

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vancomycin Strides 125 mg kovat kapselit

Vancomycin Strides 250 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 125 mg:n kova kapseli sisältää 125 mg vankomysiiniä hydrokloridina, joka vastaa 125 000 KY vankomysiiniä.

Yksi 250 mg:n kova kapseli sisältää 250 mg vankomysiiniä hydrokloridina, joka vastaa 250 000 KY vankomysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

125 mg:n kapseli: Harmaa/vaaleanpunainen $17,8 \pm 0,40$ mm kova kapseli, jonka sisällä on valkoista tai luonnonvalkoista jähmeää nesteseosta kiinteänä massana.

250 mg:n kapseli: Ruskea $21,4 \pm 0,40$ mm kova kapseli, jonka sisällä on valkoista tai luonnonvalkoista jähmeää nesteseosta kiinteänä massana.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vancomycin Strides-valmiste on tarkoitettu 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille *Clostridium difficile*-infektion (CDI) hoitoon (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Antibakteeristen lääkeaineiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja 12 – alle 18-vuotiaat nuoret

Vankomysiinin suositeltu annos on 125 mg 6 tunnin välein 10 vuorokauden ajan, kun kyseessä on ensimmäinen ei-vakava CDI-jakso. Tätä annosta voidaan suurentaa 500 mg:aan 6 tunnin välein 10 vuorokauden ajan, jos kyseessä on vakava tai komplisoitunut tauti. Vuorokausiannos ei saa olla yli 2 g.

Potilaille, joilla tauti on uusiutunut monta kertaa, voidaan harkita nykyisen jakson hoitamista vankomysiinillä, 125 mg neljä kertaa vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan ja joko annoksen asteittaista vähentämistä 125 mg:aan vuorokaudessa tai pulssi-annosteluohjelmaa, eli 125–500 mg/vrk 2–3 päivän välein vähintään 3 viikon ajan.

Vankomysiinihoidon kesto saattaa olla tarpeen sovittava kunkin yksittäisen potilaan sairauden mukaan. CDI:n aiheuttajaksi epäillyn antibakteerisen lääkeaineen käyttö on lopetettava aina kun se on mahdollista. Asiantmukaiseen nesteiden ja elektrolyyttien puutteen korvaamiseen on ryhdyttävä.

Suun kautta annetun vankomysiinin pitoisuuksia seerumissa on seurattava tulehduksellisista suolistosairauksista kärsivillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Heikentynyt munuaisten toiminta

Koska lääkeaineen systeeminen imeytyminen on vähäistä, annoksen säätäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, paitsi jos runsasta oraalista imeytymistä mahdollisesti esiintyy tulehduksellisen suolistosairauden tai *Clostridium difficile*-bakteerin aiheuttaman pseudomembranoottisen koliitin yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Vancomycin Strides-kapseleita alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon eikä sellaisten nuorten hoitoon, jotka eivät pysty nielemään niitä. Alle 12-vuotiaille tulee käyttää iänmukaista lääkeainetta.

Antotapa

Suun kautta.

Kapseleita ei pidä avata ja ne tulee ottaa runsaan vesimäärän kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille 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.

Systemisen imeytymisen mahdollisuus

Imeytyminen saattaa tehostua potilailla, jotka kärsivät suoliston limakalvojen tulehduksellisista sairauksista tai *Clostridium difficile*-bakteerin aiheuttamasta pseudomembranoottisesta koliitista. Näillä potilailla saattaa olla hättävien vaikutusten kehittymisen riski, etenkin jos heillä on samanaikaisesti heikentynyt munuaisten toiminta. Mitä enemmän munuaisten toiminta on heikentynyt, sitä suurempi on vankomysiinin parenteraaliseen antoon liittyvien hättävien vaikutusten kehittymisen riski. Vankomysiinin pitoisuuksia seerumissa on seurattava suoliston limakalvojen tulehduksellisista sairauksista kärsivillä potilailla.

Munuaistoksisuus

Munuaistoiminnan jatkuva seuranta on aiheellista hoidettaessa potilaita, joilla on taustalla munuaisten toimintahäiriö tai jotka saavat samanaikaista hoitoa aminoglykosideilla tai muilla munuaistoksisilla lääkeaineilla.

Ototoksisuus

Kuulon jatkuva seuranta saattaa olla avuksi ototoksisuuden riskin minimoimiseksi potilailla, joilla on taustalla kuulon menetystä tai jotka saavat samanaikaista hoitoa ototoksisella lääkeaineella, kuten aminoglykosidilla.

Yhteisvaikutukset gastrointestinaalisesta liikkuvuudesta ehkäisevien lääkeaineiden ja protonipumpun estäjien kanssa

Gastrointestinaalista liikkuvuutta ehkäisevien lääkeaineiden ja protonipumpun estäjien käyttöä on harkittava uudelleen.

Lääkeaine resistenttien bakteerien kehittyminen

Vankomysiinin pitkäaikainen käyttö voi johtaa resistenttien organismien liikakasvuun. Potilaan huolellinen tarkkailu on erittäin tärkeää. Jos hoidon aikana ilmenee superinfektio, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

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 vaihtoehtoja hoitoa. Jos potilaalle on kehittynyt vankomysiinin käytön yhteydessä vaikea-asteinen ihon haittavaikutus, vankomysiinihoitoa ei saa enää koskaan aloittaa uudelleen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Suun kautta otettavan vankomysiinin käytön yhteydessä ei ole raportoitu yhteisvaikutuksia. Vakavasti heikentyneestä munuaisten toiminnasta ja vaikeasta koliitista kärsivillä potilailla saattaa esiintyä systeemistä imeytymistä, josta on seurauksena tavallisesti vain parenteraalisen annon jälkeen havaittavien yhteisvaikutusten riski. Esimerkiksi vankomysiinin ja anesteettiaineiden parenteraalinen anto voi aiheuttaa ihon punoitusta ja anafylaktisia reaktioita.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole riittävästi kokemusta vankomysiinin käytöstä raskauden aikana. Vankomysiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole vahvistettu. Lisääntymistoksisuutta koskevissa eläinkokeissa, joissa käytettiin kliinisiä annoksia vastaavia kehon pinta-alaan perustuvia annoksia ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia alkion kehitykseen, sikiöön eikä raskauteen.

Vankomysiiniä saa antaa raskaana oleville naisille vain huolellisen hyöty–haitta-tasapainon arvioinnin jälkeen.

Imetys

Vankomysiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Sen vuoksi sitä saa käyttää imetyksen aikana vain, jos muut antibiootit eivät ole tehonneet. Imetys suositellaan lopetettavaksi vankomysiinihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Varsinaisia hedelmällisyystutkimuksia ei ole suoritettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Harvinaisissa tapauksissa vankomysiini aiheuttaa kiertohuimausta ja heitehuimausta. Potilaan on syytä olla ajamatta tai käyttämättä koneita, jos joitakin yllä mainituista oireista havaitaan.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Vankomysiinin imeytyminen maha-suolikanavasta on hyvin vähäistä, mutta jos potilaalla on vaikea suoliston limakalvojen tulehdus, varsinkin munuaisten vajaatoimintaan liittyen, hänellä saattaa ilmetä haittavaikutuksia, joita esiintyy vankomysiinin parenteraalisen annon yhteydessä. Sen vuoksi alla on

mainittu myös parenteraaliseen vankomysiiniin antoon liittyvät haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet.

Vankomysiiniä parenteraalisesti annettaessa yleisemmät haittavaikutukset ovat flebiitti, pseudo-allergiset reaktiot ja ylävartalon punoitus ("punaniska"-oireyhtymä) liian nopeasti laskimoon annetun vankomysiini-infuusion yhteydessä.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Alla luetellut haittavaikutukset on määritelty MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan seuraavasti:

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	
Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	
Harvinainen	Palautuva neutropenia ¹ , agranulosytoosi, trombosytopenia, eosinofilia, pansytopenia.
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen	Yliherkkyysoireyhtymät, anafylaktiset reaktiot ²
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Ohimenevä tai pysyvä kuulon menetys ⁴
Harvinainen	Kiertohuimaus, heitehuimaus, tinnitus ³
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 kudos	
Yleinen	Ylävartalon punoitus ("punaniska"-oireyhtymä), eksanteema ja limakalvotulehdus, kutina, nokkosihottuma.
Hyvin harvinainen	Eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), lineaarinen bulloosi IgA-dermatoosi.
Tuntematon	Eosinofilia ja systeemiset oireet (DRESS-oireyhtymä), AGEP (Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi).
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta, joka ilmenee lähinnä seerumin kreatiniini- ja ureapitoisuuden nousuna.
Harvinainen	Interstitiaalinen nefriitti, akuutti munuaisten

	vajaatoiminta.
Tuntematon	Akuutti tubulusnekroosi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Flebiitti, ylävartalon ja kasvojen punoitus.
Harvinainen	Vilunväreet, lääkekuume, rinta- ja selkälihasten kipu ja lihaskouristukset.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

1. Palautuva neutropenia, joka yleensä alkaa yhden tai useamman viikon kuluttua laskimonsisäisen hoidon aloittamisesta tai kokonaisannoksen ylittäessä 25 g.
2. Laskimonsisäinen vankomysiini on infusoitava hitaasti. Nopean infuusion aikana tai pian sen jälkeen saattaa esiintyä anafylaktisia/anafylaktoideja reaktioita ja myös hengityksen vinkumista. Nämä reaktiot lievenevät, kun lääkkeen anto lopetetaan, yleensä 20 minuutin – 2 tunnin aikana. Lihakseen annetun injektion jälkeen saattaa esiintyä nekroosia.
3. Kuuroutta mahdollisesti edeltävää tinnitusta on pidettävä merkinä siitä, että hoito on keskeytettävä.
4. Ototoksisuutta on etupäässä raportoitu potilailla, joille on annettu suuria annoksia tai jotka ovat saaneet samanaikaisesti jotakin muuta ototoksista lääkettä, kuten aminoglykosidia, tai joiden munuaisten toiminta tai kuulo on jo entuudestaan heikentynyt.

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).

Pediatriiset potilaat

Lääkkeen turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen smanakaltainen lapsi- ja aikuispotilailla. Munuaistoksisuutta on kuvattu lapsilla, tavallisesti muiden munuaistoksisten lääkeaineiden, kuten aminoglykosidien samanaikaisen käytön yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen hoito

Yliannostustapauksessa on suositeltavaa antaa elintoimintoja tukevaa hoitoa ja ylläpitää glomerulusfiltraatiota. Vankomysiini poistuu verestä huonosti hemodialyysissä. Hemofiltraatista ja hemoperfuusiosta (Amberlite XAD-4-hartsit) saatavan hyödyn on raportoitu olevan vähäistä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ripulilääkkeet, suolistotulehdusten lääkkeet, infektio­lääkkeet, antibiootit, ATC-koodi: A07AA09

Vaikutusmekanismi

Vankomysiini on trisyklinen glykopeptidiantibiootti, joka estää sille herkkien bakteerien soluseinämän synteesiä sitoutumalla voimakkaasti soluseinämän esiasteyksikköjen D-alanyyli-D-alaniini-päähän. Lääke on bakterisidinen jakautuville mikro-organismeille. Se myös heikentää bakteerien solukalvon läpäisevyyttä ja RNA-synteesiä. Lääke on bakterisidinen jakautuville mikro-organismeille.

Resistenssimekanismi

Hankittu resistenssi glykopeptideille on yleisintä enterokokeilla ja perustuu erilaisten van-geenikompleksien hankkimiseen, joka muuttaa D-alanyyli-D-alaniini-kohteen D-alanyyli-D-laktaatiksi tai D-alanyyli-D-seriiniksi, joiden sitoutuminen vankomysiiniin on heikkoa. Joissakin maissa resistenssi yleistyy etenkin enterokokeilla. *Enterococcus faecium*-bakteerin moniresistentit kannat ovat erityinen huolenaihe.

Van -geenejä on todettu harvoin *Staphylococcus aureus*ksella. Tällä bakteerilla soluseinämän rakenteen muutokset johtavat "kohtalaiseen" herkkyteen, jossa yleisimmin esiintyy huomattavaa vaihtelua. Lisäksi on saatu raportteja metisilliini-resistenteistä stafylokokkikannoista (MRSA), joilla on heikentynyt herkkyys vankomysiinille. Stafylokokin heikentynyttä herkkyyttä tai resistenssiä vankomysiinille ei ymmärretä riittävästi. Tarvitaan useita geneettisiä elementtejä ja lukuisia mutaatioita.

Vankomysiinin ja muiden antibioottiluokkien välillä ei esiinny ristiresistenssiä. Ristiresistenssiä esiintyy kuitenkin muiden glykopeptidiantibioottien (esim. teikoplaniinin) kanssa. Sekundaarisen resistenssin kehittyminen hoidon aikana on harvinaista.

Herkkyytestauksen raja-arvot

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin vallitsevuudessa saattaa olla maantieteellistä ja ajallista vaihtelua, joten paikallinen tieto resistenssistä on toivottavaa, erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa tulee kääntyä asiantuntijan puoleen, jos paikallinen resistenssin vallitsevuus on sellainen, että lääkeaineen käyttökelpoisuus ainakin joidenkin infektiotyyppien hoidossa on kyseenalaista. Tässä on ainoastaan ohjeellista tietoa mikro-organismien mahdollisesta herkkyydestä vankomysiinille.

EUCAST-komitean (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) asettamat herkkyysrajat (MIC-raja-arvot, s.o. pienimmät bakteerien kasvua estävät lääkepitoisuudet) ovat seuraavat:

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

¹ Herkkyysrajat perustuvat epidemiologisiin raja-arvoihin (ECOFF), jotka erottavat villin tyyppin isolaatit sellaisista isolaateista, joiden herkkyys on alentunut.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Vankomysiini ei tavallisesti imeydy vereen suun kautta annosteltuna. Sen imeytyminen voi kuitenkin tehostua potilailla, joilla on suoliston limakalvojen tulehdus tai *Clostridium difficile*-bakteerin aiheuttama pseudomembranoottinen koliitti. Tämä voi johtaa vankomysiinin kumuloitumiseen potilailla, jotka samanaikaisesti kärsivät heikentyneestä munuaisten toiminnasta.

Eliminaatio

Suun kautta otettu annos erittyy lähes yksinomaan ulosteisiin. Moninkertaisessa annostuksessa, jossa vapaaehtoisille potilaille annettiin 250 mg:n annos 8 tunnin välein seitsemän kertaa, vankomysiinin pitoisuus ulosteissa oli yli 100 mg/kg useimmissa näytteissä. Veressä ei havaittu lääkepitoisuuksia ja korkeintaan 0,76 % lääkkeestä havaittiin virtsassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Vähäiset tiedot mutageenisista vaikutuksista osoittavat negatiivisia tuloksia. Pitkäaikaisia karsinogeenista potentiaalia koskevia tutkimuksia eläimillä ei ole saatavilla.

Teratogeenisuustutkimuksissa, joissa rotat ja kaniinit saivat suunnilleen ihmiselle käytettävää annosta vastaavia kehon pinta-alaan (mg/m²) perustuvia annoksia, ei havaittu suoria tai epäsuoria teratogeenisia vaikutuksia.

Eläintutkimuksia lääkkeen käytöstä perinataali- ja postnataalikauden aikana ja sen vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Makrogoli

Kapselin kansi ja runko:

Liivate

Väriaineet:

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171)

Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

AL-PVC/PE/Aclar-läpipainopakkaukset, joissa on 4, 12, 20, 28 tai 30 kapselia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Strides Pharma (Cyprus) Limited,

Themistokli Dervi, 3, Julia house,
1066, Nicosia, Kypros

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

125 mg: 34093

250 mg: 34094

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.11.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.06.2023

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. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård

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

250 mg kapsel: Brun 21,4 ± 0,40 mm hård kapsel innehållande vit till benvit stelad 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 resistent organismer. Noggrann övervakning av patienten är nödvändig. Om superinfektion uppstår under behandlingen ska lämpliga åtgärder vidtas.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR, severe cutaneous adverse reactions)

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (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 vankomycinbehandling (se avsnitt 4.8). Majoriteten av dessa reaktioner inträffade inom några dagar och upp till åtta veckor efter påbörjad behandling med vankomycin.

Vid förskrivning ska patienterna informeras om tecken och symptom samt övervakas noga med avseende på hudreaktioner. Om tecken eller symptom som tyder på dessa reaktioner uppträder bör vankomycin avbrytas omedelbart och alternativ behandling övervägas. Om patienten har utvecklat en allvarlig hudbiverkning vid användning av vankomycin, får vankomycin aldrig sättas in hos patienten igen.

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 svårkolit 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 dosermotsvarande klinisk dos baserat på kroppsyta (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 bröstmjölk 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

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

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, Toxisk epidermal nekrolys (TEN), linjär bullös IgA-dermatos.
Ingen känd frekvens	Eosinofili och systemiska symtom (DRESS syndrom), AGEP (Akut generaliserad exantematös pustulos).
Njuror 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.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), såsom 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).

Pediatrisk 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).

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

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 prekursorer. 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 människa.

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 kroppsyta (mg/m^2) 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

Kapsels 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: 34093

250 mg: 34094

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10.11.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.06.2023