

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 sovittaa kunkin yksittäisen potilaan sairauden mukaan. CDI:n aiheuttajaksi epäillyn antibakteerisen lääkeaineen käyttö on lopetettava aina kun se on mahdollista. Asianmukaiseen 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

Yliherkkyys 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 haittavaikutusten kehittymisen riski, etenkin jos heillä on samanaikaisesti heikentynyt munuaisten toiminta. Mitä enemmän munuaisten toiminta on heikentynyt, sitä suurempi on vankomysiinin parenteraaliseen antoon liittyvien haittavaikutusten 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 gastrointestinaalista liikkuvuutta ehkäisevien lääkeaineiden ja protonipumpun estäjien kanssa

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

Lääkeaineresistenttien 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.

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 vankomysiinin 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-infusion 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 | Yliherkkyyksireaktiot, 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. |
| Harvinainen | Eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä, lineaarinen bulloosi IgA-dermatoosi ⁵ . |
| 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.

- 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.
- Mikäli bulloosia sairautta epäillään, on lääkkeen anto lopetettava ja tehtävä erityinen dermatologinen arviointi.

Pediatriset potilaat

Lääkkeen turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen samanlainen 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. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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. Hemofiltraatiosta ja hemoperfuusiosta (Amberlite XAD-4-hartsit) saatavan hyödyn on raportoitu olevan vähäistä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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*-kannalla. 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 herkkyttä 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 herkkyyserajat (MIC-raja-arvot, s.o. pienimmät bakteerien kasvua estävät lääkepitoisuudet) ovat seuraavat:

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

¹ Herkkyyserajat 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 teratogeenisiä 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, Cyprus

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

125 mg: 34093

250 mg: 34094

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.11.2018