.

## Fertilitet

Der er ikke udført studier af fertilitetsevnen.

### 4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

I sjældne tilfælde kan vancomycin forårsage vertigo og svimmelhed. Patienter frarådes at frarådes at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis ovenstående symptomer bemærkes.

### 4.8 Bivirkninger

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

Absorptionen af vancomycin fra mave-tarm-kanalen er ubetydelig. Ved svær inflammation af tarmslimhinden, især i kombination med nyreinsufficiens, kan der imidlertid optræde bivirkninger, hvis vancomycin administreres parenteralt. Derfor er nedenstående bivirkninger og hyppigheder i forbindelse med parenteral administration af vancomycin medtaget.

Når vancomycin administreres parenteralt, er de mest almindelige bivirkninger årebetændelse, pseudoallergiske reaktioner og blussen af overkroppen ("red-neck syndrome") i forbindelse med for hurtig intravenøs infusion af vancomycin.

#### Skema over bivirkninger

Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne angivet efter faldende sværhedsgrad.

Nedenstående bivirkninger er defineret ifølge MedDRA's grupperinger og database over systemorganklasse:

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).

<b>Systemorganklasse</b>	
<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Sjælden	Reversibel neutropeni <sup>1</sup> , agranulocytose, trombocytopeni, eosinofili, pancytopeni.
<b>Immunsystemet</b>	
Sjælden	Overfølsomhedsreaktioner, anafylaktiske reaktioner <sup>2</sup>
<b>Øre og labyrint</b>	
Ikke almindelig	Forbigående eller permanent høretab <sup>4</sup>
Sjælden	Vertigo, svimmelhed, tinnitus <sup>3</sup>
<b>Hjerte</b>	
Meget sjælden	Hjertestop
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Almindelig	Blodtryksfald
Sjælden	Vaskulitis
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	

Almindelig	Dyspnø, stridor
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Sjælden	Kvalme
Meget sjælden	Pseudomembranøs enterocolitis.
Ikke kendt	Opkastning, diarré
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Almindelig	Blussen af overkroppen ("red man syndrome"), eksantem og inflammation af slimhinder, pruritus, urticaria.
Meget sjælden	Dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom, lineær IgA bulløs dermatose <sup>5</sup> .
Ikke kendt	Eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP).
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Almindelig	Nyreinsufficiens, primært manifesteret ved forhøjet creatinin og urinstof i serum.
Sjælden	Interstitiel nefritis, akut nyresvigt.
Ikke kendt	Akut tubulær nekrose
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Årebetændelse, rødme af overkrop og ansigt.
Sjælden	Skælven, lægemiddelfeber, smerter og muskelpasmer i bryst- og rygmuskler

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

1. Reversibel neutropeni, der sædvanligvis starter en uge eller mere efter påbegyndt intravenøs behandling eller efter en samlet dosis på over 25 g.
2. Intravenøs vancomycin skal infunderes langsomt. Der kan forekomme anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, herunder hvæsende vejrtrækning, under og kort efter hurtig infusion. Reaktionerne aftager, når administrationen stoppes, generelt over 20 minutter til 2 timer. Der kan forekomme nekrose efter intramuskulær injektion.
3. Tinnitus, muligvis inden døvhed, kan ses som indikation for at seponere behandlingen.
4. Der er primært indberettet om ototoksicitet hos patienter, der har fået høje doser, eller hos patienter med samtidig behandling med andre ototoksiske lægemidler, f.eks. aminoglykosid, eller hos patienter som havde eksisterende nedsat nyrefunktion eller hørelse.
5. Hvis der er mistanke om en bulløs sygdom, skal lægemidlet seponeres, og der skal udføres en specialiseret, dermatologisk vurdering.

#### Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen er generelt den samme for børn og voksne patienter. Der er beskrevet nefrotoksicitet hos børn, særligt i forbindelse med andre nefrotoksiske midler, f.eks. aminoglykosider.

#### 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](http://www.meldenbivirkning.dk)  
E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk)

## 4.9 Overdosering

### Behandling af overdosering

Det tilrådes at give understøttende behandling og opretholde glomerulær filtration. Vancomycin elimineres i ringe grad ved dialyse. Hæmofiltration og hæmoperfusion med Amberlite resin XAD-4 er rapporteret at have en begrænset gavnlige virkning.

## 4.10 Udlevering

B

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: A 07 AA 09. Diarémidler, intestinale antiinflammatoriske midler/anti-infektionsmidler, antibiotika,

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

#### Virkningsmekanisme

Vancomycin er et tricyklisk glykopeptidantibiotikum, der hæmmer syntesen af cellevæggen i påvirkelige bakterier ved at binde sig med høj affinitet til D-alanyl-D-alanin-terminus i cellevæggens prækursorer. Lægemidlet er baktericid for delende mikroorganismer. Derudover hæmmer det permeabiliteten af bakteriens cellemembran og RNA-syntese. Lægemidlet er baktericid for delende mikroorganismer.

#### Resistensmekanisme

Erhvervet resistens mod glykopeptider er mest almindelig i enterokokker og er baseret på erhvervelse af forskellige van-genkomplekser, der ændrer D-alanyl-D-alanin-målet til D-alanyl-D-laktat eller D-alanyl-D-serin, som binder vancomycin dårligt. I visse lande ses der stigende tilfælde af resistens, især mod enterokokker. Multiresistente stammer af *Enterococcus faecium* er især alarmerende.

Van-gener er sjældent fundet i *Staphylococcus aureus*, hvor ændringer i cellevæggens struktur resultere i "midlertidig" følsomhed, som oftest er heterogen. Derudover er der rapporteret om methicillinresistente stafylokokstammer (MRSA) med reduceret følsomhed for vancomycin. Den reducerede følsomhed for eller resistens mod vancomycin i stafylokokker er ikke godt forstået. Der kræves adskillige genetiske elementer og multiple mutationer.

Der er ingen krydsresistens mellem vancomycin og andre grupper af antibiotika. Der forekommer ikke krydsresistens med andre glykopeptidantibiotika såsom teicoplanin. Sekundær udvikling af resistens under behandlingen er sjælden.

### Grænseværdier for følsomhedstest

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for visse arter, og lokal information om resistens er vigtig, især ved behandling af alvorlige infektioner. Der bør søges ekspertrådgivning efter behov, når den lokale forekomst af resistens er sådan, at brug af midlet ved blot nogle typer infektioner er tvivlsom. Disse oplysninger giver kun en omtrentlig vejledning for, om mikroorganismer er følsomme over for vancomycin.

Grænseværdier for minimal inhibitorisk koncentration fastsat af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er følgende:

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

<sup>1</sup> Disse grænseværdier er baseret på epidemiologiske cut off-værdier (ECOFF), som skelner vildtypeisolater fra isolater med reduceret følsomhed.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Vancomycin absorberes sædvanligvis ikke i blodet efter oral administration. Absorption kan imidlertid fremmes hos patienter med inflammatoriske sygdomme i tarmslimhinden eller *Clostridium difficile*-induceret pseudomembranøs kolit. Dette kan føre til akkumulation af vancomycin hos patienter med samtidig nedsat nyrefunktion.

### Elimination

En oral dosis udskilles næsten udelukkende i fæces. Under multiple doseringer på 250 mg hver 8. time over 7 doser oversteg koncentrationen af vancomycin i fæces hos frivillige 100 mg/kg i de fleste prøver. Der blev ikke registreret koncentrationer i blod, og genfindelsen i urin oversteg ikke 0,76 %.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ikke-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker baseret på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser.

Begrænsede data om mutagene virkninger viser negative resultater; der foreligger ikke data fra langvarige dyreforsøg af karcinogent potentiale. I teratogenicitetsundersøgelser, hvor rotter og kaniner fik doser, der ca. svarer til den humane mennesker baseret på legemsoverflade (mg/m<sup>2</sup>), blev der ikke observeret direkte eller indirekte teratogene virkninger.

Der er ikke udført dyreforsøg i den perinatale/postnatale periode eller forsøg vedrørende fertiliteten.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold:

Macrogol

Kapselover- og underdel:

Gelatine

Farvestoffer:

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, rød (E172)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, sort (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 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

AL-PVC/PE/Aclar blisterpakninger med 4, 12, 20, 28 eller 30 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Strides Arcolab International Limited

Unit 4, Metro Centre, Tolpits Lane, Watford

Hertfordshire, WD18 9SS

Storbritannien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

125 mg: 57499

250 mg: 57500

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. september 2017

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-