

### LIITE III

#### **Muutokset valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteiden asiaankuuluviin kohtiin**

*Huomautus:*

Nämä muutokset valmistetietojen asiaankuuluviin kohtiin on laadittu lähetemenettelyn tuloksena.

Jäsenvaltioiden viranomaiset voivat yhteistyössä viitejäsenvaltion kanssa päivittää valmistetietoja edelleen tarvittaessa direktiivin 2001/83/EY III osaston luvussa 4 kuvattujen menetelmien mukaisesti.

## Suun kautta otettavat kapselit

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

*[Kaikki 125 mg:n vankomysiinikapselit]*

<{(Kauppanimi) vankomysiini 125 mg, kapseli}>

*[Kaikki 250 mg:n vankomysiinikapselit]*

<{(Kauppanimi) vankomysiini 250 mg, kapseli}>

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*[Kaikki 125 mg:n vankomysiinikapselit]*

*[Seuraavaa sanamuotoa tulisi käyttää tässä kohdassa]*

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

*[Kaikki 250 mg:n vankomysiinikapselit]*

*[Seuraavaa sanamuotoa tulisi käyttää tässä kohdassa]*

Yksi kapseli sisältää 250 mg vankomysiinihydrokloridia, joka vastaa 250 000 IU:ta vankomysiiniä.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

*[Tämä kohta tulisi muotoilla seuraavasti:]*

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

*[Tämä kohta tulisi muotoilla seuraavasti:]*

##### Annostus

*Aikuiset ja 12–18-vuotiaat nuoret*

*[Tämä kohta tulisi muotoilla seuraavasti:]*

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 epäillään 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**

*[Tämä kohta tulisi muotoilla seuraavasti:]*

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

*[Tämä kohta tulisi muotoilla seuraavasti:]*

#### **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 liikkasvuun. Potilaan huolellinen tarkkailu on välttämätöntä. Jos hoidon aikana todetaan superinfektio, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin.

## 4.8 Haittavaikutukset

*[Tämä kohta tulisi muotoilla seuraavasti:]*

### 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 ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ); 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 kuulonmenetykset
Harvinainen	Kiertohuimautus, tinnitus, heitehuimautus
<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 kudokset</b>	
Yleinen	Ylävartalon punoitus ("punaisen miehen oireyhtymä"), eksanteema ja limakalvotulehdus, kutina, nokkosihottuma
Hyvin harvinainen	Eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä, lineaarinen IgA-tauti/rakkulainen dermatoosi
Tuntematon	Eosinofilia ja systeemiset oireet (DRESS-oireyhtymä), AGEP (akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi)
<b>Munuaiset ja virtsatiet:</b>	
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta, joka ilmenee ensisijaisesti suurentuneena seerumin kreatiini- 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.

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 tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

*[Tämä kohta tulisi muotoilla seuraavasti:]*

*[Seuraavia kappaleita tulisi käyttää tässä kohdassa:]*

(...)

#### 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-organismeille.

### 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.

### Herkkyyismäärityksen raja-arvot

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

[Tämä kohta tulisi muotoilla seuraavasti:]

### 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 %.

## **Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos**

### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

*[Kaikki vankomysiini 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmisteet]*

<{(Kauppanimi) vankomysiini 500 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos}>

*[Kaikki vankomysiini 1000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmisteet]*

<{(Kauppanimi) vankomysiini 1000 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos}>

### **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

*[Seuraavaa sanamuotoa tulisi käyttää tässä kohdassa kaikissa vankomysiini 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmisteissa]*

Yksi injektiopullo sisältää 500 mg vankomysiinihydrokloridia, joka vastaa 500 000 IU:ta vankomysiiniä.

*[Seuraavaa sanamuotoa tulisi käyttää tässä kohdassa kaikissa vankomysiini 1000 mg jauhe välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmisteissa]*

Yksi injektiopullo sisältää 1000 mg vankomysiinihydrokloridia, joka vastaa 1 000 000 IU:ta vankomysiiniä.

(...)

### **4. KLIINISET TIEDOT**

#### **4.1 Käyttöaiheet**

*[Tämä kohta tulisi muotoilla seuraavasti:]*

*[Käyttöaiheet kaikille vankomysiini, kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos parenteraaliseen antoon -valmisteille:]*

#### Laskimonsisäinen anto

Vankomysiini on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon kaikissa ikäryhmissä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1):

- komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot (cSSTI)
- luu- ja nivelinfektiot
- avohoitokeuhkokuume (CAP)
- sairaalakeuhkokuume (HAP), mukaan lukien hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume (VAP)
- tarttuva endokardiitti



*[Parenteraaliset muodot, jotka on hyväksytty seuraaviin käyttöaiheisiin:]*

- akuutti bakteeriperäinen meningiitti
- bakteremia, joka liittyy tai jonka epäillään liittyvän edellä mainittuihin.

Vankomysiini on myös tarkoitettu kaikissa ikäryhmissä perioperatiiviseen antibakteeriseen estohoitoon potilailla, joilla on suuri riski sairastua bakteeriperäiseen endokardiittiin suurten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä.

*[Käyttöaihe parenteraalisille muodoille, jotka on hyväksytty intraperitoneaaliseen käyttöön:]*

#### Intraperitoneaalinen anto

Vankomysiini on tarkoitettu peritoneaaliseen dialyysiin liittyvän peritoniitin hoitoon kaikissa ikäryhmissä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1):

*[Käyttöaihe parenteraalisille muodoille, jotka on vahvistettu oraaliseen käyttöön:]*

#### Anto suun kautta

Vankomysiini on tarkoitettu *Clostridium difficile* -infektion (CDI) hoitoon kaikissa ikäryhmissä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

*[Tässä kohdassa tulisi käyttää seuraavaa sanamuotoa kaikkien vankomysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden kohdalla]*

Antibakteerisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

## **4.2 Annostus ja antotapa**

*[Tämä kohta tulisi muotoilla seuraavasti:]*

### Annostus

Vankomysiiniä tulee tarvittaessa antaa yhdessä muiden bakteerilääkkeiden kanssa.

#### *Laskimonsisäinen anto*

Aloituserännoksen tulee perustua potilaan kokonaispainoon. Myöhempien annosmuutosten tulee perustua seerumin lääkeainepitoisuuksiin, jotta haluttu terapeutinen pitoisuus saavutetaan. Munuaistoiminta on otettava huomioon myöhemmissä annoksissa ja antoväleissä.

#### 12-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat

Suosittelut annos on 15–20 mg/kg 8–12 tunnin välein (kerta-annos ei saa olla yli 2 g).

Vakavasti sairailta potilailla 25–30 mg:n kyllästysannosta painokiloa kohti voidaan käyttää nopeuttamaan seerumin vankomysiinipitoisuuden nostoa pienimpään tavoitearvoon.

#### Yhden kuukauden – alle 12 vuoden ikäiset lapset:

Suosittelut annos on 10–15 mg/kg kuuden tunnin välein (ks. kohta 4.4).

Täysiaikaiset vastasyntyneet (syntymästä 27 päivän ikään) ja keskoset (syntymästä laskettuun aikaan plus 27 päivää)

Vastasyntyneiden annostusaikataulua määritettäessä on kysyttävä neuvoa vastasyntyneiden hoitoon erikoistuneelta lääkäriltä. Seuraavassa taulukossa on kuvattu yksi mahdollinen tapa antaa vankomysiiniä vastasyntyneille: (ks. kohta 4.4)

PMA (viikkoa)	Annos (mg/kg)	Antoväli (h)
<29	15	24
29–35	15	12
>35	15	8

PMA: postmenstruaalinen ikä [(aika, joka on kulunut viimeisimmän kuukautiskierron ensimmäisestä päivästä syntymään (sikiöikä) sekä aika, joka on kulunut syntymän jälkeen (syntymänjälkeinen ikä)].

*[Seuraavaa sanamuotoa käytetään niiden parenteraalisten muotojen kohdalla, jotka on hyväksytty perioperatiiviseen antibakteeriseen estohoitoon:]*

Bakteeriperäisen endokardiitin perioperatiivinen estohoito kaikissa ikäryhmissä

Suosittelun aloitusannos on 15 mg/kg ennen anestesian induktiota. Toinen vankomysiiniannos voi olla tarpeen leikkauksen kestosta riippuen.

#### *Hoidon kesto*

Suosittelun hoidon kesto on esitetty alla olevassa taulukossa. Hoidon kesto on joka tapauksessa räätälöitävä infektion tyyppin ja vaikeusasteen sekä yksilöllisen kliinisen vasteen mukaan.

Käyttöaihe	Hoidon kesto
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot - Ei-nekrotisoiva - Nekrotisoiva	7–14 päivää 4–6 viikkoa*
Luu- ja nivelinfektiot	4–6 viikkoa**
Avohoitokeuhkokuume	7–14 päivää
Sairaalakeuhkokuume, mukaan lukien hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume	7–14 päivää
Tarttuva endokardiitti	4–6 viikkoa***
Akuutti bakteeriperäinen meningiitti (parenteraaliset muodot, jotka on hyväksytty akuutin bakteeriperäisen meningiitin hoitoon)	10–21 päivää

\*Jatketaan, kunnes puhdistus ei ole enää tarpeen, potilaan kliininen tila on parantunut ja potilas on ollut kuumeeton 48–72 tunnin ajan

\*\* Tekoniveliin liittyviin infektioihin on harkittava pitkäkestoisempia suun kautta otettavia suppressiohoitokuureja sopivilla antibiooteilla.

\*\*\*Yhdistelmähoidon kesto ja tarve perustuu läpän tyyppiin ja organismiin

## Erityisryhmät

### *lääkäät potilaat*

Pienemmät ylläpitoannokset voivat olla tarpeen ikään liittyvän munuaisten vajaatoiminnan vuoksi.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Monien vankomysiinitasoihin mahdollisesti vaikuttavien tekijöiden vuoksi munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuisille ja pediatriisille potilaille tulisi harkita aikataulutetun annosohjelman sijasta aloitusannosta ja sen jälkeen toteutettavaa seerumin pienimpien vankomysiinipitoisuuksien seurantaa. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai jotka saavat munuaiskorvaushoitoa (RRT).

Aloitusannosta ei saa pienentää potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, tulisi mieluummin pidentää antoväliä kuin antaa pienempiä vuorokausiannoksia.

Samanaikaisesti annettavat lääkevalmisteet, jotka saattavat pienentää vankomysiinin puhdistumaa ja/tai voimistaa sen haittavaikutuksia, on otettava huomioon asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

Vankomysiini poistuu huonosti jaksottaisessa hemodialyysissä. High flux -kalvojen ja jatkuvan munuaiskorvaushoidon (CRRT) käyttäminen kuitenkin suurentaa vankomysiinin puhdistumaa, ja korvausannos on yleensä tarpeen (yleensä hemodialyysin jälkeen, kun kyseessä on jaksottainen hemodialyysi).

### *Aikuiset*

Annoksen muuttaminen aikuisilla potilailla voi perustua arvioituun glomerulussuodosnopeuteen (eGFR), joka on laskettu seuraavasti:

Miehet:  $[\text{Paino (kg)} \times 140 - \text{ikä (vuotta)}] / 72 \times \text{seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl)}$

Naiset: 0,85 x edellä olevan kaavan mukaan laskettu arvo.

Tavanomainen aloitusannos aikuisilla potilailla on 15–20 mg/kg. Annos voidaan antaa 24 tunnin välein potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 20–49 ml/min. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 20 ml/min) tai jotka saavat munuaiskorvaushoitoa, myöhempien annosten sopiva ajoitus ja määrä riippuvat suurelta osin munuaiskorvaushoidon tyypistä, ja niiden on perustuttava seerumin pienimpiin vankomysiinipitoisuuksiin ja jäljellä olevaan munuaisten toimintaan (ks. kohta 4.4). Kliinisen tilanteen mukaan voidaan harkita seuraavan annoksen jättämistä väliin, kun tuloksia vankomysiinitasoista odotetaan.

Alkukyllästysannosta (25–30 mg/kg) ei tule pienentää kriittisesti sairailta potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

### *Pediatriiset potilaat*

Annoksen muuttaminen 1 vuoden ikäisillä ja sitä vanhemmilla pediatriisilla potilailla voi perustua arvioituun glomerulussuodosnopeuteen (eGFR), joka on laskettu tarkistetulla Schwartzin kaavalla:

$\text{eGFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = (\text{pituus cm} \times 0,413) / \text{seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl)}$

$\text{eGFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = (\text{pituus cm} \times 36,2) / \text{seerumin kreatiniinipitoisuus (}\mu\text{mol/l)}$

Vastasyntyneiden ja alle 1-vuotiaiden lasten tapauksessa on konsultoitava asiantuntijaa, sillä tarkistettua Schwartzin kaavaa ei voida soveltaa heihin.

Suuntaa-antavat annossuositukset pediatriisille potilaille on esitetty alla olevassa taulukossa, joka noudattaa samoja periaatteita kuin aikuisilla potilailla.

<b>GFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Laskimonsisäinen annos</b>	<b>Antotiheys</b>
50–30	15 mg/kg	12 tunnin välein
29–10	15 mg/kg	24 tunnin välein
<10	10–15 mg/kg	Uusi annos arvojen perusteella*
Jaksottainen hemodialyysi		
Peritoneaalidialyysi		
Jatkuva munuaiskorvaushoito	15 mg/kg	Uusi annos arvojen perusteella*

\*Myöhempien annosten sopiva ajoitus ja määrä riippuvat suurelta osin munuaiskorvaushoidon tyypistä, ja niiden on perustuttava ennen lääkkeenantoa mitattuihin seerumin vankomysiinipitoisuuksiin ja jäljellä olevaan munuaisten toimintaan. Kliinisen tilanteen mukaan voidaan harkita seuraavan annoksen jättämistä väliin, kun tuloksia vankomysiinitasoista odotetaan.

#### *Maksan vajaatoiminta:*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

#### *Raskaus*

Terapeuttisten seerumin lääkeainepitoisuuksien saavuttaminen raskaana olevilla naisilla voi vaatia merkittävästi suurempia annoksia (ks. kohta 4.6).

#### *Ylipainoiset potilaat*

Ylipainoisten potilaiden aloitusannos mukautetaan yksilöllisesti kokonaispainon mukaan, kuten normaalipainoisillakin potilailla.

*[Seuraavaa sanamuotoa käytetään niiden parenteraalisten muotojen kohdalla, jotka on hyväksytty intraperitoneaaliseen antoon:]*

### **Intraperitoneaalinen anto**

Peritoneaalidialyysiin liittyvä peritoniitti

#### Aikuiset

Jaksottainen hoito: suositeltu annos on 15–30 mg/kg pisimmällä sisälläoloajalla, 5–7 päivän välein.

Jatkuva infuusio: 30 mg/kg:n kyllästysannos, jota seuraa ylläpitoannos 1,5 mg/kg/pussi kaikissa vaihtoissa.

## Pediatriset potilaat

Jaksottainen hoito: alkuannos 30 mg/kg pisimmällä sisälläoloajalla, jonka jälkeen 15 mg/kg 3–5 päivän välein pisimmän sisälläoloajan aikana (toisen annoksen on oltava aikaperusteinen veriarvosta, joka on otettu 2–4 päivää aloitusannoksen jälkeen, ks. kohta 4.4).

Jatkuva infuusio: kyllästysannos 1 000 mg/l yhtä dialyysaattilitraa kohti, jonka jälkeen 25 mg/l (3–6 tuntia kyllästysannoksen jälkeen) kaikissa vaihdoissa.

Lisäannoksia saatetaan tarvita potilailla, jotka saavat automaattista peritoneaalista dialyysihoitoa (APD), koska nopeat muutokset APD:ssä saattavat johtaa siihen, ettei terapeuttisia hoitotasoja ehditä saavuttaa, kun vankomysiiniä annetaan jaksottaisesti intraperitoneaalisesti.

*[Seuraavaa tekstiä tulisi käyttää tässä kohdassa niiden parenteraalisten muotojen kohdalla, jotka on hyväksytty oraaliseen käyttöön]*

## **Anto suun kautta**

*12-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat*

*Clostridium difficile* -infektion (CDI) hoito:

Suosittelut 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.

*Vastasyntyneet ja alle 12-vuotiaat lapset*

Suosittelut vankomysiiniannos on 10 mg/kg suun kautta 6 tunnin välein 10 päivän ajan. Enimmäisvuorokausiannos ei saa olla yli 2 g.

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.

[Seuraavaa tekstiä tulisi käyttää kohdassa 4.2 kaikkien niiden vankomysiinivalmisteiden kohdalla, jotka ovat kuiva-aineita välikonsentraattia varten]

## Seerumin vankomysiinipitoisuuksien seuranta

Terapeuttisen lääkeseurannan (TDM) toistumistiheys on yksilöitävä kliinisen tilanteen ja hoitovasteen mukaan, vaihdellen päivittäisestä näytteenotosta, jota voidaan tarvita joidenkin hemodynaamisesti epävakaiden potilaiden kohdalla, vähintään kerran viikossa tapahtuvaan näytteenottoon vakailta potilailla, joilla on saavutettu hoitovaste. Potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, seerumin vankomysiinipitoisuus on tarkistettava toisena hoitopäivänä välittömästi ennen seuraavaa annosta.

Potilailla, jotka saavat jaksottaista hemodialyysihoitoa, vankomysiinipitoisuudet tulisi yleensä tarkistaa ennen hemodialyysin aloittamista.

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

Veren pienimpien terapeuttisten vankomysiinipitoisuuksien (minimipitoisuuksien) tulisi normaalisti olla 10–20 mg/l infektiokohdasta ja patogeenin herkkyudesta riippuen. Kliiniset laboratoriot suosittelevat yleensä minimipitoisuuksia 15–20 mg/l, jotta ne kattavat herkiksi luokitellut patogeenit, joiden MIC on  $\geq 1$  mg/l (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Malliin perustuvat menetelmät saattavat olla hyödyllisiä, kun ennustetaan yksilöllisiä annosvaatimuksia, joilla saavutetaan riittävä AUC-arvo. Malliin perustuvaa lähestymistapaa voidaan käyttää sekä yksilöllisen aloitusannoksen laskemiseen että annosmuutoksiin, jotka perustuvat TDM-tuloksiin (ks. kohta 5.1).

### Antotapa

#### Laskimonsisäinen anto

Laskimonsisäistä vankomysiiniä annetaan yleensä jaksottaisena infuusiona, ja tässä kohdassa esitetyt annossuosituksot laskimonsisäiseen antoon vastaavat tämän tyyppistä lääkkeenantoa.

Vankomysiiniä saa antaa vain hitaana, vähintään tunnin kestäväenä laskimoinfuusiona tai enimmäisnopeudella 10 mg/min (kumpi tahansa kestää pidempään), jota on laimennettu riittävästi (vähintään 100 ml/500 mg tai vähintään 200 ml/1 000 mg) (ks. kohta 4.4).

Potilaille, joiden nesteensaantia on rajoitettava, voidaan myös antaa liuosta, joka on laimennettu suhteessa 500 mg/50 ml tai 1 000 mg/100 ml, mutta suuremmat pitoisuudet saattavat suurentaa infuusion liittyvien haittavaikutusten riskiä.

Katso tiedot liuoksen valmistamisesta kohdasta 6.6.

Jatkuvaa vankomysiini-infuusiota voidaan harkita esim. potilaille, joiden kohdalla vankomysiinin puhdistuma on epävakaata.

*[Seuraavaa sanamuotoa käytetään niiden parenteraalisten muotojen kohdalla, jotka on hyväksytty intraperitoneaaliseen antoon:]*

#### Intraperitoneaalinen anto

Intraperitoneaaliset antibiootit lisätään dialyssaattiin steriilillä tekniikalla.

*[Seuraavaa tekstiä tulisi käyttää tässä kohdassa niiden parenteraalisten muotojen kohdalla, jotka on hyväksytty oraaliseen antoon]*

#### Anto suun kautta

*[Tässä osiossa on oltava ohjeet oraaliliuoksen valmisteluun ja antoon. Asianmukaiset tiedot on annettava myös kohdassa Antotapa ja kohdassa 6.6.]*

### **4.3 Vasta-aiheet**

*[Tämä kohta tulisi muotoilla seuraavasti:]*

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4).

Vankomysiiniä ei tule antaa lihakseen antopaikan nekroosiriskin vuoksi.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[Tämä kohta tulisi muotoilla seuraavasti:]

##### Yliherkkyysoireet

Vakavat ja joskus kuolemaan johtavat yliherkkyysoireet ovat mahdollisia (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Jos potilaalle kehittyy yliherkkyysoire, vankomysiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja asianmukaisiin hätätoimenpiteisiin on ryhdyttävä.

Veren valkosoluarvoja on seurattava säännöllisesti potilailla, jotka saavat vankomysiiniä pitkäaikaisesti tai yhdessä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa neutropeniaa tai agranulosytoosia. Kaikkien vankomysiiniä saavien potilaiden veriarvot, virtsa sekä maksan ja munuaisten toiminta on tutkittava säännöllisesti.

Vankomysiiniä on käytettävä varoen potilailla, jotka ovat saaneet allergisia reaktioita teikoplaniinista, sillä ristiylherkkyyttä ja myös kuolemaan johtavaa anafylaktista sokkia voi esiintyä.

##### Aktibakteerisen aktiivisuuden kirjo

Vankomysiinin antibakteerinen aktiivisuus rajoittuu grampositiivisiin organismeihin. Se ei sovi ainoaksi lääkkeeksi tiettytyyppisten infektioiden hoitoon, paitsi jos patogeeni on jo dokumentoitu ja sen tiedetään olevan herkkä vankomysiinille, tai jos on hyvin todennäköistä, että patogeeni(t) soveltuu/soveltuvat hoidettavaksi vankomysiinillä.

Vankomysiinin järkevässä käytössä tulee ottaa huomioon antibakteerisen aktiivisuuden kirjo, turvallisuusprofiili ja tavanomaisen antibakteerisen hoidon sopivuus yksittäiselle potilaalle.

##### Ototoksisuus

Ototoksisuutta, joka voi olla väliaikaista tai pysyvää (ks. kohta 4.8), on raportoitu potilailla, joilla on esiintynyt aikaisempaa kuuroutta ja jotka ovat saaneet liian suuria laskimonsisäisiä annoksia tai jotka ovat saaneet samanaikaisesti hoitoa toisella ototoksisella vaikuttavalla aineella kuten jollakin aminoglykosidilla. Vankomysiinin käyttöä on vältettävä myös potilailla, joilla on aikaisemmin ollut kuulon heikkenemistä. Kuuroutta saattaa edeltää tinnitus. Muista antibiooteista saadut kokemukset viittaavat siihen, että kuurous saattaa edetä hoidon lopettamisesta huolimatta. Ototoksisuuden riskin pienentämiseksi suositellaan veriarvojen säännöllistä seurantaa ja kuulon säännöllistä testaamista.

Iäkkäät potilaat ovat erityisen herkkiä kuulovaurioille. Iäkkäiden potilaiden vestibulaarista ja auditorista toimintaa on tarkkailtava hoidon aikana ja sen jälkeen. Muiden ototoksisten aineiden samanaikaista tai hoidon jälkeistä käyttöä on vältettävä.

##### Infuusioon liittyvät reaktiot

Nopeisiin bolusannoksiin (ts. useiden minuuttien aikana) saattaa liittyä liiallista verenpaineen laskua (mukaan lukien sokki ja harvoin sydänpysähdys), histamiininkaltaisia vasteita ja makulopapulaarista tai punoittavaa ihottumaa ("punaisen miehen oireyhtymä" tai "punaisen niskan oireyhtymä"). Vankomysiini on infusoitava hitaasti laimennettuna liuoksena (2,5–5,0 mg/ml) alle 10 mg/min nopeudella ja vähintään 60 minuutin ajanjaksolla, jotta nopeaan infuusioon liittyvät reaktiot vältetään. Nämä reaktiot häviävät yleensä nopeasti, kun infuusio keskeytetään.

Infuusioon liittyvien reaktioiden (hypotensio, punastuminen, punoitus, nokkosihottuma ja kutina) yleisyys kasvaa, jos samanaikaisesti annetaan anestesia-aineita (ks. kohta 4.5). Riskiä voidaan pienentää antamalla vankomysiini vähintään 60 minuuttia kestävässä infuusiona ennen anestesian aloittamista.

### Vakavat rakkulaiset reaktiot

Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) on raportoitu vankomysiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos SJS:n oireita (esim. etenevää ihottumaa, johon liittyy usein rakkuloita tai limakalvomuutoksia) esiintyy, vankomysiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja ihotautien erikoislääkärin on arvioitava potilaan tila.

### Antopaikkaan liittyvät reaktiot

Monilla potilailla, jotka saavat vankomysiiniä laskimonsisäisesti, voi esiintyä kipua ja laskimontukkotulehdusta, jotka ovat toisinaan vaikeita. Laskimontukkotulehduksen yleisyys ja vaikeusaste voidaan minimoida antamalla lääkevalmiste hitaasti laimennettuna liuoksena (ks. kohta 4.2) ja vaihtamalla infuusiopaikkaa säännöllisesti.

Vankomysiinin tehoa ja turvallisuutta ei ole selvitetty intratekaalisten, intralumbaaristen ja intravertikulaaristen antoreittien osalta.

*[Seuraavaa sanamuotoa käytetään niiden parenteraalisten muotojen kohdalla, jotka on hyväksytty intraperitoneaaliseen antoon:]*

Vankomysiinin anto intraperitoneaalisenä injektiona jatkuvan ambulatoorisen peritoneaaldialyysin aikana on yhdistetty kemiallisen peritoniitin oireyhtymään.

### Nefrotoksisuus

Vankomysiiniä on käytettävä varoen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien anuria, sillä mahdollisuus toksisten vaikutusten kehittymiseen on paljon suurempi, jos pitoisuudet veressä ovat pitkään korkeita. Toksisuuden riski kasvaa, jos veren lääkeainepitoisuudet ovat korkeita tai jos hoito jatkuu pitkään.

Veren vankomysiinipitoisuuksien säännöllinen seuranta on tarpeen suurilla annoksilla käytettäessä ja pitkäaikaisessa käytössä, erityisesti potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö tai heikentynyt kuulo ja jotka saavat samanaikaisesti nefrotoksisia tai ototoksisia aineita (ks. kohta 4.2).

### Pediatriset potilaat

Tämänhetkiset laskimonsisäiset annossuositukset pediatrialle potilaille, erityisesti alle 12-vuotiaille lapsille, saattavat johtaa merkittävällä määrällä lapsia alle terapeuttisen tason jääviin vankomysiinipitoisuuksiin. Vankomysiiniannoksen suurentamisen turvallisuutta ei ole kuitenkaan arvioitu riittävästi, ja annoksia, jotka ovat suurempia kuin 60 mg/kg/vrk, ei voida suositella yleisesti.

Vankomysiiniä tulisi käyttää erityisen varovaisesti keskosten ja imeväisikäisten hoitoon, sillä heidän munuaisensa eivät ole vielä kehittyneet, ja seerumin vankomysiinipitoisuudet saattavat suurentua. Näiden lasten veren vankomysiinipitoisuuksia on sen vuoksi seurattava huolellisesti. Vankomysiinin ja anestesia-aineiden samanaikainen anto on yhdistetty eryteemaan ja histamiinin kaltaiseen punastumiseen lapsilla. Samanaikainen käyttö nefrotoksisten aineiden kuten aminoglykosidiantibioottien, NSAID-lääkkeiden (esim. ibuprofeeni avoimen valtimotiehyen sulkemiseen) tai amfoterisiini B:n kanssa on myös yhdistetty suurempaan nefrotoksisuuden riskiin (ks. kohta 4.5), ja siksi seerumin vankomysiinipitoisuuksia ja munuaisten toimintaa on tarpeen seurata useammin.



[Seuraavaa sanamuotoa käytetään niiden parenteraalisten muotojen kohdalla, jotka on hyväksytty intraperitoneaaliseen antoon:]

Peritoneaaliseen dialyysiin liittyvän peritoniitin (PDP) intraperitoneaaliseen hoitoon lapsilla, joilla on munuaisten jäännöstoimintaa, voidaan antaa jaksottaista hoitoa vain jos seerumin vankomysiinipitoisuuksia voidaan seurata oikea-aikaisesti.

#### Käyttö läkkäille potilaille

län myötä tapahtuva glomerulaarisen suodatuksen luonnollinen väheneminen saattaa johtaa seerumin vankomysiinipitoisuuksien suurenemiseen, jos annosta ei muuteta (ks. kohta 4.2).

#### Yhteisvaikutukset anestesia-aineiden kanssa

Vankomysiini saattaa voimistaa anestesia-aineiden aiheuttamaa sydänlihasklamppia. Anestesian aikana annosten on oltava hyvin laimennettuja, ja ne on annettava hitaasti. Sydäntä on tarkkailtava huolellisesti. Ennen asennon muuttamista on odotettava, että infusio on annettu, jotta asennon säätäminen on mahdollista (ks. kohta 4.5).

#### Pseudomembranoottinen enterokoliitti

Vaikean, sitkeän ripulin tapauksessa mahdollisesti hengenvaarallisen pseudomembranoottisen enterokoliitin mahdollisuus on otettava huomioon (ks. kohta 4.8). Ripulilääkkeitä ei saa antaa.

#### Superinfektio

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

[Seuraavaa sanamuotoa käytetään niiden parenteraalisten muotojen kohdalla, jotka on hyväksytty oraaliseen käyttöön:]

#### Anto suun kautta

Vankomysiinin laskimonsisäinen anto ei ole tehokasta *Clostridium difficile* -infektion hoidossa. Vankomysiiniä on annettava suun kautta tähän käyttöaiheeseen.

*Clostridium difficile* -kolonisaation tai toksiinin testaamista ei suositella alle 1-vuotiaille lapsille oireettoman kolonisaation yleisyyden vuoksi, ellei vaikeaa ripulia esiinny pikkulapsilla, joilla on staasin riskitekijöitä, kuten Hirschsprungin tauti, operoitu peräaukon umpeuma tai muita vaikeita motiliteetin häiriöitä. Vaihtoehtoisia etiologioita on aina etsittävä ja *Clostridium difficile* -enterokoliitti on vahvistettava.

#### **Systemisen 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**

Suun kautta otettavan vankomysiinin käyttö lisää vankomysiinille resistenttien enterokokkikasvustojen mahdollisuutta maha-suolikanavassa. Siksi suun kautta otettavaa vankomysiiniä on käytettävä varoen.

## **4.8. Haittavaikutukset**

*[Tämä kohta tulisi muotoilla seuraavasti:]*

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset, jotka liittyvät liian nopeasti annettuun laskimonsisäiseen vankomysiini-infuusion, ovat laskimotulehdus, pseudoallergiset reaktiot ja ylävartalon punehtuminen ("punaisen niskan oireyhtymä").

*[Seuraavaa sanamuotoa käytetään niiden parenteraalisten muotojen kohdalla, jotka on hyväksytty oraaliseen käyttöön:]*

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.

### 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 ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ); 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, trombositopenia, pansytopenia.
<b>Immuunijärjestelmä:</b>	
Harvinainen	Yliherkkyysoireet, anafylaktiset reaktiot
<b>Kuulo ja tasapainoelin:</b>	
Melko harvinainen	Ohimenevä tai pysyvä kuulonmenetys
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 kudokset:</b>	
Yleinen	Ylävartalon punohtuminen ("punaisen miehen oireyhtymä"), eksanteema ja limakalvotulehdus, kutina, nokkosihottuma
Hyvin harvinainen	Eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä, lineaarinen IgA-tauti/rakkulainen dermatoosi
Tuntematon	Eosinofilia ja systeemiset oireet (DRESS-oireyhtymä), AGEP (akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi)
<b>Munaiset ja virtsatie:</b>	
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta, joka ilmenee ensisijaisesti suurentuneena seerumin kreatiini- 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.

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. Vankomysiiniä on infusoitava hitaasti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). 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 ihotautilien erikoislääkärin on arvioitava potilaan tila.

#### Pediatriiset potilaat

Turvallisuusprofiili on yleisesti johdonmukainen lapsilla ja aikuisilla potilailla. Nefrotoksisuutta on kuvattu lapsilla, yleensä muiden nefrotoksisten aineiden kuten aminoglykosidien käytön yhteydessä.

#### 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 [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **5.1 Farmakodynamiikka**

*[Tämä kohta tulisi muotoilla seuraavasti:]*

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Vankomysiinillä on pitoisuudesta riippumaton vaikutus aika-pitoisuuskäyrän alle jäävään pinta-alaan (AUC), joka ensimmäisenä tehoa ennustavana parametrina jaetaan pienimmällä kohdeorganismien kasvua estävällä pitoisuudella (MIC). In vitro -tutkimusten, eläintutkimusten ja rajallisten ihmisistä saatujen tietojen perusteella AUC/MIC-suhde 400 on määritetty PK/PD-tavoitteeksi, jolla

vankomysiinin kliininen teho saavutetaan. Tämän tavoitteen saavuttamiseksi MIC-arvojen ollessa >1,0 mg/l vaaditaan annostusta ylärajalla ja suuria alimpia seerumipitoisuuksia (15–20 mg/l) (ks. kohta 4.2).

#### 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” herkkyyden, 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.

#### Synergismi

Vankomysiinillä ja aminoglykosidiantibiooteilla on yhdessä synergistinen vaikutus monia *Staphylococcus aureus* -kantoja, ei-enterokokkista streptokokki D -ryhmää, enterokokkeja ja *Viridans*-ryhmän streptokokkeja vastaan. Vankomysiinin ja kefalosporiinin yhdistelmällä on synergistinen vaikutus joitakin oksasilliinille resistenttejä *Staphylococcus epidermidis* -kantoja vastaan, ja vankomysiinin ja rifampisiinin yhdistelmällä on synergistinen vaikutus *Staphylococcus epidermidis* -bakteeria vastaan ja osittain synergistinen vaikutus joitakin *Staphylococcus aureus* -kantoja vastaan. Koska vankomysiinin ja kefalosporiinin yhdistelmällä saattaa myös olla antagonistinen vaikutus joitakin *Staphylococcus epidermidis* -kantoja vastaan ja vankomysiinin ja rifampisiinin yhdistelmällä joitakin *Staphylococcus aureus* -kantoja vastaan, edeltävä synergismin testaus on hyödyllistä.

Bakteeriviljelynäytteet on otettava, jotta aiheuttajaorganismit voidaan eristää ja tunnistaa ja niiden herkkyys vankomysiinille määritellä.

#### Herkkyyismäärityksen raja-arvot

Vankomysiini on aktiivinen grampositiivisia bakteereja, kuten stafylokokkeja, enterokokkeja, pneumokokkeja ja clostridiaa vastaan. Gramnegatiiviset bakteerit ovat resistenttejä.

Hankitun resistenssin vallitsevuus saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti eri lajeilla, joten paikalliset tiedot resistenssitilanteesta ovat toivottavia, erityisesti vaikeita infektiota 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 (MIC) ovat seuraavat:

	Herkkä	Resistentti
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulaasinegatiiviset stafylokokit <sup>1</sup>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Streptokokkiryhvät A, B, C ja G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Grampositiiviset anaerobiset bakteerit	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

<sup>1</sup>S. aureus -bakteerit vankomysiiniin MIC-arvoilla 2 mg/l ovat villityypin jakauman rajalla ja kliininen vaste saattaa olla heikentynyt.

<b><u>Yleisesti herkät lajit</u></b>
<b>Grampositiiviset</b> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Metisilliinille resistentti <i>Staphylococcus aureus</i> Koagulaasinegatiiviset stafylokokit <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
<b>Anaerobiset lajit</b> <i>Clostridium</i> spp. paitsi <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<b><u>Lajit, joiden kohdalla hankittu resistenssi voi olla ongelma</u></b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<b><u>Luonnostaan resistentit</u></b>
<b>Kaikki gramnegatiiviset bakteerit</b>
<b>Grampositiiviset aerobiset bakteerit</b> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , <i>Heterofermentatiivinen Lactobacillus</i> , <i>Leuconostoc</i> spp <i>Pediococcus</i> spp.
<b>Anaerobiset lajit</b> <i>Clostridium innocuum</i>
Vankomysiiniresistenssin yleisyys vaihtelee eri sairaaloissa, joten tietoja paikallisesta resistenssitilanteesta tulisi pyytää paikalliselta mikrobiologiselta laboratoriolta.

## 5.2 Farmakokinetiikka

[Tämä kohta tulisi muotoilla seuraavasti:]

### Imeytyminen

Vankomysiiniä annetaan laskimonsisäisesti systeemisten infektioiden hoitoon.

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, useiden 1 g vankomysiiniannosten (15 mg/kg) antaminen 60 minuuttia kestäväenä laskimonsisäisenä infusiona tuottaa suunnilleen 50–60 mg/l:n,

20–25 mg/l:n ja 5–10 mg/l:n keskimääräiset plasmapitoisuudet välittömästi, 2 tuntia ja 11 tuntia infuusion päättymisen jälkeen. Useiden annosten jälkeen saavutetut plasmapitoisuudet ovat samaa luokkaa kuin kerta-annoksen jälkeen.

*[Seuraavaa sanamuotoa käytetään niiden parenteraalisten muotojen kohdalla, jotka on hyväksytty intraperitoneaaliseen antoon:]*

Jos vankomysiiniä annetaan peritoneaalidialyysin aikana intraperitoneaalisesti, noin 30–65 % päätyy systeemiseen kiertoon ensimmäisten 6 tunnin aikana. Intraperitoneaalisen 30 mg/kg annoksen jälkeen saavutetaan noin 10 mg/l:n pitoisuus seerumissa.

*[Seuraavaa sanamuotoa käytetään niiden parenteraalisten muotojen kohdalla, jotka on hyväksytty oraaliseen käyttöön:]*

Suun kautta annettu vankomysiini ei yleensä imeydy vereen. Imeytymistä voi kuitenkin tapahtua oraalisen annon jälkeen potilailla, joilla on (pseudomembranoottinen) koliitti. Tämä saattaa johtaa vankomysiinin kertymiseen potilailla, joilla on samanaikainen munuaisten vajaatoiminta.

#### Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 60 l/1,73 m<sup>2</sup> kehon pinta-alaa. Seerumin vankomysiinipitoisuuksilla 10–100 mg/l lääkkeen sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 30–55 % ultrafiltraatiolla mitattuna.

Vankomysiini läpäisee nopeasti istukan ja jakautuu napavereen. Ei-tulehtuneissa aivokalvoissa vankomysiini läpäisee veri-aivoesteen vain vähäisessä määrin.

#### Biotransformaatio

Lääkkeen metabolia on hyvin vähäistä. Parenteraalisen annon jälkeen se poistuu lähes täydellisesti mikrobiologisesti aktiivisena aineena (n. 75–90 % 24 tunnin sisällä) munuaisteitse glomerulaarisen suodattumisen kautta.

#### Eliminaatio

Vankomysiinin eliminaation puoliintumisaika on 4–6 tuntia potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, ja 2,2–3 tuntia lapsilla. Plasmapuhdistuma on noin 0,058 l/kg/h ja munuaispoistuma noin 0,048 l/kg/h. Ensimmäisten 24 tunnin aikana noin 80 % annetusta vankomysiiniannoksesta erittyy virtsaan glomerulaarisen suodattumisen kautta. Munuaisten toimintahäiriö viivyyttää vankomysiinin poistumista. Potilailla, joilla ei ole munuaisia, keskimääräinen puoliintumisaika on 7,5 päivää. Tällaisissa tapauksissa plasmapitoisuuksien tarkkailu on tarpeen hoidon aikana vankomysiinin ototoksisuuden vuoksi.

Sapen kautta erittyvä määrä on merkityksettömän pieni (alle 5 % annoksesta).

Vaikka vankomysiini ei eliminoidu tehokkaasti hemodialyysissä tai peritoneaalidialyysissä, vankomysiinin puhdistumassa on raportoitu kasvua hemoperfuusion ja hemofiltraation yhteydessä.

*[Seuraavaa sanamuotoa käytetään niiden parenteraalisten muotojen kohdalla, jotka on hyväksytty oraaliseen käyttöön:]*

Suun kautta annon jälkeen vain murto-osa annetusta annoksesta erittyy virtsaan. Sitä vastoin ulosteessa on havaittu korkeita vankomysiinipitoisuuksia (>3 100 mg/kg annoksilla 2 g/vrk).

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Vankomysiinin pitoisuudet suurenevat yleensä suhteessa suureneviin annoksiin. Useilla annoksilla saavutettavat plasmapitoisuudet ovat samaa luokkaa kuin kerta-annoksen jälkeen.

### Ominaisuudet erityisryhmissä

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Vankomysiini poistuu elimistöstä ensisijaisesti glomerulaarisen suodattumisen kautta. Potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt, vankomysiinin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika pitkittyy ja kokonaispuhdistuma pienenee. Siksi optimaalinen annos on laskettava yhdenmukaisesti kohdassa 4.2 annettujen annossuositusten kanssa. Annostus ja antotapa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Vankomysiinin farmakokinetiikka ei muutu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

#### *Raskaana olevat naiset:*

Terapeuttisten seerumin lääkeainepitoisuuksien saavuttaminen raskaana olevilla naisilla voi vaatia merkittävästi suurempia annoksia (ks. kohta 4.6).

#### *Ylipainoiset potilaat*

Vankomysiinin jakautuminen saattaa muuttua ylipainoisilla potilailla jakautumistilavuuden ja munuaispuhdistuman kasvun ja mahdollisten plasmaproteiineihin sitoutumisen muutosten myötä. Näissä alaryhmissä terveiden aikuisten miesten seerumin vankomysiinipitoisuudet olivat odotettua korkeampia (ks. kohta 4.2).

### Pediatriset potilaat

Vankomysiinin farmakokinetiikassa on todettu laajaa yksilönsisäistä vaihtelua keskosilla ja täysiaikaisilla vastasyntyneillä. Vastasyntyneillä vankomysiinin jakautumistilavuus laskimonsisäisen annon jälkeen vaihtelee välillä 0,38–0,97 l/kg, samoin kuin aikuisten arvot, ja puhdistuma vaihtelee välillä 0,63–1,4 ml/kg/min. Puoliintumisaika vaihtelee välillä 3,5–10 tuntia ja on pidempi kuin aikuisilla, mikä heijastaa tavanomaisia pienempiä puhdistuma-arvoja vastasyntyneillä.

Pienillä ja vanhemmilla lapsilla jakautumistilavuus vaihtelee välillä 0,26–1,05 l/kg, ja puhdistuma vaihtelee välillä 0,33–1,87 ml/kg/min.



#### **PAKKAUSSELOSTE**

***Huomautus: Olemassa olevaa pakkausselostetta muutetaan (tekstin lisäys, korvaus tai poisto tarpeen mukaan) vastaamaan alla olevaa sanamuotoa.***

[Kaikki 125 mg:n vankomysiinikapselit]

<{(Kauppanimi) vankomysiini 125 mg, kapseli}>

[Kaikki 250 mg:n vankomysiinikapselit]

<{(Kauppanimi) vankomysiini 250 mg, kapseli}>

[täytetään kansallisesti]

## 1. Mitä vankomysiini on ja mihin sitä käytetään

Vankomysiini on antibiootti, joka kuuluu glykopeptideiksi kutsuttuun antibioottien ryhmään. Vankomysiini tappaa tiettyjä infektioita aiheuttavia bakteereja.

Vankomysiiniä käytetään aikuisille ja yli 12-vuotiaalle nuorille ohut- ja paksusuolen limakalvon infektioiden ja niiden aiheuttamien limakalvovaurioiden (pseudomembranoottinen koliitti) hoitoon, kun infektion aiheuttaja on *Clostridium difficile* -bakteeri.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [valmisteen nimi]-valmistetta

### Älä ota vankomysiiniä

Jos olet allerginen vankomysiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

### Varoitukset ja varotoimet

Jos sinulla on ruoansulatuskanavan tulehdushäiriö (sinulla saattaa olla riski saada haittavaikutuksia etenkin, jos sinulla on myös munuaisten toimintahäiriö).

Vankomysiinikapselit eivät sovi alle 12-vuotiaalle lapsille tai nuorille, jotka eivät pysty nielemään kapseleita. Tämän lääkkeen muut muodot saattavat sopia lapsille paremmin; kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

## 3. Miten [valmisteen nimi]-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### Aikuiset ja nuoret (vähintään 12-vuotiaat)

Suositteltu annos on 125 mg 6 tunnin välein. Joissakin tapauksissa lääkäri voi päättää suurentaa vuorokausiannosta enintään 500 mg:aan 6 tunnin välein. Enimmäisvuorokausiannos ei saa olla yli 2 g.

Jos sinulla on ollut aiempia tautijaksoja (limakalvoinfektioita), saatat tarvita eri annosta ja hoidon kesto.

### Antotapa

Suun kautta.

Kapselit niellään kokonaisina veden kera.

Hoidon tavanomainen kesto on 10 päivää, mutta se voi vaihdella potilaan yksilöllisen hoitovasteen mukaan.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

*[Tämä kohta tulisi muotoilla seuraavasti:]*

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Vankomysiini voi aiheuttaa allergisia reaktioita. Vakavat allergiset reaktiot (anafylaktinen sokki) ovat kuitenkin harvinaisia. Kerro lääkärille välittömästi, jos hengityksesi alkaa yhtäkkiä vinkua tai sinulla on hengitysvaikeuksia, ylävartalon punoitusta, ihottumaa tai kutinaa.**

Vankomysiini ei imeydy merkittävässä määrin maha-suolikanavasta. Siksi kapselien ottamista seuraavat haittavaikutukset ovat epätodennäköisiä.

Jos sinulla kuitenkin on suoliston tulehdushäiriö ja etenkin, jos sinulla on myös munuaisten toimintahäiriö, sinulla saattaa esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin silloin, kun vankomysiiniä annetaan infuusiona. Siksi infuusiona annetun vankomysiinin haittavaikutukset ja yleisyydet on otettu mukaan.

#### **Yleiset haittavaikutukset (esiintyy enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):**

- Verenpaineen lasku
- Hengenahdistus, äänekäs hengitys (kimeä ääni, joka aiheutuu estyneestä ilmankulusta ylähengitysteissä)
- Suun limakalvojen ihottuma ja tulehdus, kutina, kutiseva ihottuma, nokkosihottuma
- Munuaisongelmat, jotka havaitaan ensisijaisesti verikokeilla
- Ylävartalon ja kasvojen punoitus, laskimotulehdus

#### **Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy enintään yhdellä potilaalla sadasta):**

- Tilapäinen tai pysyvä kuulonmenetys

#### **Harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy enintään yhdellä potilaalla tuhannesta):**

- Veren valkosolujen, punasolujen ja verihiutaleiden (vastaavat veren hyytymisestä) määrän lasku  
Joidenkin veren valkosolujen määrän kasvu.
- Tasapaino-ongelmat, korvien soiminen, huimaus
- Verisuonitulehdus
- Pahoinvointi
- Munuaistulehdus ja munuaisten vajaatoiminta
- Kipu rinta- ja selkälihaksissa
- Kuume, vilunväristykset

#### **Erittäin harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta):**

- Äkillinen, vaikea allerginen ihoreaktio, joka aiheuttaa ihon hilseilyä, rakkuloita tai kuoriutumista. Tähän saattaa liittyä korkea kuume ja nivelkipuja
- Sydänpysähdys
- Suolitulehdus, joka aiheuttaa vatsakipua ja mahdollisesti veriripulia

**Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):**

- Oksentelu, ripuli
- Sekavuus, uneliaisuus, voimattomuus, turvotus, nesteen kertyminen, virtsan väheneminen
- Ihottuma, johon liittyy turvotusta tai kipua korvien takana, niskassa, nivusissa, leuan alla ja kainaloissa (turvonneet imusolmukkeet), poikkeavat tulokset verikokeissa ja maksan toimintakokeissa
- Ihottuma, johon liittyy rakkuloita ja kuumetta.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

**Muut tiedonlähteet**

**Neuvot/lääkätiedot**

Antibiootteja käytetään bakteeri-infektioiden hoitamiseen. Ne ovat tehottomia virusinfektioita vastaan.

Jos lääkäri on määrännyt sinulle antibiootteja, tarvitset niitä tämänhetkisen sairautesi hoitoon.

Antibiooteista huolimatta jotkin bakteerit voivat jäädä eloon tai kasvaa. Tätä ilmiötä kutsutaan resistenssiksi, jolloin joistakin antibioottihoidoista tulee tehottomia.

Antibioottien väärinkäyttö lisää resistenssiä. Voit jopa edesauttaa bakteerien resistentiksi tuloa ja viivyttaa parantumistasi tai heikentää antibioottien tehoa, jos et noudata seuraavia:

- annostus
- antoaikataulu
- hoidon kesto

Sen vuoksi ja lääkkeen tehon säilyttämiseksi:

- 1 - Käytä antibiootteja vain, kun niitä on määrätty sinulle.
- 2 - Noudata lääkärin määräystä tarkasti.
- 3 - Älä käytä antibiootteja ilman lääkärin määräystä edes silloin, kun kyseessä on samankaltainen sairaus.
- 4 - Älä koskaan anna antibioottiasi toiselle henkilölle, sillä ne eivät välttämättä sovi hänen sairauteensa.

5 - Palauta kaikki käyttämättömät lääkkeet hoidon jälkeen apteekkiin, jossa ne hävitetään asianmukaisesti.

*Kaikki vankomysiini 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmisteet]*

<{(Kauppanimi) vankomysiini 500 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos}>

*[Kaikki vankomysiini 1000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmisteet]*

<{(Kauppanimi) vankomysiini 1000 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos}>

*[täytetään kansallisesti]*

## **1. Mitä vankomysiini on ja mihin sitä käytetään**

Vankomysiini on antibiootti, joka kuuluu glykopeptideiksi kutsuttuun antibioottien ryhmään.

Vankomysiini tappaa tiettyjä infektioita aiheuttavia bakteereja.

Vankomysiinikuiva-aine valmistetaan <infuusionesteeksi> <tai> <oraaliliuokseksi>.

*[vankomysiinikuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, hyväksytty laskimonsisäiseen käyttöön]*

Vankomysiiniä käytetään kaikissa ikäryhmissä infuusiona seuraavien vakavien infektioiden hoitoon:

- Ihon ja ihonalaiskudosten infektiot
- Luu- ja nivelinfektiot
- Keuhkojen infektio, jota kutsutaan keuhkokuumeeksi
- Sydämen sisäkalvon infektio (endokardiitti) ja endokardiitin ehkäisy potilailla, jotka ovat vaarassa saada tällaisen infektion suuren kirurgisen toimenpiteen yhteydessä
- Keskushermoston infektio
- Veren infektio, joka liittyy edellä lueteltuihin infektioihin.

*[Parenteraaliset muodot, jotka on hyväksytty intraperitoneaaliseen käyttöön:]*

- Potilailla, jotka saavat peritoneaalidialyysihoitoa, vankomysiiniä käytetään aikuisten ja lasten peritoneaalidialyysiin liittyvien infektioiden hoitoon.

*[vankomysiinikuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, hyväksytty oraaliseen käyttöön]*

Vankomysiiniä voidaan antaa suun kautta aikuisille ja lapsille ohut- ja paksusuolen limakalvon infektion (pseudomembranoottinen koliitti) hoitoon, kun aiheuttajana on *Clostridium difficile* -bakteeri.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät vankomysiiniä

### Älä käytä vankomysiiniä

- Jos olet allerginen vankomysiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otata vankomysiiniä, jos:

- olet aikaisemmin saanut allergisen reaktion teikoplaniinista, sillä tämä voi tarkoittaa, että olet allerginen myös vankomysiinille.
- sinulla on kuulohäiriö, erityisesti jos olet läkäs (saatat tarvita kuulontutkimuksia hoidon aikana).
- sinulla on munuaisten toimintahäiriö (veresi ja munuaisesi on testattava hoidon aikana).
- saat vankomysiiniä infusiona *Clostridium difficile* -infektioon liittyvän ripulin hoitoon suun kautta annettavan lääkkeen sijasta.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa vankomysiinihoidon aikana, jos:

- saat vankomysiiniä pitkäaikaisesti (saatat tarvita veri-, maksa- ja munuiskokeita hoidon aikana).
- saat minkä tahansa ihoreaktion hoidon aikana.
- sinulla esiintyy vaikeaa tai pitkittynyttä ripulia vankomysiinin käytön aikana tai sen jälkeen. Ota tällöin välittömästi yhteys lääkäriin. Tämä saattaa olla merkki suolistotulehduksesta (pseudomembranoottisesta koliitista), joka saattaa kehittyä antibiootihoidon jälkeen.

### Lapset

Vankomysiiniä käytetään erityisen varovaisesti keskosilla ja imeväisikäisillä, sillä heidän munuaisensa eivät ole vielä kehittyneet ja vankomysiiniä saattaa kertyä vereen. Tämä ikäryhmä saattaa tarvita verikokeita, jotta vankomysiinin pitoisuuksia veressä voidaan seurata.

Vankomysiinin ja anestesia-aineiden samanaikaiseen antoon on liittynyt ihon punoitusta (eryteema) ja allergisia reaktioita lapsilla. Myös samanaikainen käyttö muiden lääkeaineiden, kuten aminoglykosidiantibioottien, steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet, esim. ibuprofeeni) tai amfoterisiini B:n (lääkeaine sieni-infektoiden hoitoon) kanssa voivat suurentaa munuaisvaurion riskiä, minkä vuoksi säännölliset veri- ja munuiskokeet saattavat olla tarpeen.

## 3. Miten [valmisteen nimi]-valmistetta käytetään

Sairaalan henkilökunta antaa sinulle vankomysiiniä sairaalassa. Lääkäri päättää, miten paljon tätä lääkevalmistetta sinun tulee saada päivittäin ja miten kauan hoito kestää.

### Annostus

Sinulle annettu annos päätetään seuraavien mukaan:

- ikäsi
- painosi

- sairastamasi infektio
- miten hyvin munuaisesi toimivat
- kuulosi
- muut mahdollisesti käyttämäsi lääkkeet.

### **Laskimonsisäinen anto**

#### **Aikuiset ja nuoret (vähintään 12-vuotiaat)**

Annostus lasketaan painosi mukaan. Tavallinen infuusioannos on 15–20 mg painokiloa kohti. Lääkettä annetaan yleensä 8–12 tunnin välein. Joissakin tapauksissa lääkäri voi päättää antaa jopa 30 mg:n aloitusannoksen painokiloa kohti. Enimmäisvuorokausiannos ei saa olla yli 2 g.

#### **Käyttö lapsilla**

##### *Yhden kuukauden – alle 12 vuoden ikäiset lapset*

Annostus lasketaan painosi mukaan. Tavallinen infuusioannos on 10–15 mg painokiloa kohti. Lääkettä annetaan yleensä 6 tunnin välein.

##### *Keskokset ja täysiaikaiset vastasyntyneet (0–27 päivää)*

Annostus lasketaan postmenstruaalisen iän perusteella (aika, joka on kulunut viimeisimmän kuukautiskierron ensimmäisestä päivästä syntymään (sikiöikä) sekä aika, joka on kulunut syntymän jälkeen (syntymänjälkeinen ikä)).

lääkkäät henkilöt, raskaana olevat naiset ja potilaat, joilla on munuaisten toimintahäiriö, mukaan lukien dialyysihoitoa saavat potilaat, saattavat tarvita eri annoksen.

*[Parenteraaliset muodot, jotka on hyväksytty intraperitoneaaliseen käyttöön:]*

### **Intraperitoneaalinen anto**

#### **Aikuiset ja lapset**

Kun hoidetaan peritoneaalidialyysiin liittyviä infektioita, lääkäri päättää tarkalleen, miten paljon vankomysiiniä tarvitset.

*[Parenteraaliset muodot, jotka on hyväksytty oraaliseen käyttöön:]*

### **Anto suun kautta**

#### **Aikuiset ja nuoret (12–18-vuotiaat)**

Suositteltu annos on 125 mg 6 tunnin välein. Joissakin tapauksissa lääkäri voi päättää suurentaa vuorokausiannosta enintään 500 mg:aan 6 tunnin välein. Enimmäisvuorokausiannos ei saa olla yli 2 g.

Jos sinulla on ollut aiempia tautijaksoja (limakalvoinfektioita), saatat tarvita eri annosta ja hoidon kesto.

#### **Käyttö lapsilla**

##### *Vastasyntyneet ja alle 12-vuotiaat lapset*

Suositteltu annos on 10 mg painokiloa kohti. Lääkettä annetaan yleensä 6 tunnin välein. Enimmäisvuorokausiannos ei saa olla yli 2 g.



## **Antotapa**

Laskimonsisäinen infuusio tarkoittaa, että lääkeaine virtaa infuusiopullosta tai -pussista letkun läpi verisuoneesi ja sitä kautta kehoosi. Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa aina vankomysiiniin vereen, ei lihakseen.

Vankomysiiniä annetaan laskimoon vähintään 60 minuutin ajan.

*[Parenteraaliset muodot, jotka on hyväksytty intraperitoneaaliseen käyttöön:]*

Jos vankomysiiniä annetaan peritoneaalidialyysiin liittyvien infektioiden hoitoon, sitä lisätään dialyysaattiliuokseen pitkän aikavälin vaihdossa.

*[Parenteraaliset muodot, jotka on hyväksytty oraaliseen käyttöön:]*

Jos vankomysiiniä annetaan maha-suolikanavan häiriöiden (ns. pseudomembranoottisen koliitin) hoitoon, lääkeaine on annettava oraaliuoksena (otat lääkettä suun kautta).

### *Hoidon kesto*

Hoidon kesto riippuu sairastamastasi infektiosta ja saattaa kestää useita viikkoja.

Hoidon kesto saattaa vaihdella riippuen potilaan yksilöllisestä hoitovasteesta.

Hoidon aikana sinulta saatetaan ottaa verikokeita ja virtsanäytteitä ja tehdä kuulontutkimuksia mahdollisten haittavaikutusten havaitsemiseksi.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

*[Tämä kohta tulisi muotoilla seuraavasti:]*

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Vankomysiini voi aiheuttaa allergisia reaktioita. Vakavat allergiset reaktiot (anafylaktinen shokki) ovat kuitenkin harvinaisia. Kerro lääkärille välittömästi, jos hengityksesi alkaa yhtäkkiä vinkua tai sinulla on hengitysvaikeuksia, ylävartalon punoitusta, ihottumaa tai kutinaa.**

*[Parenteraaliset muodot, jotka on hyväksytty oraaliseen käyttöön:]*

Vankomysiini ei imeydy merkittävässä määrin maha-suolikanavasta. Jos sinulla kuitenkin on suoliston tulehdushäiriö ja etenkin, jos sinulla on myös munuaisten toimintahäiriö, sinulla saattaa esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin silloin, kun vankomysiiniä annetaan infuusiona.

### **Yleiset haittavaikutukset (esiintyy enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):**

- Verenpaineen lasku
- Hengenahdistus, äänekäs hengitys (kimeä ääni, joka aiheutuu estyneestä ilmankulusta ylähengitysteissä)
- Suun limakalvojen ihottuma ja tulehdus, kutina, kutiseva ihottuma, nokkosihottuma

- Munuaisongelmat, jotka havaitaan ensisijaisesti verikokeilla
- Ylävartalon ja kasvojen punoitus, laskimotulehdus

**Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy enintään yhdellä potilaalla sadasta):**

- Tilapäinen tai pysyvä kuulonmenetys

**Harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy enintään yhdellä potilaalla tuhannesta):**

- Veren valkosolujen, punasolujen ja verihiutaleiden (vastaavat veren hyytymisestä) määrän lasku  
Joidenkin veren valkosolujen määrän kasvu.
- Tasapaino-ongelmat, korvien soiminen, huimaus
- Verisuonitulehdus
- Pahoinvointi
- Munuaistulehdus ja munuaisten vajaatoiminta
- Kipu rinta- ja selkälihaksissa
- Kuume, vilunväristykset

**Erittäin harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta):**

- Äkillinen, vaikea allerginen ihoreaktio, joka aiheuttaa ihon hilseilyä, rakkuloita tai kuoriutumista.  
Tähän saattaa liittyä korkea kuume ja nivelkipuja
- Sydänpysähdys
- Suolitulehdus, joka aiheuttaa vatsakipua ja mahdollisesti veriripulia

**Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):**

- Oksentelu, ripuli
- Sekavuus, uneliaisuus, voimattomuus, turvotus, nesteen kertyminen, virtsan väheneminen
- Ihottuma, johon liittyy turvotusta tai kipua korvien takana, niskassa, nivusissa, leuan alla ja kainaloissa (turvonneet imusolmukkeet), poikkeavat tulokset verikokeissa ja maksan toimintakokeissa
- Ihottuma, johon liittyy rakkuloita ja kuumetta.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, sairaalan apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

**Muut tiedonlähteet**

**Neuvot/lääketiedot**

Antibiootteja käytetään bakteeri-infektioiden hoitamiseen. Ne ovat tehottomia virusinfektioita vastaan.

Jos lääkäri on määrännyt sinulle antibiootteja, tarvitset niitä tämänhetkisen sairautesi hoitoon.

Antibiooteista huolimatta jotkin bakteerit voivat jäädä eloon tai kasvaa. Tätä ilmiötä kutsutaan resistenssiksi, jolloin joistakin antibioottihoidoista tulee tehottomia.

Antibioottien väärinkäyttö lisää resistenssiä. Voit jopa edesauttaa bakteerien resistentiksi tuloa ja viivyttää parantumistasi tai heikentää antibioottien tehoa, jos et noudata seuraavia:

- annostus
- antoaikataulu
- hoidon kesto

Sen vuoksi ja lääkkeen tehon säilyttämiseksi:

- 1 - Käytä antibiootteja vain, kun niitä on määrätty sinulle.
- 2 - Noudata lääkärin määräystä tarkasti.
- 3 - Älä käytä antibiootteja ilman lääkärin määräystä edes silloin, kun kyseessä on samankaltainen sairaus.