

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vancomycin Strides 125 mg hårda kapslar
Vancomycin Strides 250 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 125 mg kapsel innehåller 125 mg vankomycin som hydroklorid, vilket motsvarar 125 000 IE vankomycin.

Varje 250 mg kapsel innehåller 250 mg vankomycin som hydroklorid, vilket motsvarar 250 000 IE vankomycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

125 mg kapsel: Grå/rosa $17,8 \pm 0,40$ mm hård kapsel innehållande vit till benvit stelnad vätskeblandning som en solid massa.

250 mg kapsel: Brun $21,4 \pm 0,40$ mm hård kapsel innehållande vit till benvit stelnad vätskeblandning som en solid massa.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vancomycin Strides är avsett för behandling av *Clostridium difficile* -infektion (CDI) hos patienter som är 12 år eller äldre (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämpliganvändning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar som är 12 år eller äldre

Rekommenderad vankomycindos är 125 mg var sjätte timme i 10 dagar vid behandling av en första episod av icke-allvarlig CDI. Dosen kan ökas upp till 500 mg var sjätte timme i 10 dagar vid svår eller komplicerad sjukdom. Dygnsdosen ska inte överskrida 2 g.

Hos patienter med upprepade CDI-episoder kan behandling av den aktuella episoden med vankomycin 125 mg fyra gånger dagligen i 10 dagar övervägas, och därefter antingen en gradvis minskning av dosen till 125 mg dagligen, eller en puls-regim, dvs. 125–500 mg dagligen varannan eller var tredje dag under minst 3 veckor.

Behandlingstiden kan behöva anpassas individuellt till det kliniska förloppet hos patienten. Om möjligt, ska det antibakteriella medel som misstänks ha orsakat CDI sättas ut. Adekvat vätske- och elektrolytersättning ska påbörjas.

Serumkoncentrationerna av vankomycin efter peroral administrering ska övervakas hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

På grund av den mycket låga systemiska absorptionen av vankomycin förväntas dosjustering inte vara nödvändig, såvida inte betydande absorption förekommer vid fall av inflammatorisk tarmsjukdom eller pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridium difficile* (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Vancomycin Strides är inte lämplig för behandling av barn under 12 år eller för ungdomar som inte kan svälja kapslar. För patienter under 12 år ska en annan lämplig beredningsform användas.

Administreringssätt

Oral användning.

Kapslarna får inte öppnas och ska sväljas med riklig mängd vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Endast för oral användning

Denna beredning är endast avsett för oral användning och absorberas inte systemiskt. Peroralt administrerade vankomycinkapslar är inte effektiva mot andra typer av infektioner.

Risk för systemisk absorption

Absorptionen av vankomycin kan öka hos patienter med inflammatoriska sjukdomar i tarmslemhinnan eller *Clostridium difficile* -inducerad pseudomembranös kolit. Dessa patienter kan löpa risk för att utveckla biverkningar, särskilt om de samtidigt har nedsatt njurfunktion. Ju större njurfunktionsnedsättningen är, desto större är risken för att utveckla biverkningar som förknippas med parenteral administrering av vankomycin. Serumkoncentrationerna av vankomycin efter peroral administrering ska övervakas hos patienter med inflammatoriska sjukdomar i tarmslemhinnan.

Njurtoxicitet

Upprepade kontroller av njurfunktionen ska göras vid behandling av patienter med underliggande nedsättning av njurfunktionen eller patienter som får samtidig behandling med en aminoglykosid eller andra njurtoxiska läkemedel.

Ototoxicitet

Det kan vara lämpligt att utföra upprepade tester av den auditiva funktionen för att minimera risken för ototoxicitet hos patienter med underliggande nedsatt hörsel eller patienter, som får samtidig behandling med ett ototoxiskt läkemedel, såsom aminoglykosid.

Interaktioner med motilitetshämmare och protonpumpshämmare

Motilitetshämmare bör undvikas och användning av protonpumpshämmare övervägas på nytt.

Utveckling av läkemedelsresistenta bakterier

Långvarigt bruk av vankomycin kan resultera i överväxt av resistenta organismer. Noggrann övervakning av patienten är nödvändig. Om superinfektion uppstår under behandlingen ska lämpliga åtgärder vidtas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kända interaktioner har rapporterats för oralt administrerat vankomycin. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion och svår kolit kan systemisk absorption förekomma, som resulterar i en risk för interaktioner som annars endast ses efter parenteral administrering. Till exempel kan parenteralt administrerat vankomycin och anestetika ge upphov till erytem och anafylaktiska reaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data beträffande användning av vankomycin under graviditet. Säkerheten vid användning av vankomycin under graviditet har inte fastställts. Reproduktionstoxikologiska studier på djur vid doser motsvarande klinisk dos baserat på kroppsytta (mg/m^2) tyder inte på några direkta eller indirekta effekter på embryots utveckling, foster eller graviditeten.

Vankomycin skall endast användas under graviditet efter noggrann nytta/riskbedömning.

Amning

Vankomycin utsöndras i bröstmjölks och bör därför endast användas under amning om andra antibiotika har misslyckats. Det rekommenderas att avbryta amningen under vankomycinbehandlingen.

Fertilitet

Inga fullständiga fertilitetsstudier har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Swindel och yrsel har rapporterats i sällsynta fall. Patienter bör undvika att framföra fordon eller använda maskiner om de har något av ovan nämnda symtom.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vankomycin absorberas endast i ringa grad från mag-tarmkanalen. Vid svår inflammation av tarmslemhinnan, i synnerhet i kombination med njursvikt, kan biverkningar som normalt ses vid parenteral administrering av vankomycin förekomma. Därför är biverkningar och frekvenser knutna till parenteral administrering av vankomycin inkluderade i listan nedan.

Vid parenteral administrering av vankomycin är de vanligaste biverkningarna flebit, pseudo-allergiska reaktioner och rodnad på överkroppen ("red neck"-syndrom) i samband med alltför snabb intravenös infusion av vankomycin.

Lista över biverkningar i tabellform

Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningarna i tabellen nedan är sammanställda enligt MedDRA-klassificering av organsystem och frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	
Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Reversibel neutropeni ¹ , agranulocytos, trombocytopeni, eosinofili, pancytopeni.

Immunsystemet	
Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska reaktioner ²
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Övergående eller permanent hörselnedsättning ⁴
Sällsynta	Vertigo, yrsel, tinnitus ³
Hjärtat	
Mycket sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärl	
Vanliga	Hypotoni
Sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné, stridor
Mag-tarmkanalen	
Sällsynta	Illamående
Mycket sällsynta	Pseudomembranös enterokolit
Ingen känd frekvens	Kräkningar, diarré
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Rodnad på överkroppen ("red neck"-syndrom), exantem och slemhinneinflammation, klåda, urticaria.
Mycket sällsynta	Exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom, linjär bullös IgA-dermatos ⁵ .
Ingen känd frekvens	Eosinofili och systemiska symtom (DRESS syndrom), AGEP (Akut generaliserad exantematös pustulos).
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Njursvikt, som främst tar sig uttryck i förhöjda serumkreatinin- och serumureavärden.
Sällsynta	Interstitiell nefrit, akut njursvikt.
Ingen känd frekvens	Akut tubulär nekros
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Flebit, rodnad på överkroppen och i ansiktet.
Sällsynta	Frossa, läkemedelsfeber, smärta och kramp i bröst- och ryggmuskulaturen

1. Reversibel neutropeni, som vanligen börjar efter ca 1 veckas intravenös vankomycinterapi eller efter totaldos av 25 g.
2. Intravenöst vankomycin ska ges som en långsam infusion. Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner och pipande andning kan förekomma under och efter en snabb infusion. Reaktionerna minskar när administreringen upphör, vanligen mellan 20 minuter och två timmar. Nekros kan förekomma efter intramuskulär injektion.
3. Tinnitus, som kan föregå dövhet, bör betraktas som en indikation för utsättning av behandlingen.
4. Ototoxicitet har främst rapporterats hos patienter, som fått höga doser och hos patienter, som haft samtidig behandling med ett annat ototoxiskt läkemedel, såsom aminoglykosid, eller hos patienter med redan existerande nedsatt njurfunktion eller hörsel.
5. Om en bullös hudsjukdom misstänks, ska läkemedlet sättas ut och en bedömning göras av en specialist i dermatologi.

Pediatrik population

Vankomycins säkerhetsprofil hos barn överensstämmer i stort sett med säkerhetsprofilen hos vuxna. Njurtoxicitet har beskrivits hos barn, vanligen i samband med andra njurtoxiska läkemedel, såsom aminoglykosider.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Behandling av överdosering

Understödjande behandling med upprätthållande av glomerulusfiltrationen rekommenderas. Vankomycin elimineras dåligt med hemodialys. Hemofiltration och hemoperfusion med Amberlite-jonbrytaren XAD-4 har rapporterats vara av begränsad nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidiarrémedel, antiinflammatoriska medel vid intestinala infektioner, antiinfektionsmedel, antibiotika, ATC-kod: A07AA09

Verkningsmekanism

Vankomycin är ett tricykliskt glykopeptidantibiotikum som hämmar cellväggssyntesen hos känsliga bakterier genom att med hög affinitet binda till D-alanyl-D-alanin-terminalen på cellväggens prekursorsenheter. Läkemedlet har en baktericid effekt på prolifererande mikroorganismer. Dessutom minskar den permeabiliteten på bakteriella cellmembran och RNA-syntesen. Läkemedlet har en baktericid effekt på prolifererande mikroorganismer.

Resistensmekanism

Förvärvad resistens mot glykopeptider är vanligast hos enterokocker och är baserad på förvärv av olika *van*-genkomplex som modifierar målsubstansen D-alanyl-D-alanin till D-alanyl-D-laktat eller D-alanyl-D-serin, som binder vankomycin dåligt. I vissa länder har ett ökat antal fall av resistens upptäckts, särskilt i enterokocker. Multiresistenta strängar av *Enterococcus faecium* är särskilt alarmerande.

Van-gener har i sällsynta fall hittats i *Staphylococcus aureus*, i vilka förändringar i cellväggens struktur leder till ”intermediär” känslighet, som oftast är heterogen. Meticillinresistenta *staphylococcus*-strängar (MRSA) med nedsatt känslighet för vankomycin har också rapporterats. Den nedsatta känsligheten eller resistensen mot vankomycin hos *staphylococcus* är inte klarlagd. Ett flertal genetiska element och flera mutationer krävs.

Det finns ingen korsresistens mellan vankomycin och andra klasser av antibiotika, men korsresistens med andra glykopeptidantibiotika, t.ex. teikoplanin förekommer. Sekundär utveckling av resistens under behandling är sällsynt.

Brytpunkter för känslighetstest

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och tidsmässigt hos utvalda arter. Därför är lokal information om resistens önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov ska expertråd sökas, när den lokala prevalensen för resistens är sådan, att nyttan av läkemedlet vid åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas. Den information som lämnas nedan ger endast en ungefärlig vägledning till huruvida olika mikroorganismer är känsliga för vankomycin eller ej.

Följande brytpunkter för minsta hämmande koncentration är fastställda av European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST):

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

¹Brytpunkterna baseras på epidemiologiska brytpunkter (ECOFF), som skiljer vildtypsisolat från isolat med lägre känslighet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vankomycin absorberas vanligen inte i blodet efter peroral administrering. Patienter med inflammatoriska sjukdomar i tarmslemhinnan eller *Clostridium difficile* -inducerad pseudomembranös kolit kan dock ha ökad systemisk absorption av vankomycin. Detta kan leda till en ackumulering av vankomycin hos patienter med samtidig nedsatt njurfunktion.

Eliminering

Efter oral administrering utsöndras vankomycin nästan uteslutande med avföringen. Vid upprepad dosering (7 doser) av 250 mg vankomycin var 8:e timme översteg koncentrationen i faeces vanligen 100 mg/kg i de flesta prov. Inga koncentrationer upptäcktes i blodet och mängden som återfanns i urinen var mindre än 0,76 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och upprepad dostoicitet visade inte några särskilda risker för människor.

Uppgifterna om mutagena effekter är begränsade, och indikerar inga risker. Långtidsstudier på djur avseende karcinogen risk finns inte tillgängliga. I teratogenicitetsstudier där råttor och kaniner fick doser som ungefärligt motsvarade den mänskliga dosen baserat på kroppsytan (mg/m²) noterades inga direkta eller indirekta teratogena effekter.

Djurstudier avseende perinatal/postnatal användning och påverkan på fertiliteten finns inte tillgängliga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll:

Makrogol

Kapselhöljet:

Gelatin

Färgämnen:

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

AL-PVC/PE/Aclar blister om 4, 12, 20, 28 respektive 30 kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Strides Pharma (Cyprus) Limited
Themistokli Dervi, 3, Julia house,
1066, Nicosia, Cypern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

125 mg: 54527

250 mg: 54528

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2018-02-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-02-08