

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vancomycin Xellia 125 mg, kapseli, kova
Vancomycin Xellia 250 mg, kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

125 mg: yksi kapseli sisältää 125 mg vankomysiinihydrokloridia, joka vastaa 125 000 IU :ta vankomysiiniä.

250 mg: yksi kapseli sisältää 250 mg vankomysiinihydrokloridia, joka vastaa 250000 IU :ta vankomysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Valmisteen kuvaus, 125 mg: harmaa-vaaleanharmaa liivatekapseli, jossa on merkintä ”Vanco 125 mg”.

Valmisteen kuvaus, 250 mg: turkoosi-harmaa liivatekapseli, jossa on merkintä ”Vanco 250 mg”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vankomysiinikapselit on tarkoitettu vähintään 12-vuotiaiden potilaiden *Clostridium difficile* -infektion (CDI) hoitoon (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Antibakteerisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja 12–18-vuotiaat nuoret

Suosittelun vankomysiiniannos on 125 mg 6 tunnin välein 10 päivän ajan ensimmäisen ei-vaikean CDI-jakson ajan. Tämä annos voidaan suurentaa 500 mg:aan 6 tunnin välein 10 päivän ajan, jos tauti on vaikea-asteinen tai komplisoitunut. Enimmäisvuorokausiannos ei saa olla yli 2 g.

Jos potilaan tauti uusiutuu useita kertoja, voidaan harkita nykyisen CDI-jakson hoitamista 125 mg:lla vankomysiiniä neljä kertaa päivässä 10 päivän ajan, jonka jälkeen annosta voidaan joko vähitellen pienentää 125 mg:aan päivässä, tai antaa pulssihoitona 125–500 mg/vrk 2–3 päivän välein vähintään 3 viikon ajan.

Vankomysiinihoidon kesto on mahdollisesti räätälöitävä yksilöllisesti taudin kliinisen kulun mukaan. Bakteerilääke, jonka epäilleen aiheuttaneen CDI:n, on mahdollisuuksien mukaan keskeytettävä. Riittävästä neste- ja elektrolyyttikorvaushoidosta on huolehdittava.

Suun kautta tapahtuneen lääkkeenannon jälkeen seerumin vankomysiinipitoisuuksia on seurattava potilailla, joilla on tulehduksellisia suolistosairauksia (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Erittäin vähäisen systeemisen imeytymisen vuoksi annosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa, ellei merkittävää oraalista imeytymistä tapahdu tulehduksellisten suolistosairauksien tai *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttaman pseudomembranoottisen koliitin yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Vankomysiinikapselit eivät sovi alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon eivätkä sellaisten nuorten hoitoon, jotka eivät pysty nielemään kapseleita. Alle 12-vuotiaille on käytettävä tälle ikäryhmälle sopivaa lääkemuotoa.

Antotapa

Suun kautta.

Kapselia ei saa avata, ja se otetaan runsaan veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vain suun kautta

Tämä valmiste on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta, eikä se imeydy systeemisesti. Suun kautta otettavat vankomysiinikapselit eivät tehoa muun tyyppisiin infektioihin.

Systeemisen imeytymisen mahdollisuus

Imeytyminen saattaa tehostua potilailla, joilla on suolen limakalvon tulehduksellisia häiriöitä tai *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttama pseudomembranoottinen koliitti. Näillä potilailla on riski haittavaikutusten kehittymiseen etenkin, jos heillä on samanaikaisesti munuaisten vajaatoiminta. Mitä vaikea-asteisempi munuaisten vajaatoiminta on, sitä suurempi riski potilaalla on saada haittavaikutuksia, jotka liittyvät vankomysiinin parenteraaliseen antoon. Seerumin vankomysiinipitoisuuksia on seurattava potilailla, joilla on suolen limakalvon tulehduksellisia häiriöitä.

Nefrotoksisuus

Munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti, kun hoidetaan potilaita, joilla on taustalla munuaisten toimintahäiriö, tai jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti jollakin aminoglykosidilla tai muilla nefrotoksisilla lääkkeillä.

Ototoksisuus

Säännölliset kuulontutkimukset voivat auttaa minimoimaan ototoksisuuden riskin potilailla, joilla on taustalla kuulon heikkenemistä tai joita hoidetaan samanaikaisesti jollakin ototoksisella aineella kuten aminoglykosideilla.

Yhteisvaikutukset suoliston motiliteettia vähentävien aineiden ja protonipumpun estäjien kanssa

Suoliston motiliteettia vähentäviä aineita tulee välttää, ja protonipumpun estäjien käyttö vaatii harkintaa.

Lääkeresistenttien bakteerien kehittyminen

Vankomysiinin pitkäaikainen käyttö saattaa johtaa vastustuskykyisten organismien liikakasvuun. Potilaan huolellinen tarkkailu on välttämätöntä. Jos hoidon aikana todetaan superinfektio, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska potilailla on systeemisen imeytymisen riski (ks. kohta 4.4), muiden mahdollisesti ototoksisten ja/tai nefrotoksisten lääkevalmisteiden samanaikaista ja/tai peräkkäistä tai topikaalista käyttöä on tarkkailtava huolellisesti.

Vankomysiinin ja anesteettien samanaikainen anto on aiheuttanut eryteemaa, urtikariaa ja anafylaktisia reaktioita. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samaan aikaan neuro- ja/tai nefrotoksisia aineita, kuten amfoterisiini B:tä, aminoglykosideja, basitراسiinia, polymyksiini B:tä, kolistiinia, sisplatiinia tai viomysiinia, koska samanaikainen käyttö voi lisätä vankomysiinin toksisuutta. Huolellinen seuranta on tarpeen etenkin samanaikaisessa käytössä aminoglykosidien kanssa.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus: Vankomysiinin käytöstä ihmisen raskauden ja imetyksen aikana ei ole riittävästi kokemusta. Eläinkokeissa ei ole havaittu merkkejä teratogeenisista vaikutuksista.

Sikiöön ja vastasyntyneeseen kohdistuvien ototoksisten ja nefrotoksisten vaikutusten mahdollista riskiä ei voida kuitenkaan sulkea pois. Tästä syystä vankomysiiniä tulee antaa raskaana oleville naisille vain hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin jälkeen.

Varovaisuutta on noudatettava hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys: Vankomysiini erittyy rintamaitoon, ja siksi sitä tulee käyttää imetyksen aikana vain, jos muut antibiootit eivät ole tehonneet. Imetyksen lopettaminen on suositeltavaa vankomysiinihoidon aikana.

Hedelmällisyys: Varsinaisia hedelmällisyystutkimuksia ei ole suoritettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vancomycin Xellia -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Heitehuimausta ja kiertohuimausta on raportoitu harvoin, ja nämä saattavat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vankomysiini ei imeydy merkittävässä määrin maha-suolikanavasta. Vaikean suolen limakalvotulehduksen yhteydessä voi kuitenkin esiintyä parenteraalisesti annetulle vankomysiinille tyypillisiä haittavaikutuksia etenkin, jos potilas sairastaa myös munuaisten vajaatoimintaa. Tämän vuoksi alla mainitut vankomysiinin parenteraaliseen käyttöön liittyvät haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet on otettu mukaan.

Yleisimmät haittavaikutukset, jotka liittyvät vankomysiinin parenteraaliseen antoon, ovat laskimotulehdus, pseudoallergiset reaktiot ja ylävartalon punehtuminen ("punaisen niskan oireyhtymä") liian nopean laskimonsisäisen vankomysiini-infuusion yhteydessä.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Seuraavat haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyysluokituksen mukaisesti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	
Yleisyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos:	
Harvinainen	Korjautuva neutropenia, agranulosytoosi, eosinofilia, trombosytopenia, pansytopenia
Immuunijärjestelmä:	
Harvinainen	Yliherkkyysoireet, anafylaktiset reaktiot
Kuulo ja tasapainoelin:	
Melko harvinainen	Ohimenevä tai pysyvä kuulonmenetys
Harvinainen	Kiertohuimaus, tinnitus, heitehuimaus
Sydän:	
Hyvin harvinainen	Sydänpysähdys
Verisuonisto:	
Yleinen	Verenpaineen lasku
Harvinainen	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:	
Yleinen	Hengenahdistus, hengityksen vinkuminen
Ruoansulatuselimistö:	
Harvinainen	Pahoinvointi
Hyvin harvinainen	Pseudomembranoottinen enterokoliitti
Tuntematon	Oksentelu, ripuli
Iho ja ihonalainen kudokset:	
Yleinen	Ylävartalon punoitus ("punaisen miehen oireyhtymä"), eksanteema ja limakalvotulehdus, kutina, nokkosihottuma
Hyvin harvinainen	Eksfoliativinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä, lineaarinen IgA-tauti/rakkulainen dermatiitti
Tuntematon	Eosinofilia ja systeemiset oireet (DRESS-oireyhtymä), AGEP (akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi)
Munaiset ja virtsatiet:	
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta, joka ilmenee ensisijaisesti suurentuneena seerumin kreatiniini- ja ureapitoisuutena.
Harvinainen	Interstitiaalinen nefriitti, akuutti munuaisten vajaatoiminta
Tuntematon	Akuutti tubulaarinen nekroosi
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat:	
Yleinen	Laskimotulehdus, ylävartalon ja kasvojen punoitus.
Harvinainen	Lääkekuume, vilunväristykset, rinta- ja selkälihasten kipu ja kouristukset

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Korjautuva neutropenia alkaa yleensä viikon tai pidemmän ajan kuluttua laskimonsisäisen hoidon aloituksesta tai yli 25 g:n kokonaisannoksen jälkeen.

Laskimoon annettava vankomysiini on infusoitava hitaasti. Nopean infuusion aikana tai pian sen jälkeen saattaa esiintyä anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita, kuten hengityksen vinkumista. Reaktiot lievittyvät, kun anto lopetetaan, yleensä 20 minuutin – 2 tunnin kuluessa. Lihaksensisäisen injektion jälkeen saattaa esiintyä nekroosia.

Tinnitus, joka saattaa edeltää kuulon menetystä, on katsottava syyksi keskeyttää hoito.

Ototoksisuutta on raportoitu ensisijaisesti potilailla, joille on annettu suuria annoksia tai jotka ovat saaneet samanaikaisesti muuta ototoksista lääkevalmistetta kuten aminoglykosidia tai joilla on jo ollut munuaisten vajaatoimintaa tai heikentynyt kuulo.

Jos potilaalla epäillään rakkulaista oireyhtymää, lääkkeen anto on keskeytettävä ja ihotautien erikoislääkärin on arvioitava potilaan tila.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksisuus: Yliannostuksesta on vähän kokemusta. 500 mg annettuna laskimoon 2-vuotiaalle johti kuolettavaan myrkytykseen. Aikuispotilaalle 10 päivän kuluessa annettu 56 g kokonaisannos aiheutti munuaisten vajaatoiminnan.

Oireet: Yliannostus voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua, ylävatsavaivoja ja ripulia. Haittavaikutuksissa (ks. 4.8) kuvatut oireet voimistuvat yliannostustapauksessa.

Vaikutuksia munuaisten toimintaan voi esiintyä.

Hoito: Mahahuuhtelu, lääkehiili toistuvina annoksina (pienentää puoliintumisaikaa). Varmista riittävä diureesi. Vankomysiini poistuu heikosti plasmasta dialyysissä. Vankomysiinin puhdistuman on todettu suurentuneen high-flux-hemodiaalissa, hemofiltraatiossa ja hemoperfuusiossa polysulfonihartsilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä

Suolistoinfektio lääkkeet, antibiotit, ATC-koodi: A 07 AA 09

Vaikutusmekanismi

Vankomysiini on trisyklinen glykopeptidiantibiootti, joka estää sille herkkien bakteerien soluseinämän synteesiä sitoutumalla suurella affiniteetilla soluseinämän esiasteikköjen D-alanyyli-D-alaniinipäähän. Lääke on bakterisidinen jakautuville mikro-organismeille. Se myös heikentää bakteerien solukalvon läpäisevyyttä ja RNA-synteesiä. Lääke on bakterisidinen jakautuville mikro-organismeille.

Vankomysiini tehoaa pääasiassa grampositiivisiin aerobisiin ja anaerobisiin bakteereihin. *Clostridium difficile* on herkkä vankomysiinille. Vankomysiini ei tehoa *in vitro* gramnegatiivisiin basilleihin, mykobakteereihin tai sieniin.

Farmakokinetiikan/farmakodynamiikan suhde

Vankomysiiniaktiiviteetin katsotaan olevan ajasta riippuvaista.

Resistenssimekanismi

Hankittu glykopeptidiresistenssi on yleisintä enterokokkibakteereilla. Se perustuu erilaisten van-geenikompleksien hankkimiseen, mikä muokkaa D-alanyyli-D-alaniini-kohteen D-alanyyli-D-laktaatiksi tai D-alanyyli-D-seriiniksi, jotka sitovat vankomysiiniä huonosti. Joissakin maissa resistenssin lisääntymistä on todettu etenkin enterokokeilla, ja moniresistentit *Enterococcus faecium* – kannat ovat erityisen hälyttäviä.

Van-geenejä on löytynyt harvoin *Staphylococcus aureus* –bakteereista, joissa muutokset soluseinämän rakenteessa aiheuttavat ”kohtalaisen” herkkyuden, mikä on yleisimmin heterogeenistä. Lisäksi on raportoitu metisilliinille resistenttejä *staphylococcus*-kantoja (MRSA), joiden herkkyys vankomysiinille on heikentynyt. *Staphylococcus*-bakteerien heikentynyttä herkkyyttä tai resistenssiä vankomysiinille ei ymmärretä hyvin. Tarvitaan useita geneettisiä elementtejä ja lukuisia mutaatioita. Vankomysiinillä ei ole ristiresistenssiä muihin luokkiin kuuluvien antibioottien kanssa. Muiden glykopeptidiantibioottien, kuten teikoplaniinin, kanssa esiintyy ristiresistenssiä. Sekundaarisen resistenssin kehittyminen hoidon aikana on harvinaista.

Herkkyyismäärittelyn raja-arvot

Hankitun resistenssin vallitsevuus saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti eri lajeilla, joten paikalliset tiedot resistenssitilanteesta ovat toivottavia, erityisesti vaikeita infektoita hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä pyytää asiantuntijoilta neuvoa, kun paikallinen resistenssin vallitsevuus on sellainen, että lääkkeen käytöstä saatava hyöty ainakin joidenkin infektioiden hoidossa on kyseenalainen. Nämä ovat vain suuntaa-antavia tietoja mikro-organismien mahdollisesta herkkyydestä vankomysiinille.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing -komitean (EUCAST) määrittämät pienimmät mikrobien kasvua estävät lääkeainepitoisuudet ovat seuraavat:

	Herkkä	Resistentti
<i>Clostridium difficile</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹ Rajat perustuvat epidemiologisiin raja-arvoihin (epidemiological cut-off values, ECOFF), jotka erottavat villityypiset isolaatit niistä, joiden herkkyys on heikentynyt.

Vankomysiiniresistenssin ilmeneminen vaihtelee eri sairaaloissa. Olennaiset paikalliset tiedot on siksi hankittava ottamalla yhteyttä paikalliseen mikrobiologiseen laboratorioon.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu vankomysiini ei yleensä imeydy vereen. Imeytyminen saattaa kuitenkin tehostua potilailla, joilla on suolen limakalvon tulehduksellisia häiriöitä tai *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttama pseudomembranoottinen koliitti. Tämä saattaa johtaa vankomysiinin kertymiseen potilailla, joilla on samanaikainen munuaisten vajaatoiminta.

Eliminaatio

Suun kautta annettu annos poistuu lähes yksinomaan ulosteen mukana. Kun vapaaehtoisille annettiin toistuvasti seitsemän 250 mg:n annosta 8 tunnin välein, vankomysiinin pitoisuus ulosteessa ylitti pitoisuuden 100 mg/kg suurimmassa osassa näytteitä. Veressä ei havaittu pitoisuuksia, ja virtsan mukana poistui enintään 0,76 %.

Kun vankomysiiniä annettiin oraaliliuksena 2 g päivässä 16 päivää anefrisille potilaille, joilla ei ollut tulehduksellista suolistosairautta, seerumista mitattiin pitoisuus > 0,66 µg/ml kahdella potilaalla viidestä. Annoksella 2 g päivässä pitoisuudet ulosteessa olivat > 3 100 mg/kg ja seerumissa < 1 µg/ml pseudomembranoottista koliittia sairastavilla potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Saatavilla olevat lisääntymistutkimuksista saadut tiedot eivät viittaa vankomysiinin teratogeenisiin vaikutuksiin.

Mutageeninen ja tuumorigeeninen potentiaali: Vankomysiinin mutageenista vaikutusta on testattu vain

rajallisesti. Tähän mennessä tehdyissä kokeissa on saatu negatiivisia tuloksia. Hedelmällisyys- tutkimuksia ja pitkäaikaisia eläimillä tehtyjä tutkimuksia karsinogeenisen potentiaalin arvioimiseksi ei ole tehty.

Hedelmällisyystutkimuksia ja eläimillä tehtyjä pitkäaikaisiatutkimuksia vankomysiinin karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole käytettävissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

125 mg:n ja 250 mg:n kapselin sisältö: polyetyleeniglykoli.

Kapselikuori, 125 mg: liivate, musta rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172).

Painomuste, 125 mg: sellakka, propyleeniglykoli, vahva ammoniakkiliuos, kaliumhydroksidi, musta rautaoksidi (E172).

Kapselikuori, 250 mg: liivate, musta rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), indigokarmiini (E132).

Painomuste, 250 mg: sellakka, propyleeniglykoli, natriumhydroksidi, povidoni, titaanidioksidi (E171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

125 mg: 28 kapselia PVC/PE/PCTFE/Al-läpipainopakkauksessa.

250 mg: 28 kapselia PVC/PE/PCTFE/Al-läpipainopakkauksessa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11
2300 Copenhagen S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

125 mg: 11660

250 mg: 11661

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.01.1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06.06.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.02.2018