

# 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-vaikkeen 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 tulehdusellisia 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.

### **Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset**

Vankomysiinihoidon yhteydessä on raportoitu vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Valtaosa näistä reaktioista ilmeni muutaman päivän, mutta enintään kahdeksan viikon, kuluessa vankomysiinihoidon aloittamisesta.

Potilaille pitää kertoa lääkkeen määräämisen yhteydessä ihoreaktioiden oireet ja löydökset, ja potilasta tulee tarkkailla tiiviisti ihoreaktioiden varalta. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia oireita tai löydöksiä

ilmenee, vankomysiinihoito pitää lopettaa heti ja harkita vaihtoehtoisia hoitoa. Jos potilaalle on kehittynyt vankomysiinin käytön yhteydessä vaikea-asteinen ihon haittavaikutus, vankomysiinihoitoa ei saa enää koskaan aloittaa uudelleen.

### **Yhteisvaikutukset suoliston motiliteettia vähentävien aineiden ja protonipumpun estäjien kanssa**

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

### **Lääke resistenttien 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 otoksisten 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 Fertiliiteetti, 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 otoksisten 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.

Vankomysiinihoidon yhteydessä on raportoitu vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.4).

#### 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).

<b>Elinjärjestelmä</b>	
<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Veri ja imukudos:</b>	
Harvinainen	Korjautuva neutropenia, agranulosytoosi, eosinofilia, trombosytopenia, pansytopenia
<b>Immuunijärjestelmä:</b>	
Harvinainen	Yliherkkyysoireet, anafylaktiset reaktiot
<b>Kuulo ja tasapainoelin:</b>	
Melko harvinainen	Ohimenevä tai pysyvä kuulonmenetyk
Harvinainen	Kiertohuimaus, tinnitus, heitehuimaus
<b>Sydän:</b>	
Hyvin harvinainen	Sydänpysähdys
<b>Verisuonisto:</b>	
Yleinen	Verenpaineen lasku
Harvinainen	Vaskuliitti
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</b>	
Yleinen	Hengenahdistus, hengityksen vinkuminen
<b>Ruoansulatuselimistö:</b>	
Harvinainen	Pahoinvointi
Hyvin harvinainen	Pseudomembranoottinen enterokoliitti
Tuntematon	Oksentelu, ripuli
<b>Iho ja ihonalainen kudos:</b>	
Yleinen	Ylävartalon punehtuminen ("punaisen miehen oireyhtymä"), eksanteema ja limakalvotulehdus, kutina, nokkosihottuma
Hyvin harvinainen	Eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), lineaarinen IgA-tauti/rakkulainen dermatiitti
Tuntematon	Eosinofilia ja systeemiset oireet (DRESS-oireyhtymä), AGEP (akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi)
<b>Munuaiset ja virtsatie:</b>	
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta, joka ilmenee ensisijaisesti suurentuneena seerumin kreatiniini- ja ureapitoisuutena.
Harvinainen	Interstitiaalinfriitti, akuutti munuaisten vajaatoiminta
Tuntematon	Akuutti tubulaarinen nekroosi
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</b>	

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.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista: [www.fimea.fi](http://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-hemodialyysissä, 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 esiasteyksikköjen D-alanyyli-D-alaniinipäähän. Lääke on bakterisidinen jakautuville mikro-organismeille. Se myös heikentää

bakteerien solukalvon läpäisevyyttä ja RNA-synteesiä. Lääke on bakterisidinen jakautuville mikro-organismille.

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.

#### Herkkymäärityksen raja-arvot

Hankitun resistenssin vallitsevuus saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti eri lajeilla, joten paikalliset tiedot resistenssitilanteesta ovat toivottavia, erityisesti vaikeita infektioita 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 herkkyudesta vankomysiinille.

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

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

<sup>1</sup> Rajat perustuvat epidemiologisiin raja-arvoihin (epidemiological cut-off values, ECOFF), jotka erottelevat 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 oraaliuoksena 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 pakkaus koko (pakkauskootti)**

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**

05.07.2023



# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vancomycin Xellia 125 mg, kapsel, hård  
Vancomycin Xellia 250 mg, kapsel, hård

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

125 mg: en kapsel innehåller 125 mg vankomycinhydroklorid, motsvarande 125 000 IE vankomycin.  
250 mg: en kapsel innehåller 250 mg vankomycinhydroklorid, motsvarande 250 000 IE vankomycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

*Beskrivning av produkten, 125 mg:* grå till ljusgrå gelatinkapsel, märkt "Vanco 125 mg".

*Beskrivning av produkten, 250 mg:* turkos till grå gelatinkapsel, märkt "Vanco 250 mg".

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Vancomycinkapslar är avsedda för patienter som är 12 år och äldre för behandling av *Clostridium difficile*-infektion (CDI) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antibakteriella medel bör beaktas.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Vuxna och ungdomar i åldern 12–18 år*

Den rekommenderade doseringen av vankomycin är 125 mg var sjätte timme i 10 dagar vid den första episoden av icke-allvarlig CDI. Denna dos kan ökas till 500 mg var sjätte timme i 10 dagar vid allvarlig eller komplicerad sjukdom. Den maximala dagliga dosen får inte överskrida 2 g.

Hos patienter med flera återfall kan man överväga att behandla den aktuella episoden av CDI med vankomycin, 125 mg fyra gånger dagligen i 10 dagar följt av antingen uttrappning av dosen, dvs. gradvis dossänkning till 125 mg per dag eller en pulsbehandling, dvs. 125–500 mg per dag varannan till var tredje dag under minst 3 veckor.

Behandlingstiden med vankomycin kan behöva anpassas till det kliniska förloppet hos enskilda patienter. När det är möjligt ska det antibakteriella läkemedel som misstänks ha orsakat CDI sättas ut. Lämplig ersättning av vätska och elektrolyter bör sättas in.

Övervakning av serumkoncentrationer av vankomycin efter oral administrering hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom bör utföras (se avsnitt 4.4).

## Särskilda populationer

### Nedsatt njurfunktion

På grund av den mycket låga systemiska absorptionen är behov av dosjustering osannolik, om inte betydande oral absorption kan förekomma i fall av inflammatoriska tarmsjukdomar eller pseudomembranös kolit inducerad av *Clostridium difficile* (se avsnitt 4.4).

### Pediatrisk population

Vankomycinkapslar är inte lämpliga för behandling av barn under 12 år eller för ungdomar som inte kan svälja dem. För barn under 12 år bör en för åldern lämplig beredningsform användas.

### Administreringssätt

För oral användning.

Kapseln ska inte öppnas och ska sväljas med mycket vatten.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (se avsnitt 4.4).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### **Endast oral användning**

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

### **Potential för systemisk absorption**

Absorptionen kan vara förhöjd hos patienter med inflammatoriska sjukdomar i tarmslemhinnan eller pseudomembranös kolit inducerad av *Clostridium difficile*. Dessa patienter kan vara i riskzonen för att utveckla biverkningar, särskilt om de samtidigt har nedsatt njurfunktion. Ju större nedsättningen av njurfunktionen är, desto större är risken för att utveckla biverkningar som associeras med parenteral administrering av vankomycin. Övervakning av serumkoncentrationer av vankomycin hos patienter med inflammatoriska störningar i tarmslemhinnan bör utföras.

### **Njurtoxicitet**

Regelbunden kontroll av njurfunktionen bör utföras vid behandling av patienter med underliggande njurfunktionsnedsättning eller patienter som får samtidig behandling med en aminoglykosid eller andra nefrotoxiska läkemedel.

### **Ototoxicitet**

Regelbundna hörseltester kan vara till hjälp för att minimera risken för ototoxicitet hos patienter med en underliggande hörselnedsättning eller som får samtidig behandling med ett ototoxiskt läkemedel, såsom aminoglykosid.

### **Allvarliga hudbiverkningar**

Allvarliga hudbiverkningar, såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolis (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med vancomycinbehandling (se avsnitt 4.8). Majoriteten av dessa reaktioner inträffade inom några dagar och upp till åtta veckor efter påbörjad behandling med vankomycin.

Vid förskrivning av läkemedlet ska patienterna informeras om symtom och tecken samt övervakas noga med avseende på hudreaktioner. Om symtom eller tecken som tyder på sådana reaktioner uppträder ska vankomycinbehandlingen omedelbart avbrytas och alternativ behandling övervägas. Om patienten har utvecklat en allvarlig hudbiverkning vid användning av vankomycin ska vankomycinbehandlingen aldrig återupptas.

## **Läkemedelsinteraktioner med motilitetshämmande läkemedel och protonpumpshämmare**

Motilitetshämmande läkemedel bör undvikas och användning av protonpumpshämmare bör omprövas.

### **Utveckling av läkemedelsresistenta bakterier**

Långvarig användning av vankomycin kan resultera i överväxt av resistenta organismer. Noggrann observation av patienten är nödvändig. Om en superinfektion uppträder under behandling ska lämpliga åtgärder vidtas.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

På grund av risken för systemisk absorption hos patienter (se avsnitt 4.4) ska samtidig och/eller sekventiell eller topisk användning av andra potentiellt ototoxiska och/eller nefrotoxiska läkemedel övervakas noggrant.

Samtidig administrering av vankomycin och anestetika har orsakat erytem, urtikaria och anafylaktiska reaktioner. Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av neuro- och/eller nefrotoxiska medel såsom amfotericin B, aminoglykosider, basitracin, polymyxin B, colistin, cisplatin eller viomycin, eftersom samtidig användning kan öka toxiciteten av vankomycin. Noggrann övervakning är nödvändig, särskilt i kombination med aminoglykosider.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

*Graviditet:* Det finns inte tillräcklig erfarenhet av användning av vankomycin under graviditet och amning.

Inga tecken på teratogena effekter har observerats i djurstudier.

Det går dock inte att utesluta en eventuell risk för ototoxiska och nefrotoxiska effekter på foster och nyfödda. Därför bör vankomycin endast ges till gravida kvinnor efter en noggrann bedömning av fördelar och risker.

Försiktighet bör iaktas hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

*Amning:* Vankomycin utsöndras i bröstmjölk och bör därför endast användas under amning om andra antibiotika inte har fungerat. Amning rekommenderas inte under behandling med vankomycin.

*Fertilitet:* Inga egentliga fertilitetsstudier har utförts.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Vancomycin Xellia har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Yrsel och svindel har rapporterats i sällsynta fall och kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### **Sammanfattning av säkerhetsprofilen**

Absorptionen av vankomycin från mag-tarmkanalen är försumbar. Vid kraftig inflammation i tarmslemhinnan, särskilt i kombination med njursvikt, kan dock biverkningar som uppstår när vankomycin administreras parenteralt förekomma. Därför inkluderas nämnda biverkningar och frekvenser relaterade till parenteral vankomycinadministrering.

När vankomycin administreras parentalt är de vanligaste biverkningarna flebit, pseudoallergiska reaktioner och rodnad på överkroppen ("red man syndrome") i samband med för snabb intravenös infusion av vankomycin.

Allvarliga hudbiverkningar, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med vankomycinbehandling (se avsnitt 4.4).

#### Tabellförteckning över biverkningar

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningarna som anges ned definieras enligt MedDRA-konventionen om frekvens och databasen om klassificering av organsystem:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Organsystem</b>	
<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
<b>Blodet och lymfsystemet:</b>	
Sällsynta	Reversibel neutropeni, agranulocytos, eosinofili, trombocytopeni, pancytopeni.
<b>Immunsystemsjukdomar:</b>	
Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska reaktioner
<b>Sjukdomar i öron och balansorgan:</b>	
Mindre vanliga	Övergående eller permanent hörselnedsättning
Sällsynta	Vertigo, tinnitus, yrsel
<b>Hjärtsjukdomar:</b>	
Mycket sällsynta	Hjärtstopp
<b>Vaskulära sjukdomar:</b>	
Vanliga	Blodtryckssänkning
Sällsynta	Vaskulit
<b>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar:</b>	
Vanliga	Dyspné, stridor
<b>Magtarmkanalen:</b>	
Sällsynta	Illamående
Mycket sällsynta	Pseudomembranös enterokolit
Ingen känd frekvens	Kräkningar, diarré
<b>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad:</b>	
Vanliga	Rodnad på överkroppen ("red man syndrome"), exantem och slemhinneinflammation, klåda, urtikaria
Mycket sällsynta	Exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN), linjär IgA/bullös dermatos
Ingen känd frekvens	Eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), AGEP (akut generaliserad exantematös pustulos)
<b>Njur- och urinvägssjukdomar:</b>	
Vanliga	Njursufficiens manifesterad främst som förhöjt serumkreatinin och serumurea
Sällsynta	Interstitiell nefrit, akut njursvikt
Ingen känd frekvens	Akut tubulär nekros
<b>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället:</b>	
Vanliga	Flebit, rodnad på överkroppen och i ansiktet.
Sällsynta	Läkemedelsinducerad feber, frossa, smärta och muskelspasmer i bröst- och ryggmuskler

### Beskrivning av utvalda biverkningar

Reversibel neutropeni som vanligen börjar en vecka eller mer efter start av intravenös behandling eller efter en totaldos på mer än 25 g.

Intravenös vankomycin ska infuseras långsamt. Under eller kort efter snabb infusion kan anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, inklusive väsende andning, förekomma. Reaktionerna avtar när administrering stoppas, vanligtvis inom mellan 20 minuter och 2 timmar. Nekros kan förekomma efter intramuskulär injektion.

Tinnitus, som eventuellt uppstår före dövhet, bör betraktas som en indikation på att behandlingen ska sättas ut.

Ototoxicitet har främst rapporterats hos patienter som fått höga doser, eller hos dem som fått samtidig behandling med andra ototoxiska läkemedel som aminoglykosid, eller hos dem som hade nedsatt njurfunktion eller hörsel sedan tidigare.

### 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:

[www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för  
läkemedelsområdet Fimea Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

*Toxicitet:* Begränsad erfarenhet av överdosering. 500 mg som gavs intravenöst till en 2-åring resulterade i letal intoxikation. En total dos på 56 g fördelat på 10 dagar som gavs till en vuxen gav njurinsufficiens.

*Symtom:* Överdoser kan orsaka illamående, kräkningar, smärta i övre delen av buken och diarré. De symtom som beskrivs i biverkningarna (se 4.8) blir allvarigare vid överdosering.

Effekter på njurfunktionen kan förekomma.

*Behandling:* Ventrikeltömning, aktivt kol i upprepade doser (minskar halveringstiden). Säkerställ tillräcklig diures. Vankomycin i plasma avlägsnas dåligt genom dialys. Eliminationen av vankomycin har rapporterats öka vid high-flux hemodialys, hemofiltrering och hemoperfusion med polysulfonharts.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

#### Farmakoterapeutisk grupp

Medel vid tarminfektioner, antibiotika, ATC-kod: A 07 AA 09

#### Verkningsmekanism

Vankomycin är ett tricykliskt glykopeptidantibiotikum som hämmar syntesen av cellväggen i känsliga bakterier genom att bind med hög affinitet till D-alanyl-D-alanin-terminus i cellväggens precursorenheter. Läkemedlet har baktericid effekt för prolifererande mikroorganismer. Dessutom försämrar det permeabiliteten hos bakteriecellmembranet och hämmar RNA-syntesen. Läkemedlet har baktericid effekt för prolifererande mikroorganismer.

Vancomycin är huvudsakligen aktivt mot grampositiva aeroba och anaeroba bakterier. *Clostridium difficile* är känsligt för vankomycin. Vancomycin är inte effektivt *in vitro* mot gramnegativa bakterier, mykobakterier eller svampar.

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Aktiviteten hos vankomycin anses vara tidsberoende.

#### Resistensmekanism

Förvärvad resistens mot glykopeptider är vanligast hos enterokocker och baseras på förvärvande av olika van-genkomplex som förändrar D-alanyl-D-alanin-målet till D-alanyl-D-laktat eller D-alanyl-D-serin, vilka binder vankomycin dåligt. I vissa länder observeras ökande fall av resistens, särskilt hos enterokocker; multiresistenta stammar av *Enterococcus faecium* är särskilt alarmerande.

Van-gener har i sällsynta fall hittats i *Staphylococcus aureus*, där förändringar i cellväggstrukturen resulterar i "intermediär" känslighet, vilken vanligtvis är heterogen. Dessutom har meticillinresistenta *Staphylococcus*-stammar (MRSA) med minskad känslighet för vankomycin rapporterats.

Den minskade känsligheten eller resistensen mot vankomycin i *Staphylococcus* är inte klarlagd. Flera genetiska element och flera mutationer krävs.

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

#### Brytpunkter för känslighetsbestämning

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för vissa arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov bör expertråd inhämtas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan med läkemedlet vid åtminstone vissa infektioner kan ifrågasättas. Denna information ger endast ungefärlig vägledning beträffande chansen för huruvida mikroorganismer är känsliga för vankomycin.

MIC-brytpunkter som fastställts av Europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) är som följer:

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

<sup>1</sup> Brytpunkterna är baserade på epidemiologiska cut-off värden (ECOFFs), som särskiljer vildtyp isolat från dem med nedsatt känslighet.

Förekomsten av resistens mot vankomycin varierar mellan sjukhus. Viktig lokal information bör därför erhållas genom att kontakta det lokala mikrobiologiska laboratoriet.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Vankomycin absorberas normalt inte i blodet efter oral administrering. Absorptionen kan emellertid vara förhöjd hos patienter med inflammatoriska sjukdomar i tarmslemhinnan eller med pseudomembranös kolit inducerad av *Clostridium difficile*. Detta kan leda till en ackumulation av vankomycin hos patienter med samtidig nedsatt njurfunktion.

#### Eliminering

En oral dosen utsöndras nästan uteslutande i feces. När frivilliga personer fick sju doser på 250 mg var 8:e timme översteg koncentrationen av vankomycini feces 100 mg/kg i de flesta prover. Inga blodkoncentrationer detekterades och förekomsten i urin översteg inte 0,76 %.

När vankomycin administrerades som en oral lösning på 2 g per dag i 16 dagar till anorektiska patienter utan Inflammatoriska sjukdomar i tarmslemhinnan uppmättes serumnivåer på > 0,66 µg/ml hos två av fem patienter. Vid en dos på 2 g per dag var koncentrationerna i feces > 3 100 mg/kg och i serum < 1 µg/ml hos patienter med pseudomembranös kolit vars njurfunktion var normal.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Tillgängliga data från reproduktionsstudier tyder inte på teratogena effekter av vankomycin.

Mutagen och tumörframkallande potential: Endast begränsad testning av den mutagena effekten av vankomycin har utförts. De tester som hittills genomförts har gett negativa resultat. Fertilitetsstudier och långtidsstudier på djur för att bedöma den cancerframkallande potentialen har inte utförts.

Fertilitetsstudier och långtidsstudier på djur för att bedöma den cancerframkallande potentialen finns inte tillgängliga.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*125 mg och 250 mg kapslar:* polyetylenglykol.

*Kapselskal, 125 mg:* gelatin, svart järnoxid (E172), titandioxid (E171), gul järnoxid (E172).  
*Tryckfärg, 125 mg:* cellulosa, propylenglykol, stark ammoniaklösning, kaliumhydroxid, svart järnoxid (E172).

*Kapselskal, 250 mg:* gelatin, svart järnoxid (E172), titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), indigokarmin (E132).  
*Tryckfärg, 250 mg:* cellulosa, propylenglykol, natriumhydroxid, povidon, titandioxid (E171).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

125 mg: 28 kapslar i en blisterförpackning av PVC/PE/PCTFE/Al.

250 mg: 28 kapslar i en blisterförpackning av PVC/PE/PCTFE/Al.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING.**

Xellia Pharmaceuticals ApS  
Dalslandsgade 11  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING.**

125 mg: 11660  
250 mg: 11661

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16 januari 1995  
Datum för den senaste förnyelsen: 6 juni 2011

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

05.07.2023