

### **BILAG III**

#### **Ændringer i relevante punkter i produktresuméerne og indlægssedlerne**

*Bemærk:*

Disse ændringer i de relevante punkter af produktinformationen er resultatet af referralproceduren.

Produktinformationen kan efterfølgende opdateres efter behov af medlemsstatens relevante myndighed i samarbejde med referencemedlemsstaten, hvor det er passende, i overensstemmelse med procedurerne, som er beskrevet i kapitel 4 titel III i direktiv 2001/83/EU.

## **PRODUKTRESUMÉ**

## Kapsler

### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

*[For alle vancomycin 125 mg kapsler]*

<{(Handelsnavn) vancomycin 125 mg kapsel}>

*[For alle vancomycin 250 mg kapsler]*

<{(Handelsnavn) vancomycin 250 mg kapsel}>

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

*[For alle vancomycin 125 mg kapsler]*

*[Følgende ordlyd bør afspejles i dette afsnit]*

Hver kapsel indeholder 125 mg vancomycinhydrochlorid svarende til 125.000 IE vancomycin.

*[For alle vancomycin 250 mg kapsler]*

*[Følgende ordlyd bør afspejles i dette afsnit]*

Hver kapsel indeholder 250 mg vancomycinhydrochlorid svarende til 250.000 IE vancomycin.

### 4. KLINISKE OPLYSNINGER

#### 4.1 Terapeutiske indikationer

*[Dette afsnit skal lyde som følger:]*

Vancomycin kapsler er indiceret hos patienter fra 12 år og ældre til behandling af Clostridium difficile infektion (CDI) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Der bør tages hensyn til officiel vejledning om passende anvendelse af antibakterielle midler.

#### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

*[Dette afsnit skal lyde som følger:]*

##### Dosering

*Voksne og unge i alderen 12 til 18 år*

*[Dette afsnit skal læses som følgende:]*

Den anbefalede vancomycindosis for den første episode af ikke- alvorlig CDI er 125 mg hver 6. time i 10 dage. Denne dosis kan øges til 500 mg hver 6. time i 10 dage i tilfælde af alvorlig eller kompliceret sygdom. Den maksimale daglige dosis må ikke overstige 2 g.

Hos patienter med flere tilbagefald kan man overveje at behandle den nuværende episode af CDI med vancomycin 125 mg fire gang dagligt i 10 dage efterfulgt af enten nedsat dosis, dvs. gradvis nedsættelse til 125 mg dagligt, eller et pulsregime, dvs. 125-500 mg/dag hver 2.-3. dag i mindst 3 uger.

Behandlingsvarighed med vancomycin må muligvis skræddersys til de enkelte patienters kliniske forløb. Når det er muligt, skal antibakterielle stoffer, der formodes at have forårsaget CDI, seponeres. Passende væske- og elektrolyterstatning bør iværksættes.

Serumkoncentrationerne af vancomycin efter oral administration til patienter med inflammatoriske tarmlidelser bør monitoreres (se pkt. 4.4).

#### Særlige populationer

##### *Nedsat nyrefunktion*

På grund af den meget lave systemiske absorption, er dosisjustering ikke sandsynlig, medmindre der kan forekomme betydelig oral absorption i tilfælde af inflammatoriske tarmsygdomme eller *Clostridium difficile*-induceret pseudomembranøs colitis (se punkt 4.4).

##### Pædiatrisk population

Vancomycin kapsler er ikke egnede til behandling af børn under 12 år eller for unge, der ikke er i stand til at sluge dem. Hos patienter under 12 år skal en formulering, der er egnet til alderen, anvendes.

#### Administration

Til oral anvendelse.

Kapslen må ikke åbnes og bør indtages med rigeligt vand.

### **4.3 Kontraindikationer**

*[Dette afsnit skal lyde som følger:]*

Overfølsomhed overfor det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*[Dette afsnit skal lyde som følger:]*

#### **Kun oral anvendelse**

Dette præparat er kun til oral anvendelse og absorberes ikke systemisk. Oralt administrerede Vancomycin kapsler er ikke effektive ved andre typer infektioner.

#### **Risiko for systemisk absorption**

Absorption kan forøges hos patienter med inflammatoriske sygdomme i tarmslimhinden eller *Clostridium difficile*-induceret pseudomembranøs colitis. Disse patienter kan være i fare for udvikling af bivirkninger, især hvis ved samtidig nedsat nyrefunktion. Jo større nedsat nyrefunktion, jo større er risikoen for at udvikle bivirkningerne forbundet med parenteral administration af vancomycin. Vancomycinkoncentrationerne i serum hos patienter med inflammatoriske sygdomme i tarmslimhinden skal monitoreres.

#### **Nefrotoksicitet**

Nyrefunktionen skal monitoreres løbende ved behandling af patienter med underliggende nyresvigt eller patienter, der får samtidig behandling med et aminoglykosid eller andre nefrotoksiske lægemidler.

#### **Ototoksicitet**

Løbende tests af auditiv funktion kan være nyttige for at minimere risikoen for ototoksicitet hos patienter med et underliggende høretab, eller som får samtidig behandling med et ototoksisk middel så som et aminoglykosid.

### **Interaktioner med antipropulsiva og protonpumpehæmmere**

Antipropulsiva bør undgås, og anvendelse af protonpumpehæmmere bør tages op til fornyet overvejelse.

### **Udvikling af lægemiddelresistente bakterier**

Langvarig anvendelse af vancomycin kan resultere i overvækst af ikke-følsomme organismer. Omhyggelig observation af patienten er afgørende. Hvis superinfektion forekommer under behandlingen, skal der træffes passende foranstaltninger.

### **4.8 Bivirkninger**

*[Dette afsnit skal lyde som følger:]*

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

Absorptionen af vancomycin fra mave-tarm-kanalen er ubetydelig. Ved alvorlig betændelse i tarmslimhinden, især i kombination med nyreinsufficiens, kan der dog opstå bivirkninger, som forekommer ved parenteral administration. Derfor er nedenstående bivirkninger og frekvenser relateret til parenteral vancomycin administration inkluderet.

Når vancomycin administreres parenteralt, er de mest almindelige bivirkninger flebitis, pseudo-allergiske reaktioner og rødmen på overkroppen ("red man syndrome") i forbindelse med for hurtig intravenøs infusion af vancomycin.

#### Tabel over bivirkninger

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Bivirkningerne angivet nedenfor er defineret ved hjælp af følgende MedDRA-konvention og systemorganklasse:

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

<b>Systemorganklasse</b>	
<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkning</b>
<b>Blod og lymfesystem:</b>	
Sjælden	Reversibel neutropeni, agranulocytose, eosinofili, trombocytopeni, pancytopeni.
<b>Immunsystemet:</b>	
Sjælden	Overfølsomhedsreaktioner, anafylaktiske reaktioner
<b>Øre og labyrint:</b>	
Ikke almindelig	Forbigående eller permanent høretab

Sjælden	Vertigo, tinnitus, svimmelhed
<b>Hjerte:</b>	
Meget sjælden	Hjertestop
<b>Vaskulære sygdomme:</b>	
Almindelig	Blodtryksfald
Sjælden	Vaskulitis
<b>Luftveje, thorax og mediastinum:</b>	
Almindelig	Dyspnø, stridor
<b>Mave-tarm-kanalen:</b>	
Sjælden	Kvalme
Meget sjælden	Pseudomembranøs enterocolitis
Ikke kendt	Opkastning, diarré
<b>Hud og subkutane væv:</b>	
Almindelig	Rødme af overkroppen ("red man-syndrome"), eksantem og mucosal inflammation, pruritus, urticaria
Meget sjælden	Eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom, Lyell syndrom, lineær IgA bulløs dermatose
Ikke kendt	Eosinofili og systemiske symptomer (DRESS syndrom), AGEP (akut generaliseret eksantematøs pustulose)
<b>Nyrer og urinveje:</b>	
Almindelig	Nyreinsufficiens primært manifesteret af forhøjet serumkreatinin og serumurinstof
Sjælden	Interstitiel nefritis, akut nyresvigt.
Ikke kendt	Akut tubulær nekrose
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</b>	
Almindelig	Phlebitis, rødme af overkroppen og ansigt.
Sjælden	Lægemiddelinduceret feber, kulderystelser, smerter og muskelspasmer i brystet og rygmusklerne

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reversibel neutropeni, der normalt starter en uge eller mere efter påbegyndelse af intravenøs behandling eller efter en samlet dosis på mere end 25 g.

Intravenøs vancomycin bør infunderes langsomt. Under eller kort tid efter hurtig infusion kan anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, herunder hvæsen, forekomme. Reaktionerne formindskes når administrationen stoppes, generelt efter 20 minutter til 2 timer. Nekrose kan forekomme efter intramuskulær injektion.

Tinnitus, muligvis forud for døvhed, bør betragtes som en indikation for at afbryde behandlingen.

Ototoksicitet er primært blevet rapporteret hos patienter, der fik høje doser; eller ved samtidig behandling med andre ototoksiske lægemidler som aminoglykosid; eller hos patienter, der havde en eksisterende reduktion i nyrefunktion eller hørelse.

Hvis der er mistanke om en bulløs lidelse, skal behandlingen afbrydes, og der bør foretages specialiseret dermatologisk vurdering.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V\\*](#).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

*[Dette afsnit skal lyde som følger:]*

*[Følgende afsnit skal afspejles i dette afsnit:]*

(...)

#### Virkningsmekanisme

Vancomycin er et tricyklisk glykopeptidantibiotikum, der hæmmer syntesen af cellevæggen i følsomme bakterier ved binding med høj affinitet til D-alanyl-D-alanin-terminalen af cellevæggens prækursorer. Lægemidlet er baktericidt for delende mikroorganismer. Derudover påvirker det permeabiliteten af bakteriecellemembranen og RNA-syntesen.

#### Resistensmekanisme

Erhvervet resistens over for glykopeptider er mest almindelig hos enterokokker og er baseret på erhvervelse af forskellige van-genkomplekser, som modificerer D-alanyl-D-alanin-målet til D-alanyl-D-lactat eller D-alanyl-D-serin, der binder vancomycin dårligt. I nogle lande observeres stigende tilfælde af resistens især i enterokokker; multi-resistente stammer af *Enterococcus faecium* er særligt alarmerende.

Van-gener er sjældent blevet fundet i *Staphylococcus aureus*, hvor ændringer i cellevægstruktur resulterer i "intermediær" følsomhed, som almindeligvis er heterogen. Der er også rapporteret om methicillinresistente *Staphylococcus* stammer (MRSA) med nedsat følsomhed for vancomycin. Den reducerede følsomhed eller resistens over for vancomycin i *Staphylococcus* er ikke velforstået. Der kræves adskillige genetiske elementer og mange mutationer.

Der er ingen krydsresistens mellem vancomycin og andre klasser af antibiotika. Krydsresistens med andre glykopeptidantibiotika, såsom teicoplanin, forekommer. Sekundær udvikling af resistens under behandling er sjælden.

#### Resistensbestemmelsesbreakpoints

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere geografisk og med tiden for udvalgte arter, og lokal information om resistens er ønskelig, især ved behandling af alvorlige infektioner. Efter behov skal der søges ekspertrådgivning, når den lokale forekomst af resistens er sådan, at anvendelsen af midlet i mindst nogle typer infektioner er tvivlsom. Her gives kun skønsmæssig vejledning om muligheden for, at mikroorganismene er følsomme for vancomycin.

MIC-breakpoints fastsat af Den Europæiske Komité for Antimikrobiel Følsomhedstestning (EUCAST) er som følger:

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

<sup>1</sup> breakpoints er baseret på epidemiologiske cut-off-værdier (ECOFFs), som adskiller vildtype-isolater fra dem med nedsat følsomhed.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

[Dette afsnit skal lyde som følger:]

### Absorption

Vancomycin absorberes normalt ikke i blodet efter oral administration. Imidlertid kan absorption forøges hos patienter med inflammatoriske sygdomme i tarmslimhinden eller med *Clostridium difficile-induceret* pseudomembranøs colitis. Dette kan føre til akkumulering af vancomycin hos patienter med samtidig nedsat nyrefunktion.

### Elimination

En oral dosis udskilles næsten udelukkende i fæces. I løbet af 7 doser på 250 mg hver 8. time oversteg de fækale koncentrationer af vancomycin hos frivillige 100 mg/kg i de fleste prøver. Der blev ikke påvist nogen blodkoncentrationer, og uringenvindingen oversteg ikke 0,76%.



## **Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

*[For alle vancomycin 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning]*

<{(Handelsnavn) vancomycin 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning}>

*[For alle vancomycin 1000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning]*

<{(Handelsnavn) vancomycin 1000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning}>

### **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*[For alle vancomycin 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal følgende ordlyd afspejles i dette afsnit]*

Hvert hætteglas indeholder 500 mg vancomycin svarende til 500.000 IE vancomycin.

*[For alle vancomycin 1000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal følgende ordlyd afspejles i dette afsnit]*

Hvert hætteglas indeholder 1000 mg vancomycin svarende til 1.000.000 IE vancomycin.

(...)

### **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

#### **4.1 Terapeutiske indikationer**

*[Dette afsnit skal lyde som følger:]*

*[For vancomycin pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning til parenteral administration, skal indikationerne være som følger:]*

#### Intravenøs administration

Vancomycin er indiceret til alle aldersgrupper til behandling af følgende infektioner (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1):

- komplicerede hud- og bløddelsinfektioner (cSSTI)
- knogle- og ledinfektioner
- samfundserhvervet pneumoni (CAP)
- nosokomial pneumoni (HAP), herunder ventilatorrelateret pneumoni (VAP)
- infektiv endokarditis

*[For parenterale formuleringer godkendt til følgende indikationer:]*

- akut bakteriel meningitis
- bakterieæmi, der forekommer i forbindelse med eller mistænkes for at være forbundet med nogen af de ovennævnte.

Vancomycin er også indiceret til alle aldersgrupper som perioperativ antibakteriel profylakse hos patienter, der har stor risiko for at udvikle bakteriel endocarditis, når de undergår større kirurgiske indgreb.

*[For parenterale formuleringer godkendt til intraperitoneal anvendelse, skal indikationen være som følger:]*

#### Intraperitoneal administration

Vancomycin er indiceret til alle aldersgrupper til behandling af peritonealdialyseassocieret peritonitis (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

*[For parenterale formuleringer, der er godkendt til oral anvendelse, skal indikationen være som følger:]*

#### Oral administration

Vancomycin er indiceret til alle aldersgrupper til behandling af *Clostridium difficile*-infektion (CDI) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

*[Nedenstående formulering skal introduceres i dette afsnit for alle vancomycinholdige produkter]*

Der bør tages hensyn til officiel vejledning vedrørende passende anvendelse af antibakterielle midler.

## **4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

*[Dette afsnit skal lyde som følger:]*

### Dosering

Hvor det er relevant, skal vancomycin administreres i kombination med andre antibakterielle midler.

#### *Intravenøs administration*

Den indledende dosis bør baseres på total kropsvægt. Efterfølgende dosisjusteringer bør baseres på serumkoncentrationer for at opnå målrettede terapeutiske koncentrationer. Nyrefunktionen skal tages i betragtning ved efterfølgende doser og administrationsinterval.

#### Patienter på 12 år og derover

Den anbefalede dosis er 15 til 20 mg/kg legemsvægt hver 8. til 12. time (må ikke overstige 2 g pr. dosis).

Hos alvorligt syge patienter kan en laddningsdosis på 25-30 mg/kg legemsvægt anvendes til at fremme hurtig opnåelse af den ønskede dal-koncentration af vancomycin.

#### Spædbørn og børn (fra 1 måned til mindre end 12 år):

Den anbefalede dosis er 10 til 15 mg/kg legemsvægt hver 6. time (se pkt. 4.4).

Fuldbårne nyfødte (fra fødsel til 27 dage efter fødsel) og for tidligt fødte (fra fødsel til forventet fødselsdato plus 27 dage)

For at etablere doseringsregime for nyfødte bør der søges rådgivning fra en læge med erfaring i behandling af nyfødte. En mulig måde for dosering af vancomycin hos nyfødte er illustreret i følgende tabel: (se pkt. 4.4)

PMA (uger)	Dosis (mg/kg)	Administrationsinterval (t)
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

PMA: postmenstruel alder [( tiden mellem sidste menstruations første dag og fødsel (svangerskabsalder) plus tiden efter fødslen (postnatal alder)].

[For parenterale formuleringer godkendt til perioperativ antibakteriel profylakse skal følgende ordlyd inkluderes:]

Peri-operativ profylakse af bakteriel endokarditis til alle aldersgrupper

Den anbefalede dosis er en initialdosis på 15 mg/kg før induktion af anæstesi. Afhængig af operationens varighed kan en anden vancomycindosis være påkrævet.

#### Behandlingens varighed

Foreslået behandlingsvarighed er vist i tabellen nedenfor. Under alle omstændigheder bør behandlingens varighed tilpasses type og sværhedsgrad af infektion og individuel klinisk respons.

Indikation	Behandlingsvarighed
Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner - Ikke nekrotiserende - Nekrotiserende	7 til 14 dage 4 til 6 uger *
Knogle- og ledinfektioner	4 til 6 uger **
Samfundserhvervet pneumoni (CAP)	7 til 14 dage
Hospitalserhvervet pneumoni (HAP), herunder ventilatorrelateret pneumoni (VAP)	7 til 14 dage
Infektiv endokarditis	4 til 6 uger ***
Akut bakteriel meningitis (For parenterale formuleringer godkendt til akut bakteriel meningitis)	10 til 21 dage

\* Fortsæt indtil yderligere debridement ikke er nødvendigt, patienten er klinisk forbedret, og patienten er afebril i 48 til 72 timer

\*\* Længere forløb med oral suppressionsbehandling med passende antibiotika bør overvejes i forbindelse med infektioner i ledproteser.

\*\*\* Varighed og behov for kombinationsbehandling er baseret på hjerteklaptypen og organismen

#### Særlige populationer

##### Ældre

Lavere vedligeholdelsesdoser kan være påkrævet på grund af aldersrelateret nyrefunktionsnedsættelse.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Hos voksne og pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion bør en indledende startdosis efterfølges af doser vejledt af dal-serumkoncentrationer af vancomycin i stedet for en planlagt dosering overvejes, især hos patienter med svær nyreinsufficiens eller dem, der får nyreerstatningsbehandling (RRT), grundet de mange forskellige faktorer, der kan påvirke vancomycinniveauerne hos disse patienter.

Hos patienter med let eller moderat nyresvigt må startdosis ikke reduceres. Hos patienter med svær nyreinsufficiens foretrækkes det at forlænge administrationsintervallet frem for at administrere lavere daglige doser.

Der bør tages passende hensyn til samtidig administration af lægemidler, der kan reducere vancomycinclearance og/eller forstærke dets bivirkninger (se pkt. 4.4).

Vancomycin er dårligt dialyserbar ved intermitterende hæmodialyse. Anvendelse af højfluxmembraner og kontinuerlig nyreerstatningsbehandling (CRRT) øger dog vancomycin-clearance og kræver normalt erstatningsdosering (normalt efter hæmodialysesessionen i tilfælde af intermitterende hæmodialyse).

#### *Voksne*

Dosisjusteringer hos voksne patienter kan baseres på estimeret glomerulær filtreringshastighed (eGFR) efter følgende formel:

Mænd:  $[Vægt (kg) \times 140 - \text{alder} (\text{år})]/72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}$

Kvinder:  $0,85 \times \text{værdi beregnet ved ovenstående formel.}$

Den sædvanlige startdosis for voksne patienter er 15 til 20 mg/kg, der kan administreres en gang i døgn hos patienter med kreatininclearance mellem 20 og 49 ml/min. Hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 20 ml/min) eller patienter i nyreerstatningsbehandling afhænger timing og mængde af efterfølgende doser i høj grad af RRT's modalitet og bør baseres på dal-værdierne af vancomycin i serum og den resterende nyrefunktion (se pkt. 4.4). Afhængigt af den kliniske situation kan man overveje at tilbageholde den næste dosis, mens man afventer resultaterne af vancomycinniveauerne.

Ved kritisk syge patienter med nyreinsufficiens bør den initiale ladningsdosis (25 til 30 mg/kg) ikke reduceres.

#### *Pædiatrisk population*

Dosisjusteringer hos pædiatriske patienter fra 1 år og opefter kan baseres på estimeret glomerulær filtreringshastighed (eGFR) ved den reviderede Schwartz formel:

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

$$\text{eGFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (\text{højde cm} \times 36,2)/\text{serumkreatinin (pmol/l)}$$

For nyfødte og spædbørn under 1 år skal der søges ekspertrådgivning, da den reviderede Schwartz-formel ikke kan anvendes på disse patienter.

Vejledende doseringsanbefalinger til den pædiatriske population er vist i nedenstående tabel, der følger de samme principper som hos voksne patienter.

GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	IV dosis	Frekvens
50-30	15 mg/kg	12 timer
29-10	15 mg/kg	24 timer
<10	10-15 mg/kg	Re-dosering baseret på niveauer*
Intermitterende hæmodialyse		
Peritoneal dialyse		
Kontinuerlig nyreerstatningsbehandling	15 mg/kg	Re-dosering baseret på niveauer*

\* Den korrekte timing og mængde af efterfølgende doser afhænger i vid udstrækning af RRT's modalitet og bør baseres på serum-vancomycinniveauer opnået før dosering og på residual nyrefunktion. Afhængigt af den kliniske situation kan man overveje at tilbageholde den næste dosis, mens der afventes resultater for vancomycinniveauer.

#### *Nedsat leverfunktion:*

Ingen dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

#### *Graviditet*

Signifikant øgede doser kan være nødvendige for at opnå terapeutiske serumkoncentrationer hos gravide kvinder (se pkt. 4.6).

#### *Adipøse patienter*

Hos adipøse patienter bør initialdosis tilpasses individuelt i forhold til total kropsvægt som hos ikke-overvægtige patienter.

*[For parenterale formuleringer godkendt til intraperitoneal administration skal følgende ordlyd inkluderes:]*

### **Intraperitoneal administration**

Peritoneal dialyseassocieret peritonitis

#### Voksne

Intermitterende terapi: Den anbefalede dosis er 15-30 mg/kg i "long-dwell" hver 5.-7. dag.

Kontinuerlig infusion: Ladningsdosis på 30 mg/kg efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 1,5 mg/kg/pose ved alle skift.

#### Pædiatrisk population

Intermitterende terapi: indledende dosis på 30 mg/kg i "long-dwell", efterfulgt af 15 mg/kg hver 3.-5. dag under "long-dwell" (den anden dosis skal være tidsbaseret på et blodniveau opnået 2-4 dage efter den indledende dosis, se pkt. 4.4).

Kontinuerlig infusion: Ladningsdosis på 1000 mg/l pr. liter dialysat efterfulgt af 25 mg/l (3-6 timer efter ladningsdosis) ved alle skift.

Supplerende doser kan være nødvendige for patienter i automatiseret peritonealdialyse (APD), fordi hurtige skift i APD kan føre til utilstrækkelig tid til at opnå terapeutiske niveauer, når vancomycin gives intraperitonealt intermitterende.

*[For parenterale formuleringer godkendt til oral anvendelse, bør følgende afspejles i dette afsnit]*

### **Oral Administration**

*Patienter fra 12 år*

Behandling af *Clostridium difficile*-infektion (CDI):

Den anbefalede vancomycindosis er 125 mg hver 6. time i 10 dage til den første episode af ikke-alvorlig CDI. Denne dosis kan øges til 500 mg hver 6. time i 10 dage i tilfælde af alvorlig eller kompliceret sygdom. Den maksimale daglige dosis må ikke overstige 2 g.

Hos patienter med flere tilbagefald kan man overveje at behandle den nuværende episode af CDI med vancomycin, 125 mg fire gange dagligt i 10 dage efterfulgt af enten en gradvist nedsat dosis til 125 mg dagligt eller et pulsregime, dvs. 125-500 mg/dag hver 2.-3. dag i mindst 3 uger.

*Nyfødte, spædbørn og børn under 12 år*

Den anbefalede vancomycindosis er 10 mg/kg oralt hver 6. time i 10 dage. Den maksimale daglige dosis må ikke overstige 2 g.

Behandlingsvarighed med vancomycin må muligvis tilpasses de enkelte patienters kliniske forløb. Når det er muligt, skal antibakterielle stoffer, der mistænkes for at have forårsaget CDI, seponeres. Tilstrækkelig erstatning af væske og elektrolytter bør sikres.

[Det følgende skal indføres i punkt 4.2 for alle vancomycinprodukter pulver til koncentrat]

### **Overvågning af serumkoncentrationerne af vancomycin**

Hyppigheden af terapeutisk lægemiddelovervågning (TDM) skal individualiseres ud fra den kliniske situation og respons på behandling, fra daglig prøveudtagning, som kan være nødvendig hos nogle hæmodynamisk ustabile patienter til mindst en gang om ugen hos stabile patienter, der viser behandlingsrespons. Hos patienter med normal nyrefunktion skal serumkoncentrationen af vancomycin kontrolleres på den anden behandlingsdag umiddelbart inden næste dosis.

Hos patienter i intermitterende hæmodialyse skal vancomycinniveauer normalt opnås inden starten af hæmodialysesessionen.

Efter oral administration bør serumkoncentrationerne af vancomycin hos patienter med inflammatoriske tarmlidelser monitoreres (se punkt 4.4).

Terapeutisk dal-koncentration (minimum) af vancomycin i blodet bør normalt være 10-20 mg/l, afhængigt af infektionsstedet og patogenets følsomhed. Dal-værdier på 15-20 mg/l anbefales normalt af kliniske laboratorier til bedre dækning af patogener klassificerede som følsomme med MIC  $\geq$  1 mg/l (se punkt 4.4 og 5.1).

Modelbaserede metoder kan være nyttige til bestemmelse af individuelle doser for at opnå en tilstrækkelig AUC. Den modelbaserede fremgangsmåde kan anvendes både i beregningen af den personlige startdosis og for dosisjusteringer baseret på TDM resultater (se punkt 5.1).

### **Administration**

### Intravenøs administration

Intravenøs vancomycin administreres sædvanligvis som en intermitterende infusion, og de doseringsanbefalinger, der præsenteres i dette afsnit, svarer til denne type administration.

Vancomycin må kun indgives som langsom intravenøs infusion af mindst en times varighed eller ved en maksimal hastighed på 10 mg/min (alt efter, hvad der tager længst tid) i en tilstrækkeligt tynd opløsning (mindst 100 ml pr 500 mg eller mindst 200 ml pr 1000 mg) (se punkt 4.4).

Patienter hvis væskeindtag skal begrænses, kan også modtage en opløsning af 500 mg/50 ml eller 1000 mg/100 ml, selvom risikoen for infusionsrelaterede bivirkninger kan øges med disse højere koncentrationer.

For information om fremstilling af opløsningen, se punkt 6.6.

Kontinuerlig infusion af vancomycin kan overvejes, for eksempel hos patienter med ustabil vancomycin-clearance.

*[For parenterale formuleringer godkendt til intraperitoneal administration, skal følgende ordlyd inkluderes:]*

### Intraperitoneal administration

Intraperitoneale antibiotika bør tilføjes til dialysatet ved hjælp af steril teknik.

*[For parenterale formuleringer godkendt til oral administration, skal følgende afspejles i dette afsnit]*

### Oral administration

*[Dette punkt skal omfatte instruktioner til forberedelse og indgivelse af den orale opløsning. Desuden bør der gives passende information under Administration og i punkt 6.6.]*

## **4.3 Kontraindikationer**

*[Dette afsnit skal lyde som følger:]*

Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1 (se punkt 4.4).

Vancomycin bør ikke administreres intramuskulært på grund af risikoen for nekrose på administrationsstedet.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende anvendelsen**

*[Dette afsnit skal lyde som følger:]*

### Overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige og lejlighedsvis dødelige overfølsomhedsreaktioner er mulige (se punkt 4.3 og 4.8). I tilfælde af overfølsomhedsreaktioner, skal behandlingen med vancomycin straks afbrydes, og passende nødforanstaltninger skal initieres.

Hos patienter i behandling med vancomycin over en længerevarende periode eller samtidig med andre lægemidler, som kan forårsage neutropeni eller agranulocytose, bør leukocytallet monitoreres

regelmæssigt. Alle patienter, der får vancomycin, bør gennemgå regelmæssige hæmatologiske undersøgelser, urinanalyser samt lever- og nyrefunktionsprøver.

Vancomycin bør anvendes med forsigtighed til patienter med allergiske reaktioner på teicoplanin, idet krydsallergi, herunder dødeligt anafylaktisk shock, kan forekomme.

#### Spektrum af antibakteriel aktivitet

Vancomycin har et spektrum af antibakteriel aktivitet som er begrænset til Grampositive organismer. Det er ikke egnet til anvendelse som enkeltstående middel til behandling af visse typer af infektioner, medmindre patogenet allerede er dokumenteret og vides at være følsomt, eller der er en særlig mistanke om, at de(t) mest sandsynlige patogen(er) vil være egnet til behandling med vancomycin.

Rationel anvendelse af vancomycin bør tage hensyn til spektret af aktivitet, sikkerhedsprofilen og egnetheden af standard antibakteriel terapi til behandling af den enkelte patient.

#### Ototoksicitet

Ototoksicitet, som kan være midlertidig eller permanent (se punkt 4.8) er blevet rapporteret hos patienter med døvhed, der har modtaget store intravenøse doser, eller som modtager samtidig behandling med et andet ototoksisk aktivt stof, fx et aminoglykosid. Vancomycin bør også undgås hos patienter med tidligere høretab. Døvhed kan forudgås af tinnitus. Erfaring med andre antibiotika tyder på at døvhed kan være progressiv trods ophør af behandling. For at reducere risikoen for ototoksicitet bør blodniveauerne måles periodisk, og der anbefales periodisk test af auditiv funktion.

Ældre er særligt disponerede for høreskader. Overvågning af vestibulær og auditiv funktion hos ældre bør udføres under og efter behandlingen. Samtidig eller sekventiel anvendelse af andre ototoksiske stoffer bør undgås.

#### Infusionsrelaterede reaktioner

Hurtig bolusadministration (dvs. over flere minutter) kan være forbundet med forværret hypotension (herunder shock og, sjældent; hjertestop), histaminlignende respons og makulopapuløst eller erytematøst udslæt ("red man syndrome" eller "red man syndrome"). Vancomycin bør infunderes langsomt som en fortyndet opløsning (2,5 til 5,0 mg/ml) ved en hastighed på højst 10 mg/min og over en periode på mindst 60 minutter for at undgå hurtige infusionsrelaterede reaktioner. Hvis infusionen standses, resulterer det normalt i et hurtigt ophør af disse reaktioner.

Hyppigheden af infusionsrelaterede reaktioner (hypotension, rødmen, erytem, urticaria og pruritus) stiger med samtidig administration af anæstetika (se punkt 4.5). Dette kan reduceres ved at indgive vancomycin ved infusion over mindst 60 minutter før anvendelse af anæstesi.

#### Alvorlige bulløse reaktioner

Stevens-Johnson syndrom (SJS) er blevet rapporteret ved anvendelse af vancomycin (se punkt 4.8). Hvis symptomer eller tegn på SJS (fx progressivt hududslæt ofte med blærer eller slimhindelæsioner) er til stede, bør behandlingen med vancomycin straks afbrydes, og der bør søges specialiseret dermatologisk vurdering.

#### Reaktioner på administrationsstedet

Smerte og tromboflebitis, nogle gange alvorlige, kan forekomme hos mange patienter, der får intravenøs vancomycin. Hyppigheden og sværhedsgraden af tromboflebitis kan minimeres ved at indgive lægemidlet langsomt som en fortyndet opløsning (se punkt 4.2) og ved jævnlige skifte af infusionssted.



Virkningen og sikkerheden af vancomycin til intrathekal, intralumbar og intraventrikulær administration er ikke fastslået.

*[For parenterale formuleringer godkendt til intraperitoneal administration, skal følgende ordlyd anvendes:]*

Administration af vancomycin ved intraperitoneal injektion under kontinuerlig ambulant peritonealdialyse har været associeret med kemisk peritonitis.

#### Nefrotoksicitet

Vancomycin bør anvendes med forsigtighed til patienter med nyreinsufficiens, inklusive anuri, da muligheden for at udvikle toksiske virkninger er meget højere ved tilstedeværelse af længerevarende høje blodkoncentrationer. Risikoen for toksicitet øges med høje blodkoncentrationer eller langvarig behandling.

Regelmæssig overvågning af blodniveauet af vancomycin er indiceret ved højdosisbehandling og længere tids anvendelse, især hos patienter med renal dysfunktion eller nedsat hørelse samt ved samtidig administration af nefrotoksiske eller ototoksiske stoffer (se punkt 4.2).

#### Pædiatrisk population

De nuværende intravenøse doseringsanbefalinger til den pædiatriske population, især for børn under 12 år, kan føre til subterapeutiske vancomycinniveauer hos et betydeligt antal børn. Sikkerheden ved øget vancomycindosering er dog ikke blevet behørigt vurderet, og højere doser end 60 mg/kg/dag kan ikke anbefales generelt.

Vancomycin bør anvendes med særlig forsigtighed hos præmature nyfødte og spædbørn, fordi deres nyrer ikke er fuldt udviklede, hvorfor serumkoncentrationen af vancomycin kan være højere. Blodkoncentrationerne af vancomycin bør derfor kontrolleres nøje hos disse børn. Samtidig administration af vancomycin og anæstetika er blevet forbundet med erytem og histamin-lignende rødme hos børn. Ligeledes er samtidig anvendelse af nefrotoksiske lægemidler, såsom aminoglykosidantibiotika, NSAID (fx ibuprofen til lukning af åben ductus arteriosus) eller amphotericin B forbundet med en øget risiko for nefrotoksicitet (se punkt 4.5), og derfor er hyppigere kontrol af serumniveauerne af vancomycin og af nyrefunktionen indikeret.

*[For parenterale formuleringer godkendt til intraperitoneal administration, skal følgende ordlyd inkluderes:]*

Til intraperitoneal behandling af peritonealdialyse-associeret peritonitis (PDP) hos børn med resterende nyrefunktion er intermitterende behandling udelukkende indikeret, hvis serumniveauerne af vancomycin kan overvåges rettidigt.

#### Anvendelse til ældre

Den naturlige formindskelse af glomerulusfiltration med stigende alder kan føre til forhøjede serumkoncentrationer af vancomycin, hvis dosis ikke justeres (se punkt 4.2).

#### Lægemiddelinteraktioner med anæstetika

Vancomycin kan forstærke myokardiedepression induceret af anæstesi. Under anæstesi skal doserne være godt fortyndede og indgives langsomt under tæt hjertemonitorering. Positionsskift bør udsættes, indtil infusionen er afsluttet, for at muliggøre postural justering (se punkt 4.5).

### Pseudomembranøs enterocolitis

I tilfælde af alvorlig vedvarende diarré skal tages højde for muligheden for pseudomembranøs enterocolitis, der kan være livstruende (se punkt 4.8). Der må ikke gives lægemidler mod diarré.

### Superinfektion

Langvarig anvendelse af vancomycin kan resultere i overvækst af ikke-følsomme organismer. Nøje observation af patienten er afgørende. Hvis der opstår superinfektion under behandlingen, skal der træffes passende foranstaltninger.

[For parenterale formuleringer godkendt til oral anvendelse, skal følgende ordlyd anvendes:]

### Oral administration

Intravenøs administration af vancomycin er ikke effektiv til behandling af *Clostridium difficile* -infektion. Vancomycin bør administreres oralt ved denne indikation.

Testning for *Clostridium difficile* kolonisering eller toksin anbefales ikke til børn under 1 år på grund af en høj rate af asymptomatisk kolonisering, medmindre alvorlig diarré er til stede hos børn med risikofaktorer for stase såsom Hirschsprungs sygdom, opereret anal atresi eller andre alvorlige motilitets sygdomme. Alternative ætiologier bør altid søges, og *Clostridium difficile* enterocolitis bevises.

### **Potentiale for systemisk absorption**

Absorption kan forøges hos patienter med betændelse i tarmslimhinden eller med *Clostridium difficile*-induceret pseudomembranøs colitis. Disse patienter kan have risiko for udvikling af bivirkninger, især hvis der er en ledsagende nedsat nyrefunktion. Jo større nedsat nyrefunktion, jo større er risikoen for at udvikle bivirkninger forbundet med den parenterale indgivelse af vancomycin. Serumkoncentrationerne af vancomycin hos patienter med betændelse i tarmslimhinden bør kontrolleres.

### **Nefrotoksicitet**

Nyrefunktionen bør overvåges løbende ved behandling af patienter med eksisterende nedsat nyrefunktion eller hos patienter i samtidig behandling med et aminoglykosid eller andre nefrotoksiske lægemidler.

### **Ototoksicitet**

Løbende test af høreevnen kan være nyttige med henblik på at minimere risikoen for ototoksicitet hos patienter med eksisterende høretab eller patienter, der samtidig er i behandling med et ototoksisk middel fx et aminoglykosid.

### **Lægemiddelinteraktioner med antipropulsiva og protonpumpehæmmere**

Antipropulsiva bør undgås, og anvendelse af protonpumpehæmmer bør genovervejes.

### **Udvikling af resistente bakterier**

Oral vancomycin anvendelse øger risikoen for vancomycinresistente *Enterococci* populationer i mave-tarm-kanalen. Som en konsekvens heraf anbefales forsigtig anvendelse af oral vancomycin.

## **4.8. Bivirkninger**

[Dette afsnit skal lyde som følger:]

## Resumé af Sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger er flebitis, pseudo-allergiske reaktioner og rødme på overkroppen ("red-neck-syndrome") i forbindelse med for hurtig intravenøs infusion af vancomycin.

*[For parenterale formuleringer godkendt til oral anvendelse skal følgende ordlyd anvendes:]*

Absorptionen af vancomycin fra mave-tarm-kanalen er ubetydelig, men ved alvorlig betændelse i tarmslimhinden, især i kombination med nyreinsufficiens, kan der forekomme bivirkninger, når vancomycin administreres parenteralt.

### Tabel over bivirkninger

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Bivirkningerne anført nedenfor er defineret ved hjælp af MedDRA-konventionen og system-organklasse:

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

<b>Systemorganklasse</b>	
<b>Hyppeghed</b>	<b>Bivirkning</b>
<b>Blod og lymfesystem:</b>	
Sjælden	Reversibel neutropeni, agranulocytose, eosinofili, trombocytopeni, pancytopeni.
<b>Immunsystemet:</b>	
Sjælden	Overfølsomhedsreaktioner, anafylaktiske reaktioner
<b>Øre og labyrint:</b>	
Ikke almindelig	Forbigående eller permanent tab af hørelse
Sjælden	Vertigo, tinnitus, svimmelhed
<b>Hjerte</b>	
Meget sjælden	Hjertestop
<b>Vaskulære sygdomme:</b>	
Almindelig	Blodtryksfald
Sjælden	Vaskulitis
<b>Luftveje, thorax og mediastinum:</b>	
Almindelig	Dyspnø, stridor
<b>Mave-tarm-kanalen:</b>	

Sjælden	Kvalme
Meget sjælden	Pseudomembranøs enterocolitis
Ikke kendt	Opkastning, diarré
<b>Hud og subkutane væv:</b>	
Almindelig	Rødme af overkroppen ("red man syndrome"), eksantem og inflammation af slimhinder, pruritus, urticaria
Meget sjælden	Exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson's syndrom, Lyell's syndrom, Lineær IgA bulløs dermatose
Ikke kendt	Eosinofili og systemiske symptomer (DRESS syndrom), AGEP (akut generaliseret eksantematøs pustulose)
<b>Nyrer og urinveje:</b>	
Almindelig	Nyreinsufficiens, der primært viser sig ved øget serumkreatinin og serumurea
Sjælden	Interstitiel nefritis, akut nyresvigt
Ikke kendt	Akut tubulær nekrose
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</b>	
Almindelig	Flebitis, rødme af overkroppen og ansigtet
Sjælden	Lægemiddelinduceret feber, kulderystelser, smerter og muskelkramper i brystet og rygmusklerne

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reversibel neutropeni, der normalt starter en uge eller mere efter indtræden af intravenøs terapi eller efter total dosis på mere end 25 g.

Under eller kort tid efter hurtig infusion kan anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner inklusive hvæsen forekomme. Reaktionerne aftager, når indgivelsen standses, som regel efter 20 minutter til 2 timer. Vancomycin skal indgives langsomt (se punkt 4.2 og 4.4). Nekrose kan forekomme efter intramuskulær injektion.

Tinnitus, muligvis som et forstadium til døvhed, bør betragtes som en indikation på at afbryde behandlingen.

Ototoksicitet har primært været rapporteret hos patienter, der fik høje doser; eller ved samtidig behandling med andre ototoksiske lægemidler som aminoglykosid; eller hos patienter, der i forvejen havde nedsat nyrefunktion eller nedsat hørelse.

Hvis der er mistanke om en bulløs lidelse, bør behandlingen afbrydes, og der bør søges specialiseret dermatologisk vurdering.

#### Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen er generelt den samme for børn og voksne patienter. Nefrotoksicitet er beskrevet hos børn, sædvanligvis i forbindelse med andre nefrotoksiske lægemidler såsom aminoglykosider.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V\\*](#).

## **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

[Dette afsnit skal lyde som følger:]

### Virkningsmekanisme

Vancomycin er et tricyklisk glykopeptidantibiotikum, som hæmmer syntesen af cellevæggen i følsomme bakterier ved binding med høj affinitet til D-alanyl-D-alanin-terminalen af cellevæggens prækursorer. Lægemidlet er baktericidt for delende mikroorganismer. Desuden svækker det permeabiliteten af bakteriecellemembranen og RNA-syntesen.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Vancomycin udviser koncentrationsuafhængig aktivitet med arealet under koncentrationskurven (AUC) divideret med den minimale inhiberende koncentration (MIC) af målorganismen som den primære prædiktive parameter for effektivitet. På basis af in vitro-data, data fra dyreforsøg og begrænsede menneskelige data er et AUC/MIC-forhold på 400 blevet etableret som PK/PD mål for at opnå klinisk effektivitet med vancomycin. For at nå dette mål, når MIC er  $\geq 1,0$  mg/l, er dosering i det øvre område og høj dal-koncentration i serum (15-20 mg/l) påkrævet (se punkt 4.2).

### Resistensmekanisme

Erhvervet resistens over for glykopeptider er mest almindelig i enterokokker og er baseret på erhvervelse af forskellige van-genkomplekser, som modificerer D-alanyl-D-alanin målet til D-alanyl-D-lactat eller D-alanyl-D-serin, som binder vancomycin dårligt. I nogle lande er der observeret en stigning i tilfældene af resistens, især i enterokokker; multiresistente stammer af *Enterococcus faecium* er særligt foruroligende.

Van-gener er sjældent blevet fundet i *Staphylococcus aureus*, hvor ændringer i cellevægstruktur resulterer i "intermediær" følsomhed, som i reglen er heterogen. Også methicillinresistente *Staphylococcus*-stammer (MRSA) med nedsat følsomhed for vancomycin er rapporteret. Den reducerede følsomhed eller resistens over for vancomycin i *Staphylococcus* er ikke velforstået. Der kræves adskillige genetiske elementer og mange mutationer.

Der er ingen krydsresistens mellem vancomycin og andre klasser af antibiotika. Krydsresistens med andre glykopeptidantibiotika, såsom teicoplanin, forekommer. Sekundær udvikling af resistens under behandling er sjælden.

### Synergi

Kombinationen af vancomycin med et aminoglykosidantibiotikum har en synergistisk virkning mod mange stammer af *Staphylococcus aureus*, ikke-enterococcale gruppe D-streptokokker, enterokokker og streptokokker af *Viridans*gruppen. Kombinationen af vancomycin og et cefalosporin har en synergistisk virkning mod nogle oxacillin-resistente *Staphylococcus epidermidis*-stammer, og kombinationen af vancomycin og rifampicin har en synergistisk virkning mod *Staphylococcus epidermidis* og en delvis synergistisk virkning mod nogle *Staphylococcus aureus*-stammer. Da vancomycin i kombination med et cefalosporin også kan have en antagonistisk virkning mod nogle *Staphylococcus epidermidis*-stammer og, i kombination med rifampicin, mod nogle *Staphylococcus aureus*-stammer, er forudgående tests for synergisme nyttige.

Der bør indhentes prøver til bakteriekulturer med henblik på at isolere og identificere de sygdomsfremkaldende organismer og bestemme deres følsomhed over for vancomycin.

#### Resistensbestemmelse breakpoints

Vancomycin er aktivt mod grampositive bakterier, såsom stafylokokker, streptokokker, enterokokker, pneumokokker, og clostridier. Gramnegative bakterier er resistente.

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter, og lokal information om resistens er ønskelig, især ved behandling af alvorlige infektioner. Om nødvendigt bør der søges ekspertrådgivning, når den lokale forekomst af resistens er således, at brug af midlet ved blot nogle typer af infektioner er tvivlsom. Her gives der kun en skønsmæssig vejledning om chancen for, at mikroorganismer er følsomme for vancomycin.

MIC-breakpoints fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er som følger:

	<u>Følsom</u>	<u>Resistent</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Koagulase-negative stafylokokker <sup>1</sup>	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
Streptococcus grupper A, B, C og G	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Gram positive anaerober	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L

<sup>1</sup> S. aureus med vancomycin MIC-værdier på 2 mg/l er på grænsen af vildtypedistribution, og der kan være en forringet klinisk respons.

<b><u>Arter, der almindeligvis er følsomme:</u></b>
<b>Grampositive</b> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Methicillinresistent Staphylococcus aureus</i> <i>Koagulase-negative Staphylococci</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
<b>Anaerobe arter</b> <i>Clostridium</i> spp. undtagen <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<b><u>Arter, for hvilke erhvervet resistens kan være et problem</u></b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<b><u>Naturligt resistente organismer</u></b>
<b>Alle Gramnegative bakterier</b>  <b>Grampositive aerobe arter</b> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> ,

*Heterofermentative Lactobacillus,  
Leuconostoc spp  
Pediococcus spp.*

**Anaerobe arter**

*Clostridium innocuum*

**Fremkomsten af resistens over for vancomycin varierer fra et sygehus til et andet, og derfor bør et lokalt mikrobiologisk laboratorium kontaktes for relevant lokal information.**

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

*[Dette afsnit skal lyde som følger:]*

### Absorption

Vancomycin indgives intravenøst til behandling af systemiske infektioner.

Hos patienter med normal nyrefunktion giver intravenøs infusion af flere doser af 1 g vancomycin (15 mg/kg) i 60 minutter omtrentlige gennemsnitlige plasmakoncentrationer på 50-60 mg/l, 20-25 mg/l og 5-10 mg/l, henholdsvis med det samme, 2 timer og 11 timer efter afslutning af infusionen. Plasmaniveauerne opnået efter flere doser svarer til dem opnået efter en enkelt dosis.

*[For parenterale formuleringer godkendt til intraperitoneal administration, skal følgende ordlyd inkluderes:]*

Hvis vancomycin administreres intraperitonealt under en peritonealdialyse, når ca. 30-65% det systemiske kredsløb i løbet af de første 6 timer. Efter intraperitoneal administration af 30 mg/kg opnås serumniveauer på ca. 10 mg/l.

*[For parenterale formuleringer godkendt til oral anvendelse skal følgende ordlyd inkluderes:]*

Vancomycin absorberes normalt ikke i blodet efter oral administration. Imidlertid kan absorption forekomme efter oral administration til patienter med (pseudomembranøs) colitis. Dette kan føre til vancomycinakkumulering hos patienter med samtidig nedsat nyrefunktion.

### Fordeling

Fordelingsvolumenet er ca. 60 l/1,73 m<sup>2</sup> legemsoverflade. Ved serumkoncentrationer af vancomycin på 10 mg/l til 100 mg/l er bindingen af lægemidlet til plasmaproteiner ca. 30-55%, målt ved ultrafiltrering.

Vancomycin diffunderer let over placenta og fordeles i navlestrengsblodet. Hos ikke-betændte meninges passerer vancomycin kun blod-hjerne-barrieren i ringe grad.

### Biotransformation

Lægemidlet metaboliseres kun i lille omfang. Efter parenteral administration udskilles det renalt via glomerulær filtration, næsten fuldstændigt som det mikrobiologisk aktive stof (ca. 75-90% inden for 24 timer).

## Elimination

Halveringstiden af vancomycin er 4 til 6 timer hos patienter med normal nyrefunktion og 2,2-3 timer hos børn. Plasmaclearance er ca. 0,058 l/kg/h og renal clearance ca. 0,048 l/kg /time. I de første 24 timer udskilles ca. 80% af en administreret dosis af vancomycin i urinen gennem glomerulær filtration. Nedsat nyrefunktion forsinker udskillelsen af vancomycin. Hos patienter uden egen nyrefunktion er den gennemsnitlige halveringstid 7,5 dage. På grund af ototoksicitet af vancomycin er terapi-adjuvant monitorering af plasmakoncentrationen indikeret i sådanne tilfælde.

Galdesekretion er ubetydelig (mindre end 5% af en dosis).

Selvom vancomycin ikke elimineres effektivt ved hæmodialyse eller peritonealdialyse, har der været rapporter om en stigning i vancomycinclearance med hæmoperfusion og hæmofiltration.

*[For parenterale formuleringer godkendt til oral anvendelse skal følgende ordlyd inkluderes:]*

Efter oral administration genfindes kun en del af den administrerede dosis i urinen. I modsætning hertil er høje koncentrationer af vancomycin fundet i fæces (> 3100 mg/kg ved doser på 2 g/dag).

## Linearitet/non-linearitet

Vancomycinkoncentrationen forøges almindeligvis proportionalt med stigende dosis. Plasmakoncentrationerne under indgivelse af flere doser er de samme som efter administration af en enkelt dosis.

## Egenskaber hos specifikke grupper

### *Nedsat nyrefunktion*

Vancomycin elimineres primært ved glomerulær filtration. Hos patienter med nedsat nyrefunktion er den terminale eliminationshalveringstid af vancomycin forlænget, og den totale clearance er reduceret. Efterfølgende skal optimal dosis beregnes i overensstemmelse med doseringsanbefalingerne i punkt 4.2. Dosering og administration.

### *Nedsat leverfunktion*

Vancomycins farmakokinetiske forhold er ikke ændret hos patienter med nedsat leverfunktion.

### *Gravide:*

Markant øgede doser kan være nødvendige for at opnå terapeutiske serumkoncentrationer hos gravide (se punkt 4.6).

### *Overvægtige patienter*

Vancomycinfordelingen kan være ændret for overvægtige patienter som følge af stigninger i distributionsvolumen, i renal clearance og eventuelle ændringer i plasmaproteinbinding. Hos denne befolkningsgruppe er det fundet, at vancomycinserumkoncentrationen er højere end forventet hos raske, mandlige voksne (se punkt 4.2).

## Pædiatrisk population

Vancomycin PK har udvist bred inter-individuel variation hos præmature og fuldbårne nyfødte. Hos nyfødte varierer vancomycins fordelingsvolumen efter intravenøs administration mellem 0,38 og 0,97 l/kg, svarende til værdierne hos voksne, mens clearance varierer mellem 0,63 og 1,4 ml/kg/min. Halveringstid varierer mellem 3,5 og 10 timer og er længere end hos voksne, hvilket afspejler de sædvanlige, lavere værdier for clearance hos den nyfødte.



Hos spædbørn og ældre børn spænder fordelingsvolumen mellem 0,26-1,05 l/kg, mens clearance varierer mellem 0,33-1,87 ml/kg/min.

#### **INDLÆGSSEDDEL**

***Bemærk: Den eksisterende indlægsseddel skal ændres (indsættelse, udskiftning eller sletning af teksten efter behov) for at afspejle nedenstående ordlyd.***

[For alle vancomycin 125 mg kapsler]

<{(Handelsnavn) vancomycin 125 mg kapsel}>

[For alle vancomycin 250 mg kapsler]

<{(Handelsnavn) vancomycin 250 mg kapsel}>

[Skal udfyldes nationalt]

## 1. Virkning og anvendelse

Vancomycin er et antibiotikum, der tilhører en gruppe af antibiotika, som kaldes glykopeptider. Vancomycin virker ved at udrydde visse bakterier, der forårsager infektioner.

Vancomycin anvendes til voksne og unge fra 12 år og derover til behandling af infektioner i slimhinden i tynd- og tyktarmen med skader på slimhinden (pseudomembranøs colitis), forårsaget af bakterien *Clostridium difficile*.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage [handelsnavn]

### Tag ikke [handelsnavn]

- hvis du er allergisk over for vancomycin eller et af de øvrige indholdsstoffer i <X> (angivet i afsnit 6).

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager <X>, hvis:

- du lider af betændelse i mave-tarm-kanalen (der kan være risiko for, at du får bivirkninger, især hvis du også lider af en nyresygdom).

Vancomycin kapsler er ikke egnet til børn under 12 år eller til unge, der ikke er i stand til at sluge dem. Andre typer af dette lægemiddel kan være bedre egnet til børn. Spørg lægen eller apotekspersonalet.

## 3. Sådan skal du tage [Handelsnavn]

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### Voksne og unge (fra 12 år og derover)

Den anbefalede dosis er 125 mg hver 6. time. I visse tilfælde kan lægen beslutte at give en højere daglig dosis på op til 500 mg hver 6. time. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 2 g.

Hvis du tidligere har haft betændelse i slimhinden, er det muligt, at du skal have en anden dosis og en anden varighed af behandlingen.

### Indgivelse

Til oral anvendelse.

Kapslerne skal sluges hele med vand.

Den sædvanlige behandlingsvarighed er 10 dage, men varigheden kan være en anden, afhængigt af hvordan den enkelte patient reagerer på behandlingen.

#### 4. Bivirkninger

*[Dette afsnit skal lyde som følger:]*

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Vancomycin kan forårsage allergiske reaktioner, selvom alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk chok) er sjældne. Gå straks til lægen, hvis du pludselig får pibende vejrtrækning, åndedrætsbesvær, rødme på den øverste del af kroppen, udslæt eller kløe.**

Optagelsen af vancomycin fra mave-tarm-kanalen er ubetydelig. Derfor er bivirkninger efter indtagelse af kapsler usandsynlige.

Hvis du har en betændelsessygdom i fordøjelseskanalen, især hvis du også har en nyresygdom, kan der dog forekomme bivirkninger som dem, der opstår, når vancomycin gives som infusion. Derfor er der medtaget oplysninger om de bivirkninger, der er indberettet for vancomycin givet som infusion, og den hyppighed, de kan forekomme med.

##### **Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 10 personer):**

- Fald i blodtryk
- Stakåndethed, støjende vejrtrækning (en høj lyd som følge af besværet luftgennemstrømning i de øvre luftveje)
- Udslæt og betændelse i munden, kløe, kløende udslæt, nældefeber
- Nyreproblemer, der primært kan påvises ved blodprøver
- Rødmen på overkrop og ansigt, venebetændelse.

##### **Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 100 personer):**

- Midlertidigt eller permanent tab af hørelse.

##### **Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 1.000 personer):**

- Fald i antallet af hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader (de blodlegemer, der er ansvarlige for, at blodet størkner)
- Stigning i antallet af visse af de hvide blodlegemer i blodet
- Tab af balanceevne, ringen for ørene, svimmelhed
- Betændelse i blodkarrene
- Kvalme
- Betændelse i nyrerne og nyresvigt
- Smerter i bryst- og rygmuskler
- Feber, kulderystelser.

### **Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer):**

- Pludseligt udbrud af alvorlig allergisk hudreaktion med skællende, blæredannende hud; kan være ledsaget af høj feber og ledsmerter
- Hjertestop
- Betændelse i tarmen, der giver mavesmerter og diarré, som kan indeholde blod.

### **Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):**

- Opkastninger, diarré
- Forvirring, døsighed, mangel på energi, hævelse, væskeophobning, nedsat vandladning
- Udslæt med hævelse eller smerter bag ørerne, i nakken, lysken, under hagen og armhulen (hævede lymfeknuder), unormale blod- og leverfunktionstests
- Udslæt med blærer og feber.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Andre informationskilder**

#### **Rådgivning/medicinsk uddannelse**

Antibiotika anvendes til at helbrede bakterielle infektioner. De er virkningsløse mod virusinfektioner.

Hvis din læge har ordineret antibiotika, har du brug for dem mod netop din nuværende sygdom.

På trods af antibiotika kan nogle bakterier overleve eller vokse. Dette fænomen kaldes resistens: visse antibiotiske behandlinger bliver virkningsløse.

Misbrug af antibiotika øger resistensen. Du kan endda hjælpe bakterierne til at blive resistente, hvilket kan forsinke din helbredelse eller nedsætte antibiotikumets effektivitet, hvis du ikke overholder den korrekte:

- dosering
- tidsplan
- behandlingsvarighed.

For at bevare virkningen af dette lægemiddel er det derfor vigtigt, at du:

- 1 – kun anvender antibiotika, når du får dem ordineret.
- 2 – altid følger ordinationen nøje.
- 3 – ikke genbruger antibiotika uden recept, selv om du vil behandle en lignende sygdom.

4 – ikke giver dit antibiotikum til en anden; måske passer det ikke til vedkommendes sygdom.

5 – efter endt behandling afleverer alle ubrugte lægemidler på apoteket for at sikre, at de bortskaffes korrekt.

*[For alle vancomycin 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning]*

<{(Handelsnavn) vancomycin 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning}>

*[For alle vancomycin 1000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning]*

<{(Handelsnavn) vancomycin 1000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning}>

*[Udfyldes nationalt]*

## **1. Virkning og anvendelse**

Vancomycin er et antibiotikum, der tilhører en gruppe af antibiotika, som kaldes glykopeptider. Vancomycin virker ved at udrydde visse bakterier, der forårsager infektioner.

Vancomycin pulver opløses til en <infusionsopløsning> <eller en> <oral opløsning>.

*[For vancomycin pulver til koncentrat til infusionsvæske godkendt til intravenøs anvendelse]*

Vancomycin anvendes til alle aldersgrupper ved infusion til behandling af følgende alvorlige betændelsestilstande:

- betændelser i huden og i væv under huden
- betændelser i knogler og led
- lungebetændelse (også kaldet "pneumoni")
- betændelse i hjertehinden (endocarditis) og for at forhindre endocarditis hos risikopatienter, når der foretages større kirurgiske indgreb
- betændelse i centralnervesystemet
- betændelse i blodet forbundet med de betændelser, der er anført ovenfor.

*[For parenterale formuleringer godkendt til intraperitoneal anvendelse:]*

- hos patienter i peritonealdialyse anvendes vancomycin til voksne og børn til behandling af infektioner relateret til peritonealdialyse.

*[For vancomycin pulver til koncentrat til infusionsvæske godkendt til oral anvendelse]*

Vancomycin kan gives oralt til voksne og børn til behandling af infektion i slimhinden i tynd- og tyktarmen med skader på slimhinden (pseudomembranøs colitis), forårsaget af bakterien *Clostridium difficile*.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Vancomycin**

### **Brug ikke [handelsnavn]**

- hvis du er allergisk over for vancomycin eller et af de øvrige indholdsstoffer i <X> (angivet i afsnit 6).

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager <X>, hvis:

- du tidligere har haft en allergisk reaktion over for teicoplanin, fordi det kan betyde, at du også er allergisk over for vancomycin
- du har en hørelidelse, især hvis du er ældre (du skal muligvis have foretaget høreprøver under behandlingen)
- du har en nyrelidelse (du skal have dit blod og dine nyrer undersøgt under behandlingen)
- du, i stedet for oralt, får vancomycin ved infusion til behandling af diarré forbundet med infektion af bakterien *Clostridium difficile*.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet under behandlingen med vancomycin, hvis:

- du får vancomycin igennem længere tid (det kan være nødvendigt at få dit blod, din lever og dine nyrer undersøgt under behandlingen)
- du udvikler en hudreaktion under behandlingen
- du udvikler alvorlig eller langvarig diarré under eller efter anvendelse af vancomycin; hvis det sker, skal du straks kontakte din læge. Det kan være et tegn på betændelse i tarmen (pseudomembranøs colitis), som kan forekomme efter behandling med antibiotika.

### **Børn**

Vancomycin skal anvendes med særlig forsigtighed hos for tidligt fødte spædbørn og spædbørn, fordi deres nyrer ikke er fuldt udviklede, og de kan ophobe vancomycin i blodet. For denne aldersgruppe skal der muligvis tages blodprøver til kontrol af vancomycinniveauet i blodet.

Samtidig administration af vancomycin og bedøvelsesmidler er blevet forbundet med hudrødme (erythem) og allergiske reaktioner hos børn. Ligeledes kan samtidig anvendelse med andre lægemidler såsom aminoglykosidantibiotika, non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er, fx ibuprofen) eller amphotericin B (lægemiddel mod svampeinfektion) øge risikoen for nyreskader. Derfor kan hyppigere blod- og urinprøver være nødvendige.

### **3. Sådan skal du bruge [Handelsnavn]**

Du får Vancomycin af sundhedspersonalet, mens du er på sygehuset. Lægen beslutter, hvor meget medicin du skal have hver dag, og hvor længe behandlingen skal vare.

#### **Dosering**

Den dosis, du får, afhænger af:

- din alder
- din vægt



- den infektion, du har
- hvor godt dine nyrer fungerer
- din hørelse
- anden medicin, du eventuelt tager.

### **Intravenøs indgivelse**

#### **Voksne og unge (fra 12 år og ældre)**

Doseringen vil blive beregnet i forhold til din legemsvægt. Den sædvanlige infusionsdosis er 15 til 20 mg pr. kg legemsvægt og gives normalt hver 8. til 12. time. I visse tilfælde kan lægen beslutte at give en indledende dosis på op til 30 mg pr. kg legemsvægt. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 2 g.

#### **Anvendelse til børn**

##### Børn i alderen fra en måned til 12 år

Doseringen beregnes i forhold til din legemsvægt. Den sædvanlige infusionsdosis er 10 til 15 mg pr. kg legemsvægt og gives normalt hver 6. time.

##### For tidligt fødte og fuldbårne nyfødte (fra 0 til 27 dage)

Doseringen vil blive beregnet i henhold til den postmenstruelle alder (tidsrummet mellem sidste menstruations første dag og fødsel (gestationsalder) plus tiden efter fødslen (postnatal alder)).

Ældre, gravide og patienter med nyrelidelser, herunder patienter i dialyse, kan have brug for en anden dosis.

*[For parenterale formuleringer godkendt til intraperitoneal anvendelse:]*

### **Intraperitoneal indgivelse**

#### **Voksne og børn**

Ved anvendelse til behandling af infektioner relateret til peritonealdialyse vil din læge beslutte, præcis hvor meget vancomycin du har brug for.

*[For parenterale formuleringer godkendt til oral anvendelse:]*

### **Oral indgivelse**

#### **Voksne og unge (fra 12 til 18 år)**

Den anbefalede dosis er 125 mg hver 6. time. I visse tilfælde kan lægen beslutte at give en højere daglig dosis på op til 500 mg hver 6. time. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 2 g.

Hvis du tidligere har haft betændelse i slimhinden, er det muligt, at du skal have en anden dosis og en anden varighed af behandlingen.

#### **Anvendelse til børn**

##### *Nyfødte, spædbørn og børn under 12 år*

Den anbefalede dosis er 10 mg pr. kg legemsvægt og gives normalt hver 6. time. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 2 g.

## **Indgivelse**

Intravenøs infusion betyder, at lægemidlet strømmer fra en infusionsflaske eller -pose gennem en slange til et af blodkarrene og ind i kroppen. Lægen eller sundhedspersonalet vil altid give vancomycin i blodet og ikke i en muskel.

Vancomycin vil blive givet i en vene i mindst 60 minutter.

*[For parenterale formuleringer godkendt til intraperitoneal anvendelse:]*

Ved anvendelse til behandling af infektioner relateret til peritonealdialyse vil vancomycin blive tilsat til dialysatopløsningen i forbindelse med dialyse, hvor dialysevæsken forbliver i bughulen i lang tid (long dwell-dialyse).

*[For parenterale formuleringer godkendt til oral anvendelse:]*

Hvis lægemidlet gives som behandling for lidelser i mave-tarm-kanalen (såkaldt pseudomembranøs colitis), skal det indgives som en opløsning til oral anvendelse (du skal tage medicinen gennem munden).

*Varighed af behandlingen*

Varigheden af behandlingen afhænger af, hvilken infektion du har, og kan vare i flere uger.

Varigheden af behandlingen kan variere, alt efter hvor godt den enkelte patient reagerer på behandlingen.

Under behandlingen kan du få taget blodprøver, blive bedt om at give urinprøver og skal muligvis have foretaget en høretest for at fastslå mulige bivirkninger.

## **4. Bivirkninger**

*[Dette afsnit skal lyde som følger:]*

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Vancomycin kan forårsage allergiske reaktioner, selvom alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk chok) er sjældne. Gå straks til lægen, hvis du pludselig får pibende vejrtrækning, åndedrætsbesvær, rødme på den øverste del af kroppen, udslæt eller kløe.**

*[For parenterale formuleringer godkendt til oral anvendelse:]*

Optagelsen af vancomycin fra mave-tarm-kanalen er ubetydelig. Hvis du har en betændelsessygdom i fordøjelseskanalen, især hvis du også har en nyresygdom, kan der dog forekomme bivirkninger som dem, der opstår, når vancomycin gives ved infusion.

**Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 10 personer):**

- Fald i blodtryk

- Stakåndethed, støjende vejrtrækning (en høj lyd som følge af besværet luftgennemstrømning i de øvre luftveje)
- Udslæt og betændelse i munden, kløe, kløende udslæt, nældefeber
- Nyreproblemer, der primært kan påvises ved blodprøver
- Rødmen på overkrop og ansigt, venebetændelse.

**Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 100 personer):**

- Midlertidigt eller permanent tab af hørelse.

**Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 1.000 personer):**

- Fald i antallet af hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader (de blodlegemer, der er ansvarlige for, at blodet størkner)
- Stigning i antallet af visse af de hvide blodlegemer i blodet
- Tab af balanceevne, ringen for ørene, svimmelhed
- Betændelse i blodkarrene
- Kvalme
- Betændelse i nyrerne og nyresvigt
- Smerter i bryst- og rygmuskler
- Feber, kulderystelser.

**Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer):**

- Pludseligt udbrud af alvorlig allergisk hudreaktion med skællende, blæredannende hud; kan være ledsaget af høj feber og ledsmerter
- Hjertestop
- Betændelse i tarmen, der giver mavesmerter og diarré, som kan indeholde blod.

**Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):**

- Opkastninger, diarré
- Forvirring, døsighed, mangel på energi, hævelse, væskeophobning, nedsat vandladning
- Udslæt med hævelse eller smerter bag ørerne, i nakken, lysken, under hagen og armhulen (hævede lymfeknuder), unormale blod- og leverfunktionstests
- Udslæt med blærer og feber.

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Andre informationskilder**

#### **Rådgivning / medicinsk uddannelse**

Antibiotika anvendes til at helbrede bakterielle infektioner. De er virkningsløse mod virusinfektioner.

Hvis din læge har ordineret antibiotika, har du brug for dem mod netop din nuværende sygdom.

På trods af antibiotika kan nogle bakterier overleve eller vokse. Dette fænomen kaldes resistens: visse antibiotiske behandlinger bliver virkningsløse.

Misbrug af antibiotika øger resistensen. Du kan endda hjælpe bakterierne til at blive resistente, hvilket kan forsinke din helbredelse eller nedsætte antibiotikumets effektivitet, hvis du ikke overholder den korrekte:

- dosering
- tidsplan
- behandlingsvarighed.

For at bevare virkningen af dette lægemiddel er det derfor vigtigt, at du:

- 1 – kun anvender antibiotika, når du får dem ordineret.
- 2 – altid følger ordinationen nøje.
- 3 – ikke genbruger antibiotika uden recept, selv om du vil behandle en lignende sygdom.