

13. september 2018

PRODUKTRESUMÉ

for

Vancomycin "Strides", hårde kapsler

0. D.SP.NR.
30219

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Vancomycin "Strides"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver kapsel indeholder 125 mg vancomycinhydrochlorid svarende til 125.000 IE vancomycin.

Hver kapsel indeholder 250 mg vancomycinhydrochlorid 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-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 tages hensyn til officiel vejledning om passende anvendelse af antibakterielle midler.

4.2 Doser og indgivelsesmåde

Dosering

Voksne og unge i alderen 12 år til 18 år

Den anbefalede vancomycin-dosis for den første episode af ikke-alvorlig CDI er 125 mg hver 6. time i 10 dage. 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. dag 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. Passende væske- og elektrolyterstatning bør iværksættes.

Serumkoncentrationerne af vancomycin efter oral administration til patienter med inflammatoriske tarmlidelser bør monitoreres (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

På grund af den meget lave systemiske absorption er dosisjustering ikke 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. Hos patienter under 12 år skal en formulering, der er egnet til alderen, anvendes.

Administration

Til oral anvendelse.

Kapslen må 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. 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 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 ved samtidig nedsat nyrefunktion. Jo større nedsat nyrefunktion, jo større er risikoen for at udvikle bivirkningerne forbundet med parenteral administration af vancomycin. Vancomycinkoncentrationerne i serum hos patienter med inflammatoriske sygdomme i tarmslimhinden skal monitoreres.

Nefrotoksicitet

Nyrefunktionen skal monitoreres løbende 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 så som et aminoglykosid.

Interaktioner med antipropulsiva og protonpumpehæmmere

Antipropulsiva bør undgås, og anvendelse 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

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. For eksempel 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 (mg/m^2), indikerer 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 alvorlig betændelse i tarmslimhinden, især i kombination med nyreinsufficiens, kan der dog opstå bivirkninger, som forekommer ved parenteral administration. Derfor er nedenstående bivirkninger og frekvenser relateret til parenteral vancomycin-administration inkluderet.

Når vancomycin administreres parenteralt, er de mest almindelige bivirkninger flebitis, pseudoallergiske reaktioner og rødmen på overkroppen ("red man syndrome") i forbindelse med for hurtig intravenøs infusion af vancomycin.

Tabel over bivirkninger

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Bivirkningerne angivet nedenfor er defineret ved hjælp af følgende MedDRA.konvention og 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).

| Systemorganklasse | |
|--|---|
| Hyppeghed | Bivirkninger |
| Blod og lymfesystem | |
| Sjælden | Reversibel neutropeni ¹ , agranulocytose, eosinofili, trombocytopeni, pancytopeni. |
| Immunsystemet | |
| Sjælden | Overfølsomhedsreaktioner, anafylaktiske reaktioner ² |
| Øre og labyrint | |
| Ikke almindelig | Forbigående eller permanent høretab ⁴ |
| Sjælden | Vertigo, svimmelhed, tinnitus ³ |
| Hjerte | |
| Meget sjælden | Hjertestop |
| Vaskulære sygdomme | |
| Almindelig | Blodtryksfald |
| Sjælden | Vaskulitis |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Almindelig | Dyspnø, stridor |
| Mave-tarm-kanalen | |

| | |
|--|---|
| Sjælden | Kvalme |
| Meget sjælden | Pseudomembranøs enterocolitis. |
| Ikke kendt | Opkastning, diarré |
| Hud og subkutane væv | |
| Almindelig | Rødme af overkroppen ("red man syndrome"), eksantem og mucosal inflammation af slimhinder, pruritus, urticaria. |
| Meget sjælden | Eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom, Lyell syndrom, lineær IgA bulløs dermatose ⁵ . |
| Ikke kendt | Eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), AGEP (akut generaliseret eksantematøs pustulose). |
| Nyrer og urinveje | |
| Almindelig | Nyreinsufficiens, primært manifesteret 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 | Lægemiddelinduceret feber, kulderystelser, smerter og muskelspasmer i brystet og rygmusklerne |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

1. Reversibel neutropeni, der normalt starter en uge eller mere efter påbegyndelse af intravenøs behandling eller efter en samlet dosis på mere end 25 g.
2. Intravenøs vancomycin bør infunderes langsomt. Under eller kort tid efter hurtig infusion kan anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, herunder hvæsen, forekomme. Reaktionerne formindskes, når administrationen stoppes, generelt efter 20 minutter til 2 timer. Nekrose kan forekomme efter intramuskulær injektion.
3. Tinnitus, muligvis forud for døvhed, bør betragtes som en indikation for at afbryde behandlingen.
4. Ototoksicitet er primært blevet rapporteret hos patienter, der fik høje doser, eller ved samtidig behandling med andre ototoksiske lægemidler som aminoglykosid, eller hos patienter der havde en eksisterende reduktion i nyrefunktion eller hørelse.
5. Hvis der er mistanke om en bulløs lidelse, skal behandlingen afbrydes, og der bør foretages 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:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1

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 følsomme bakterier ved binding med høj affinitet til D-alanyl-D-alanin-terminalen af cellevæggens prækursorer. Lægemidlet er baktericidt for delende mikroorganismer. Derudover påvirker det permeabiliteten af bakteriecellemembranen og RNA-syntesen.

Resistensmekanisme

Erhvervet resistens over for glykopeptider 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; multi-resistente stammer af *Enterococcus faecium* er særligt alarmerende.

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

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

Resistensbestemmelsesbreakpoints

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 skønsmæssig vejledning om muligheden for, at mikroorganismene er følsomme for vancomycin.

MIC-breakpoints fastsat af Den Europæiske Komité for Antimikrobiel Følsomhedstestning (EUCAST) er som følger:

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

¹ breakpoints baseret på epidemiologiske cut-off-værdier (ECOFF), som adskiller vildtypeisolater 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 *Clostridium difficile*-induceret pseudomembranøs colitis. Dette kan føre til akkumulering af vancomycin hos patienter med samtidig nedsat nyrefunktion.

Elimination

En oral dosis udskilles næsten udelukkende i fæces. I løbet af 7 doser på 250 mg hver 8. time oversteg de fækale koncentrationer af vancomycin hos frivillige 100 mg/kg i de fleste prøver. Der blev ikke påvist nogen blodkoncentrationer, og uringenindvindingen 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/m²), 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

13. september 2018