

## **BILAGA III**

### **PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

*OBS:*

Dessa ändringar av relevanta delar av produktinformationen är resultatet av hänskjutningsförfarandet.

Produktinformationen kan senare uppdateras av de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna i samarbete med referensmedlemsstaten, i enlighet med förfarandena i kapitel 4, avdelning III i Direktiv 2001/83 / EG.

## **PRODUKTRESUMÉ**

## Kapslar

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

[För alla vankomycin 125 mg kapsel]

<{(Produktnamn) vankomycin 125 mg kapsel}>

[För alla vankomycin 250 mg kapsel]

<{(Produktnamn) vankomycin 250 mg kapsel}>

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

[För alla vankomycin 125 mg kapsel]

[Följande formulering ska återspeglas i detta avsnitt]

1 kapsel innehåller 125 mg vankomycinhydroklorid motsvarande 125 000 IE vankomycin.

[För alla vankomycin 250 mg kapsel]

[Följande formulering ska återspeglas i detta avsnitt]

1 kapsel innehåller 250 mg vankomycinhydroklorid motsvarande 250 000 IE vankomycin.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

[Detta avsnitt ska innehålla följande text:]

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

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antibakteriella medel bör beaktas.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

[Detta avsnitt ska innehålla följande text:]

##### Dosering

Vuxna och ungdomar i åldern 12 till under 18 år

[Detta avsnitt ska innehålla följande text:]

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

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

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

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

#### Särskilda populationer

##### *Nedsatt njurfunktion*

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

##### *Pediatrik population*

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

#### Administreringsätt

För oral användning.

Kapseln ska inte öppnas och ska sväljas med mycket vatten.

### **4.3 Kontraindikationer**

[*Detta avsnitt ska innehålla följande text:*]

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

[*Detta avsnitt ska innehålla följande text:*]

#### **Endast oral användning**

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

#### **Potential för systemisk absorption**

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

#### **Njurtoxicitet**

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

#### **Ototoxicitet**

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

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

Motilitetshämmande läkemedel bör undvikas och användning av protonpumpshämmare bör omprövas.

#### **Utveckling av läkemedelsresistenta bakterier**

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

### **4.8 Biverkningar**

*[Detta avsnitt ska innehålla följande text:]*

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

När vankomycin administreras parenteralt är de vanligaste biverkningarna flebit, pseudo-allergiska reaktioner och rodnad på överkroppen ("red-neck syndrome") i samband med för snabb intravenös infusion av vankomycin.

#### Tabellförteckning över biverkningar

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

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

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); ovanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ ); mycket sällsynta ( $<1/10\ 000$ ); inte känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Organsystem</b>	
<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
<b>Blodet och lymfsystemet:</b>	
Sällsynta	Reversibel neutropeni, agranulocytos, eosinofili, trombocytopeni, pancytopeni
<b>Immunsystemet:</b>	
Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska reaktioner
<b>Öron och balansorgan:</b>	
Ovanliga	Övergående eller permanent hörselnedsättning
Sällsynta	Vertigo, tinnitus, yrsel
<b>Hjärtat</b>	
Mycket sällsynta	Hjärtstopp
<b>Blodkärl:</b>	
Vanliga	Blodtryckssänkning
Sällsynta	Vaskulit
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</b>	
Vanliga	Dyspné, stridor
<b>Magtarmkanalen:</b>	
Sällsynta	Illamående
Mycket sällsynta	Pseudomembranös enterokolit
Ingen känd frekvens	Kräkningar, diarré
<b>Hud och subkutan vävnad:</b>	
Vanliga	Rodnad på överkroppen ("red man syndrome"), exantem och slemhinneinflammation, klåda, urtikaria
Mycket sällsynta	Exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom, Linjär IgA bullös dermatos
Ingen känd frekvens	Eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), AGEP (akut generaliserad exantemös pustulos)
<b>Njurar och urinvägar:</b>	
Vanliga	Njurinsufficiens manifesterad främst som förhöjt serumkreatinin och serumurea

Sällsynta	Interstitiell nefrit, akut njursvikt
Ingen känd frekvens	Akut tubulär nekros
<b>Symtom vid administreringsstället:</b>	
Vanliga	Flebit, rodnad på överkroppen och i ansiktet
Sällsynta	Läkemedelsinducerad feber, frossa, smärta och muskelspasmer i bröst- och ryggmuskler

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

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

Om ett bullöst syndrom misstänks ska läkemedlet sättas ut och dermatologisk bedömning bör utföras av specialist.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

*[Detta avsnitt ska innehålla följande text:]*

*[Följande stycken ska återspeglas i det här avsnittet:]*

(...)

#### Verkningsmekanism

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

### Resistensmekanism

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

Van-gener har i sällsynta fall hittats i *Staphylococcus aureus*, där förändringar i cellväggstrukturen resulterar i "intermediär" känslighet, vilken vanligtvis är heterogen. Dessutom har meticillinresistenta *Staphylococcus*-stammar (MRSA) med minskad känslighet för vankomycin rapporterats. Den minskade känsligheten eller resistensen mot vankomycin i *Staphylococcus* är inte klarlagd. Flera genetiska element och flera mutationer krävs.

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

### Brytpunkter för resistensbestämning

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

[*Detta avsnitt ska innehålla följande text:*]

### Absorption

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

### Eliminering

En oral dos utsöndras nästan uteslutande i feces. Under flera doser på 250 mg var 8:e timme för 7 doser översteg koncentrationen av vankomycin i feces, hos frivilliga, 100 mg/kg i de flesta proven. Inga blodkoncentrationer detekterades och förekomsten i urin översteg inte 0,76 %.



## **Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning**

### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

*[För alla vankomycin 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning]*

<{(Produktnamn) vankomycin 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning}>

*[För alla vankomycin 1000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning]*

<{(Produktnamn) vankomycin 1000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning}>

### **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

*[För alla vankomycin 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, följande formulering ska återspeglas i detta avsnitt]*

1 injektionsflaska innehåller 500 mg vankomycinhydroklorid motsvarande 500 000 IE vankomycin.

*[För alla vankomycin 1000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, följande formulering ska återspeglas i detta avsnitt]*

1 injektionsflaska 1000 mg innehåller vankomycinhydroklorid motsvarande 1 000 000 IE vankomycin.

(...)

### **4. KLINISKA UPPGIFTER**

#### **4.1 Terapeutiska indikationer**

*[Detta avsnitt ska innehålla följande text:]*

*[För vankomycin pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning för parenteral administrering, ska indikationerna vara följande:]*

#### Intravenös administrering

Vankomycin är indicerat i alla åldersgrupper för behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1):

- komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner (cSSTI)
- skelett- och ledinfektioner
- samhällsförvärd lunginflammation (CAP)
- sjukhusförvärd lunginflammation (HAP), inklusive ventilatorassocierad lunginflammation (VAP)
- infektiös endokardit

*[För parenterala formuleringar godkända för följande indikationer:]*

- akut bakteriell meningit
- bakteriemi som är associerad med eller är misstänkt för att vara associerad med något av ovanstående.

Vankomycin är också indicerat för perioperativ antibakteriell profylax hos patienter i alla åldersgrupper som riskerar att utveckla bakteriell endokardit vid större kirurgiska ingrepp.

*[För parenterala formuleringar godkända för intraperitoneal användning ska indikationen vara enligt följande:]*

#### Intraperitoneal administrering

Vankomycin är indicerat i alla åldersgrupper för behandling av peritonit associerad med peritonealdialys (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

*[För parenterala formuleringar godkända för oral användning, ska indikationen vara följande:]*

#### Oral administrering

Vankomycin är indicerat i alla åldersgrupper för behandling av *Clostridium difficile*-infektion (CDI) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

*[Nedanstående formulering bör införas i det här avsnittet för alla vankomycininnehållande produkter]*

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antibakteriella medel bör beaktas.

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

*[Detta avsnitt ska innehålla följande text:]*

### Dosering

Vankomycin ska i förekommande fall administreras i kombination med andra antibakteriella läkemedel.

#### *Intravenös administrering*

Den initiala dosen bör baseras på total kroppsvikt. Efterföljande dosjusteringar bör baseras på serumkoncentrationer för att uppnå önskade terapeutiska koncentrationer. Njurfunktionen måste beaktas för efterföljande doser och administreringsintervall.

#### Patienter i åldern 12 år och äldre

Den rekommenderade dosen är 15-20 mg per kg kroppsvikt var 8:e till 12:e timme (får ej överskrida 2 g per dos).

Hos allvarligt sjuka patienter kan en laddningsdos på 25-30 mg per kg kroppsvikt användas för att underlätta att man snabbt uppnår önskade dalvärdeskoncentrationer av vankomycin i serum.

#### Spädbarn och barn i åldrarna från en månad till mindre än 12 år

Den rekommenderade dosen är 10-15 mg per kg kroppsvikt var 6:e timme (se avsnitt 4.4).

Fullgångna nyfödda (från födsel till 27 dagars ålder) och prematura nyfödda (från födsel till förväntat födelsedatum plus 27 dagar)

För att etablera doseringsregimen för nyfödda bör man söka råd från en läkare som är erfaren i hanteringen av nyfödda. Ett möjligt sätt att dosera vankomycin hos nyfödda illustreras i följande tabell: (se avsnitt 4.4)

PMA (veckor)	Dos (mg/kg)	Administreringsintervall (h)
< 29	15	24
29-35	15	12
> 35	15	8

PMA: postmenstruell ålder [(tid som förflutit mellan den första dagen i den sista menstruationsperioden och födelsen (gestationsåldern) plus tiden som förflutit efter födseln)].

*[För parenterala formuleringar godkända för perioperativ antibakteriell profylax, inkludera följande formulering:]*

Perioperativ profylax mot bakteriell endokardit hos alla åldersgrupper

Den rekommenderade dosen är en initialdos på 15 mg/kg före inducering av anestesi. Beorende på hur länge operationen pågår kan en andra vankomycindos behövas.

#### *Behandlingstid*

Föreslagen behandlingstid visas i tabellen nedan. Under alla omständigheter bör behandlingens varaktighet anpassas till typen och svårighetsgraden av infektion samt det individuella kliniska svaret.

Indikation	Behandlingstid
Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner - Icke-nekrotiserande - Nekrotiserande	7 till 14 dagar 4 till 6 veckor*
Skelett- och ledinfektioner	4 till 6 veckor**
Samhällsförvärvad lunginflammation	7 till 14 dagar
Sjukhusförvärvad lunginflammation, inklusive ventilatorassocierad lunginflammation	7 till 14 dagar
Infektiös endokardit	4 till 6 veckor***
Akut bakteriell meningit ( <i>För parenterala formuleringar som godkänts för akut bakteriell meningit</i> )	10 till 21 dagar

\* Fortsätt tills ytterligare debridering inte är nödvändig, patienten har kliniskt förbättrats och patienten är afebril i 48 till 72 timmar

\*\* Längre kurer av oral suppressionsbehandling med lämpliga antibiotika bör övervägas för protesrelaterade ledinfektioner

\*\*\* Varaktighet och behov av kombinationsbehandling baseras på vilken klaff som är engagerad och typ av organismer

## Särskilda populationer

### *Äldre*

Lägre underhållsdoser kan krävas på grund av åldersrelaterad nedsättning av njurfunktionen.

### *Nedsatt njurfunktion*

Hos vuxna och barn med nedsatt njurfunktion bör en initial startdos följd av mätning av dalkoncentrationen av vankomycin i serum övervägas, snarare än dosering enligt doseringsschema, särskilt hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller de som genomgår njurersättningsterapi (RRT) på grund av de många varierande faktorer som kan påverka vankomycinkoncentrationerna hos dessa patienter.

Hos patienter med mild eller måttlig njursvikt får startdosen inte minskas. Hos patienter med svår njursvikt är det att föredra att förlänga administreringsintervallet i stället för att administrera lägre dagliga doser.

Adekvat hänsyn bör tas till samtidig administrering av läkemedel som kan minska vankomycinclearance och/eller förstärka dess biverkningar (se avsnitt 4.4).

Vankomycin dialyseras dåligt genom intermittent hemodialys. Användning av högflödesmembran och kontinuerlig njurersättningsterapi (CRRT) ökar däremot vankomycinclearance och kräver i allmänhet ersättningsdosering (vanligtvis efter hemodialyssessionen vid intermittent hemodialys).

### *Vuxna*

Dosjusteringar hos vuxna patienter kan baseras på uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) med följande formel:

Män:  $[\text{Vikt (kg)} \times 140 - \text{ålder (år)}] / 72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}$ .

Kvinnor:  $0,85 \times \text{värdet beräknat med ovanstående formel}$ .

Den vanliga startdosen för vuxna patienter är 15 till 20 mg/kg som kan administreras var 24:e timme hos patienter med kreatininclearance mellan 20 och 49 ml/min. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 20 ml/min) eller de som står på njurersättningsterapi beror lämplig tid och antal efterföljande doser i stor utsträckning på RRT-modaliteten och bör baseras på dalkoncentrationer av vankomycin i serum och återstående njurfunktion (se avsnitt 4.4). Beroende på den kliniska situationen kan man överväga att vänta med nästa dos i avvaktan på resultaten för vankomycinkoncentrationen.

Hos den kritiskt sjuka patienten med njurinsufficiens bör den initiala laddningsdosen (25 till 30 mg/kg) inte minskas.

### *Pediatrisk population*

Dosjusteringar hos barn i åldern 1 år och äldre kan baseras på uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) enligt den reviderade Schwartz-formeln:

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

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

För spädbarn och nyfödda under 1 år bör man söka expertråd eftersom den reviderade Schwartz-formeln inte är tillämplig på dem.

Vägledande doseringsrekommendationer för den pediatrika populationen visas i tabellen nedan som följer samma principer som hos vuxna patienter.

GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	i.v. dos	Frekvens
50-30	15 mg/kg	Var 12:e timme
29-10	15 mg/kg	Var 24:e timme
< 10	10-15 mg/kg	Upprepad dos baserad på koncentrationer*
Intermittent hemodialys		
Peritonealdialys		
Kontinuerlig njurersättningsterapi	15 mg/kg	Upprepad dos baserad på koncentrationer*

\* Lämpligt val av tidpunkt och antal för efterföljande doser beror till stor del på RRT-modaliteten och bör baseras på vankomycinkoncentrationer i serum erhållna före dosering och på återstående njurfunktion. Beroende på den kliniska situationen kan man överväga att vänta med nästa dos i avvaktan på resultaten för vankomycinkoncentrationen.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt leverfunktion.

#### *Graviditet*

Signifikant ökade doser kan krävas för att uppnå terapeutisk serumkoncentration hos gravida kvinnor (se avsnitt 4.6).

#### *Överviktiga patienter*

Hos överviktiga patienter bör initialdosen anpassas individuellt enligt total kroppsvikt, på samma sätt som för icke-överviktiga patienter.

*[För parenterala formuleringar godkända för intraperitoneal administrering, inkludera följande formulering:]*

#### **Intraperitoneal administrering**

Peritonit associerad med peritonealdialys

#### Vuxna

Intermittent terapi: den rekommenderade dosen är 15-30 mg/kg under lång utbytestid, var femte till sjunde dag.

Kontinuerlig infusion: laddningsdos på 30 mg/kg följt av en underhållsdos på 1,5 mg/kg/påse i alla utbyten.

#### Pediatrik population

Intermittent terapi: initialdos på 30 mg/kg vid lång utbytestid följt av 15 mg/kg var 3-5 dag under lång utbytestid (den andra dosen ska vara tidsbaserad på en blodkoncentration som erhållits 2-4 dagar efter initialdosen, se avsnitt 4.4).

Kontinuerlig infusion: laddningsdos på 1000 mg/liter dialysat följt av 25 mg/liter (efter 3-6 h laddningsdos) i alla utbyten.

Ytterligare doser kan behövas för patienter på automatiserad peritonealdialys (APD), eftersom snabba utbyten i APD kan leda till otillräcklig tid för att uppnå terapeutiska nivåer när vankomycin ges intermittent intraperitonealt.

*[För parenterala formuleringar som är godkända för oral användning, bör följande återspeglas i detta avsnitt]*

### **Oral administrering**

*Patienter i åldern 12 år och äldre*

Behandling av *Clostridium difficile* infektion (CDI):

Den rekommenderade doseringen av vankomycin är 125 mg var 6:e timme i 10 dagar för den första episoden av icke-allvarlig CDI. Denna dos kan ökas till 500 mg var 6:e timme i 10 dagar vid allvarlig eller komplicerad sjukdom. Den maximala dagliga dosen får inte överstiga 2 g.

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

*Spädbarn, nyfödda och barn under 12 år*

Den rekommenderade vankomycindosen är 10 mg/kg oralt var 6:e timme i 10 dagar. Den maximala dagliga dosen får inte överstiga 2 g.

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

[Nedanstående bör införas i avsnitt 4.2 för alla vankomycinprodukter pulver till koncentrat]

### **Övervakning av vankomycinserumkoncentrationer**

Frekvensen av terapeutisk läkemedelsövervakning måste individualiseras baserat på den kliniska situationen och svaret på behandlingen. Allt från dagliga provtagningar som kan krävas hos vissa hemodynamiskt instabila patienter till provtagningar minst en gång i veckan hos stabila patienter som visar ett behandlingssvar. Hos patienter med normal njurfunktion ska serumkoncentrationen av vankomycin kontrolleras den andra behandlingsdagen omedelbart före nästa dos.

Hos patienter med intermittent hemodialys bör vankomycinkoncentrationer normalt mätas före start av hemodialys.

Efter oral administrering bör övervakning av vankomycinserumkoncentrationer hos patienter med inflammatoriska tarmsjukdomar utföras (se avsnitt 4.4).

Terapeutiska dalvärdeskoncentrationer av vankomycin i blod bör normalt vara 10-20 mg/l, beroende på infektionens lokalisation och patogenens känslighet. Dalkoncentrationer på 15-20 mg/l rekommenderas vanligtvis av kliniska laboratorier för att bättre täcka patogener klassade som känsliga med MIC  $\geq$  1 mg/l (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Modellbaserade metoder kan vara användbara vid prediktion av individuella doser för att nå adekvat AUC. Modellbaserat tillvägagångssätt kan användas både vid beräkning av den individuella startdosen och dosjusteringar baserade på resultat av terapeutisk läkemedelsövervakning (se avsnitt 5.1).

## Administreringsätt

### Intravenös administrering

Intravenöst vankomycin administreras vanligen som en intermittent infusion och doseringsrekommendationerna som presenteras i detta avsnitt för intravenöst vancomycin motsvarar denna typ av administrering.

Vankomycin ska endast administreras som långsam intravenös infusion under minst en timme eller med en maximal hastighet av 10 mg/min (välj det som tar längst tid), som är tillräckligt utspädd (minst 100 ml per 500 mg eller minst 200 ml per 1000 mg) (se avsnitt 4.4).

Patienter vars vätskeintag måste begränsas kan också administreras en lösning på 500 mg/50 ml eller 1000 mg/100 ml, även om risken för infusionsrelaterade biverkningar kan vara förhöjd med dessa högre koncentrationer.

För information om beredning av lösningen, se avsnitt 6.6 .

Kontinuerlig vankomycininfusion kan övervägas, t.ex. hos patienter med instabilt vankomycinclearance.

*[För parenterala formuleringar som är godkända för intraperitoneal administrering, inkludera följande formulering:]*

### Intraperitoneal administrering

Intraperitoneala antibiotika bör tillsättas till dialysvätskan med hjälp av steril teknik.

*[För parenterala formuleringar godkända för oral administrering, bör följande återspeglas i detta avsnitt]*

### Oral administrering

*[Detta avsnitt måste innehålla instruktioner för beredning och administrering av den orala lösningen. Dessutom bör lämplig information ges under Administreringsätt och i avsnitt 6.6.]*

## **4.3 Kontraindikationer**

*[Detta avsnitt ska innehålla följande text:]*

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4).

Vankomycin ska inte ges intramuskulärt på grund av risken för nekros på administreringsstället.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

*[Detta avsnitt ska innehålla följande text:]*

### Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner kan förekomma (se avsnitt 4.3 och 4.8). Om överkänslighetsreaktioner inträffar måste behandlingen med vankomycin omedelbart avbrytas och lämpliga nödgärder måste sättas in.

Hos patienter som får vankomycin under en längre tid eller samtidigt med andra läkemedel som kan orsaka neutropeni eller agranulocytos bör antalet leukocyter övervakas med jämna mellanrum. Alla

patienter som får vankomycin bör genomgå regelbundna hematologiska kontroller, urinalys, lever- och njurfunktionstester.

Vankomycin ska användas med försiktighet till patienter med allergiska reaktioner mot teikoplanin, eftersom korsöverkänslighet, inklusive dödlig anafylaktisk chock, kan förekomma.

#### Spektrum av antibakteriell aktivitet

Vankomycin har ett spektrum av antibakteriell aktivitet begränsat till grampositiva organismer. Det är inte lämpligt för användning som monoterapi för behandling av vissa typer av infektioner, om inte patogenen redan är dokumenterad och känd för att vara känslig eller det finns en stark misstanke om att den (de) mest sannolika patogenen(erna) skulle vara lämpliga för behandling med vankomycin.

Rationell användning av vankomycin bör beakta det bakteriella aktivitetsspektrat, säkerhetsprofilen och lämpligheten av antibakteriell standardbehandling för att behandla den enskilda patienten.

#### Ototoxicitet

Ototoxicitet, som kan vara övergående eller permanent (se avsnitt 4.8), har rapporterats hos patienter med tidigare dövhet som har getts överdoser intravenöst, eller som samtidigt behandlats med andra ototoxiska läkemedel som aminoglykosider. Behandling med vankomycin bör även undvikas hos patienter med tidigare hörselnedsättning. Dövhet kan föregås av tinnitus. Erfarenhet av andra antibiotika indikerar att dövhet kan kvarstå även efter att behandlingen har avbrutits. För att minska risken för ototoxicitet bör blodkoncentrationerna kontrolleras regelbundet. Regelbundna hörseltester rekommenderas också.

Äldre patienter löper speciellt stor risk för hörselskador. Övervakning av vestibulär funktion och hörselfunktion hos äldre bör utföras under och efter behandlingen. Samtidig eller sekventiell användning av andra ototoxiska läkemedel bör undvikas.

#### Infusionsrelaterade reaktioner

Snabb bolusadministrering (dvs. under flera minuter) kan associeras med kraftig hypotension (inklusive chock och, i sällsynta fall, hjärtstillestånd), histaminliknande respons och makulopapulära eller erytematösa utslag ("red man syndrome" eller "red neck syndrome"). Vankomycin ska infunderas långsamt som utspädd lösning (2,5 till 5,0 mg/ml) vid en hastighet av högst 10 mg/min och under minst 60 minuter för att undvika reaktioner relaterade till snabb infusion. När infusionen avbryts klingar vanligen dessa reaktioner av omgående.

Frekvensen av infusionsrelaterade reaktioner (hypotension, rodnad, erytem, urtikaria och pruritus) ökar med samtidig administrering av anestetiska läkemedel (se avsnitt 4.5). Detta kan minskas genom att administrera vankomycin via infusion under 60 minuter, före induktion av anestesi.

#### Allvarliga bullösa reaktioner

Stevens-Johnsons syndrom (SJS) har rapporterats vid användning av vankomycin (se avsnitt 4.8). Om symtom eller tecken på SJS (t.ex. progressiva hudutslag ofta med blåsor eller skadade slemhinnor) uppstår, ska vankomycinbehandlingen avbrytas omedelbart och specialiserad dermatologisk bedömning sökas.

#### Reaktioner relaterade till administreringsstället

Smärta och tromboflebit kan uppstå hos många patienter som får intravenöst vankomycin och är ibland svåra. Frekvensen och svårighetsgraden av tromboflebit kan minimeras genom att administrera läkemedlet långsamt som en utspädd lösning (se avsnitt 4.2) och genom att regelbundet ändra injektionsstället.



Effekten och säkerheten av vankomycin har inte fastställts för intratekal, intralumbar och intraventrikulär administrering.

*[För parenterala formuleringar som är godkända för intraperitoneal administrering, inkludera följande formulering:]*

Administrering av vankomycin genom intraperitoneal injektion under kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys har associerats med syndromet kemisk peritonit.

#### Njurtoxicitet

Vankomycin bör användas med försiktighet hos patienter med njursvikt, inklusive anuri, eftersom risken för att utveckla toxiska effekter är mycket högre vid långvariga, höga blodkoncentrationer. Risken för toxicitet ökar med höga blodkoncentrationer eller långvarig behandling.

Regelbundna kontroller av blodkoncentrationen av vankomycin är indicerade vid högdosbehandling och långvarig behandling, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller nedsatt hörsel, samt vid samtidig behandling med nefrotoxiska respektive ototoxiska läkemedel (se avsnitt 4.2).

#### Pediatriska populationen

De nuvarande intravenösa doseringsrekommendationerna för den pediatriska populationen, i synnerhet för barn under 12 år, kan leda till subterapeutiska vankomycinnivåer i ett stort antal barn. Säkerheten vid höjd vankomycindosering har emellertid inte bedömts ordentligt och högre doser än 60 mg/kg/dag kan inte rekommenderas generellt.

Vankomycin ska användas med särskild försiktighet hos spädbarn och nyfödda på grund av deras ofullständigt utvecklade njurfunktion och risken för ökad serumkoncentration av vankomycin. Koncentrationen av vankomycin i blodet ska därför övervakas noggrant hos dessa barn. Samtidig användning av vankomycin och anestesiläkemedel har associerats med erytem och histaminliknande rodnad hos barn. På liknande sätt är samtidig användning med nefrotoxiska medel, såsom aminoglykosidantibiotika, NSAID (t.ex. ibuprofen för stängning av öppetstående ductus arteriosus) eller amfotericin B, associerad med en ökad risk för nefrotoxicitet (se avsnitt 4.5) och därmed är mer frekvent övervakning av vankomycinserumkoncentrationer och njurfunktion indicerat.

*[För parenterala formuleringar som är godkända för intraperitoneal administrering, inkludera följande formulering:]*

För intraperitoneal behandling av peritonit associerad med peritonealdialys (PDP) hos barn med återstående njurfunktion bör intermitterande behandling endast vara indicerat förutsatt att vankomycinserumnivåer kan övervakas på ett lämpligt sätt.

#### Äldre patienter

Den naturliga minskningen av glomerulär filtration med stigande ålder kan leda till förhöjda serumkoncentrationer av vankomycin om dosen inte justeras (se avsnitt 4.2).

#### Läkemedelsinteraktioner med anestesiläkemedel

Anestesiinducerad myokarddepression kan förstärkas av vankomycin. Under anestesi måste doserna vara väl utspädda och administreras långsamt med noggrann hjärtövervakning. Positionsändringar bör skjutas upp tills infusionen är klar, för att möjliggöra postural anpassning (se avsnitt 4.5).

#### Pseudomembranös enterokolit

Vid svår ihållande diarré måste pseudomembranös enterokolit, som kan vara livshotande, övervägas (se avsnitt 4.8). Läkemedel som hämmar peristaltiken får inte ges.

### Superinfektion

Långvarig användning av vankomycin kan leda till överväxt av resistenta organismer. Noggrann övervakning av patienten är nödvändig. Om superinfektion uppstår under behandlingen ska lämpliga åtgärder vidtas.

[För parenterala formuleringar som godkänts för oral användning, inkludera följande formulering:]

### Oral administrering

Intravenös administrering av vankomycin är inte effektiv för behandling av *Clostridium difficile*-infektion. Vankomycin ska administreras oralt för denna indikation.

Test för *Clostridium difficile*-kolonisering eller -toxin rekommenderas inte till barn som är yngre än ett år på grund av hög asymtomatisk kolonisering, om inte svår diarré förekommer hos spädbarn med riskfaktorer för stasis som Hirschsprungs sjukdom, opererad analatresi eller andra allvarliga motilitetsstörningar. Alternativ etiologi bör alltid sökas och *Clostridium difficile*-enterokolit bekräftas.

### **Potential för systemisk absorption**

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

### **Njurtoxicitet**

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

### **Ototoxicitet**

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

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

Motilitetshämmande läkemedel bör undvikas och användning av protonpumpshämmare bör omprövas.

### **Utveckling av läkemedelsresistenta bakterier**

Oral användning av vankomycin ökar risken för vankomycinresistenta *enterokock*-populationer i magtarmkanalen. Som en konsekvens rekommenderas återhållsam användning av oralt vankomycin.

## **4.8. Biverkningar**

[Detta avsnitt ska innehålla följande text:]

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är flebit, pseudo-allergiska reaktioner och rodnad på överkroppen ("red neck syndrome") i samband med alltför snabb intravenös infusion av vankomycin.

*[För parenterala formuleringar godkänts för oral användning, inkludera följande formulering:]*

Absorptionen av vankomycin från magtarmkanalen är försumbar. Vid kraftig inflammation i tarmslemhinnan, särskilt i kombination med njursvikt, kan dock biverkningar som uppstår när vankomycin administreras parenteralt förekomma.

#### Tabellförteckning över biverkningar

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

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

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ ); mycket sällsynta ( $<1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Organsystem</b>	
<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
<b>Blodet och lymfsystemet:</b>	
Sällsynta	Reversibel neutropeni, agranulocytos, eosinofili, trombocytopeni, pancytopeni
<b>Immunsystemet:</b>	
Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska reaktioner
<b>Öron och balansorgan:</b>	
Mindre vanliga	Övergående eller permanent hörselnedsättning
Sällsynta	Vertigo, tinnitus, yrsel
<b>Hjärtat</b>	
Mycket sällsynta	Hjärtstopp
<b>Blodkärl:</b>	
Vanliga	Blodtryckssänkning
Sällsynta	Vaskulit
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</b>	
Vanliga	Dyspné, stridor
<b>Magtarmkanalen:</b>	
Sällsynta	Illamående
Mycket sällsynta	Pseudomembranös enterokolit
ingen känd frekvens	Kräkningar, diarré
<b>Hud och subkutan vävnad:</b>	
Vanliga	Rodnad på överkroppen ("red man syndrome"), exantem och slemhinneinflammation, klåda, urtikaria
Mycket sällsynta	Exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom, Linjär IgA bullös dermatos
ingen känd frekvens	Eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), AGEP (akut generaliserad exantemös pustulos)
<b>Njuror och urinvägar:</b>	

Vanliga	Njurinsufficiens manifesterad främst som förhöjt serumkreatinin och serumurea
Sällsynta	Interstitiell nefrit, akut njursvikt.
ingen känd frekvens	Akut tubulär nekros
<b>Symtom vid administreringsstället:</b>	
Vanliga	Flebit, rodnad på överkroppen och i ansiktet
Sällsynta	Läkemedelsinducerad feber, frossa, smärta och muskelspasmer i bröst- och ryggmuskler

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Under eller kort efter snabb infusion kan anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner inklusive väsende andning förekomma. Reaktionerna avtar när administrering stoppas, vanligtvis mellan 20 minuter och 2 timmar. Vankomycin bör infunderas långsamt (se avsnitt 4.2 och 4.4). Nekros kan förekomma efter intramuskulär injektion.

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

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

Om ett bullöst syndrom misstänks ska läkemedlet sättas ut och dermatologisk bedömning bör utföras av specialist.

#### Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen är i allmänhet likartad mellan barn och vuxna patienter. Njurtoxicitet har beskrivits hos barn, vanligen i association med andra nefrotoxiska läkemedel, såsom aminoglykosider.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

*[Detta avsnitt ska innehålla följande text:]*

#### Verkningsmekanism

Vankomycin är ett tricyklisk glykopeptidantibiotikum som hämmar grampositiva bakteriers cellväggssyntes genom att binda med hög affinitet till D-alanyl-D-alanin-terminus i cellväggens precursorenheter. Läkemedlet har långsam baktericid effekt för proliferande

mikroorganismer. Dessutom försämrar det permeabiliteten hos bakteriecellmembranet och hämmar RNA-syntes.

#### Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållande

Vankomycin uppvisar koncentrationsoberoende aktivitet med området under koncentrationskurvan (AUC) dividerat med den minsta inhiberande koncentrationen (MIC) hos målorganismen som primär prediktiv parameter för effekt. Baserat på *in vitro*, djur- och begränsade humandata har ett AUC/MIC-förhållande på 400 fastställts som ett PK/PD-mål för att uppnå klinisk effektivitet med vankomycin. För att uppnå detta mål när MIC-värdena är  $\geq 1,0$  mg/l krävs dosering i det övre intervallet och höga dalkoncentrationer i serum (15-20 mg/l) (se avsnitt 4.2).

#### Resistensmekanism

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

Van-gener har i sällsynta fall hittats i *Staphylococcus aureus*, där förändringar i cellväggstrukturen resulterar i "intemediär" känslighet, vilken vanligtvis är heterogen. Dessutom har meticillinresistenta *staphylococcus*-stammar (MRSA) med minskad känslighet för vankomycin rapporterats. Den minskade känsligheten eller resistensen mot vankomycin hos *Staphylococcus* är inte klarlagd. Ett flertal genetiska element och flera mutationer krävs.

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

#### Synergieffekter

Kombinationen av vankomycin med ett aminoglykosidantibiotikum har en synergistisk effekt mot många stammar av *Staphylococcus aureus*, grupp D-streptokocker (icke-enterokocker), enterokocker och streptokocker av *viridans*-gruppen. Kombinationen av vankomycin med en cefalosporin har en synergistisk effekt mot vissa oxacillin-resistenta *Staphylococcus epidermidis*-stammar, och kombinationen av vankomycin och rifampicin har en synergistisk effekt mot *Staphylococcus epidermidis* och en partiell synergistisk effekt mot vissa *Staphylococcus aureus*-stammar. Med tanke på att vankomycin i kombination med ett cefalosporin även kan ha en antagonistisk effekt mot vissa *Staphylococcus epidermidis*-stammar och i kombination med rifampicin mot vissa *Staphylococcus aureus*-stammar är föregående synergismtestning användbart.

Prover för bakteriekulturer bör erhållas för att isolera och identifiera de orsakande organismerna och för att bestämma deras känslighet för vankomycin.

#### Brytpunkter för resistensbestämning

Vankomycin är aktivt mot grampositiva bakterier, såsom stafylokocker, streptokocker, enterokocker, pneumokocker, och clostridier. Gramnegativa bakterier är resistenta.

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

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

	<u>Känslig</u>	<u>Resistent</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulasnegativa stafylokocker <sup>1</sup>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> -grupper A, B, C och G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Grampositiva anaerober	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

<sup>1</sup> *S. aureus* med vankomycin MIC-värden på 2 mg/l är på gränsen av vildtypsfördelningen och det kan finnas ett försämrat kliniskt svar.

<b>Normalt känsliga arter</b>
<b>Grampositiva</b> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Methicillinresistent <i>Staphylococcus aureus</i> Koagulasnegativ <i>Staphylococci</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
<b>Anaeroba arter</b> <i>Clostridium</i> spp. förutom <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<b>Arter där förvärvad resistens kan utgöra ett problem</b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<b>Naturligt resistenta arter</b>
<b>Alla gramnegativa bakterier</b>  <b>Grampositiva aeroba arter</b> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , <i>Heterofermentative Lactobacillus</i> , <i>Leuconostoc</i> spp <i>Pediococcus</i> spp.
<b>Anaeroba arter</b> <i>Clostridium innocuum</i>
Uppkomsten av resistens mot vankomycin skiljer sig från ett sjukhus till ett annat och därför bör ett lokalt mikrobiologiskt laboratorium kontaktas för relevant lokal information.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

*[Detta avsnitt ska innehålla följande text:]*

### Absorption

Vankomycin administreras intravenöst för behandling av systemiska infektioner.

Hos patienter med normal njurfunktion ger intravenös infusion av multipla doser av 1 g vankomycin (15 mg/kg) under 60 minuter ungefärliga genomsnittliga plasmakoncentrationer av 50-60 mg/l, 20-25 mg/l och 5-10 mg/l, omedelbart, 2 timmar respektive 11 timmar efter avslutad infusion. Plasmanivåerna erhållna efter multipla doser är liknande de som uppnås efter en enda dos.

*[För parenterala formuleringar som är godkända för intraperitoneal administrering, inkludera följande formulering:]*

Vid intraperitoneal administrering av vankomycin under peritonealdialys absorberas ca 30-65 % av given dos systemiskt under de första 6 timmarna. Efter intraperitoneal administrering av 30 mg/kg uppnås en serumkoncentration på ca 10 mg/l.

*[För parenterala formuleringar godkända för oral användning, inkludera följande formulering:]*

Vankomycin absorberas normalt inte i blodet efter oral administrering. Absorption kan emellertid ske efter oral administrering hos patienter med (pseudomembranös) kolit. Detta kan leda till vankomycinackumulering hos patienter med samtidig nedsatt njurfunktion.

### Distribution

Distributionsvolymen är ca 60 liter/1,73 m<sup>2</sup> kroppsytta. Vid serumkoncentrationer av vankomycin på 10 mg/l till 100 mg/l är bindningen av läkemedlet till plasmaproteiner ca 30-55 %, mätt genom ultrafiltrering.

Vankomycin diffunderar lätt över placenta och fördelas i navelsträngsblod. I icke-inflammerade hjärnhinnor passerar vankomycin blod-hjärnbarriären endast till en låg grad.

### Metabolism

Vankomycin metaboliseras endast i liten omfattning. Efter parenteral tillförsel utsöndras det via glomerulär filtration genom njurarna nästan fullständigt som mikrobiologiskt aktiv substans (ca 75-90 % inom 24 timmar).

### Eliminering

Halveringstiden hos vuxna patienter med normal njurfunktion är 4-6 timmar, hos barn 2,2-3 timmar. Plasmaclearance är ungefär 0,058 l/kg/h och njurclearance ca 0,048 l/kg/h. Inom 24 timmar utsöndras cirka 80 % av administrerad vankomycindos i urinen genom glomerulär filtration. Nedsatt njurfunktion fördröjer utsöndringen av vankomycin. Hos patienter utan fungerande njurar är den genomsnittliga halveringstiden 7,5 dagar. På grund av ototoxicitet från vankomycinbehandling är adjuvant övervakning av plasmakoncentrationen indicerad i sådana fall.

Utsöndring via gallan är obetydlig (mindre än 5 % av en dos).

Trots att vankomycin inte elimineras effektivt genom hemodialys eller peritonealdialys har det förekommit rapporter om en ökning av vankomycinclearance med hemoperfusion och hemofiltrering.

*[För parenterala formuleringar godkända för oral användning, inkludera följande formulering:]*

Efter oral administrering återfinns endast en bråkdel av den administrerade dosen i urinen. I motsats hittas höga koncentrationer av vankomycin i feces (> 3100 mg/kg med doser på 2 g/dag).



### Linjäritet/icke-linjäritet

Vankomycinkoncentrationen ökar i allmänhet proportionellt med ökande dos. Plasmakoncentrationer under upprepad dosering liknar dem efter administrering av en enda dos.

### Egenskaper hos särskilda grupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

Vankomycin utsöndras huvudsakligen genom glomerulär filtration. Hos patienter med nedsatt njurfunktion är den terminala halveringstiden av vankomycin förlängd och total kroppsclearance reducerad. På grund av detta bör optimal dos beräknas i enlighet med doseringsrekommendationerna som ges i avsnitt 4.2. Dosering och administreringssätt.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Vankomycins farmakokinetik förändras inte hos patienter med nedsatt leverfunktion.

#### *Gravida kvinnor*

Väsentligt ökade doser kan behövas för att uppnå terapeutiska serumkoncentrationer hos gravida kvinnor (se avsnitt 4.6).

#### *Överviktiga patienter*

Distributionen av vankomycin kan förändras hos överviktiga patienter på grund av ökad distributionsvolym, ökad njurclearance och möjliga förändringar i plasmaproteinbindning. I dessa subpopulationer sågs högre vankomycinkoncentrationer i serum än förväntat hos manliga friska vuxna (se avsnitt 4.2).

### Pediatrisk population

Vankomycins farmakokinetiska egenskaper har visat stor interindividuell variabilitet hos förtidigt födda och fullgånna nyfödda. Hos nyfödda varierar distributionsvolymen för vankomycin efter intravenös administrering mellan 0,38 och 0,97 l/kg, liknande värden för vuxna, medan clearance varierar mellan 0,63 och 1,4 ml/kg/min. Halveringstiden varierar mellan 3,5 och 10 h och är längre än hos vuxna, vilket återspeglar de normalt lägre värdena för clearance hos nyfödda.

Hos spädbarn och äldre barn varierar distributionsvolymen mellan 0,26 - 1,05 l/kg medan clearance varierar mellan 0,33 - 1,87 ml/kg/min.

## Bipacksedel: Information till patienten

**Obs! Den befintliga bipacksedeln ska ändras (infoga, ersätt eller ta bort text i förekommande fall) för att återspegla ordalydelsen nedan.**

[För alla vankomycin 125 mg kapsel]

<{(Produktnamn) vankomycin 125 mg kapsel}>

[För alla vankomycin 250 mg kapsel]

<{(Produktnamn) vankomycin 250 mg kapsel}>

[Kompletteras nationellt]

### 1. Vad [produktnamn] är och vad det används för

Vankomycin är ett antibiotikum som tillhör en grupp antibiotika som kallas "glykopeptider". Vankomycin fungerar genom att döda vissa bakterier som orsakar infektioner.

Vankomycin används hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder för behandling av infektioner i slemhinnan i tunn- och tjocktarmen med skador på slemhinnan (pseudomembranös kolit), som orsakas av bakterien *Clostridium difficile*.

### 2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

#### Ta inte [produktnamn]

- om du är allergisk mot vankomycin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

#### Varningar och försiktighet

Om du har en inflammatorisk sjukdom i magtarmkanalen (du kan vara i riskzonen för biverkningar, särskilt om du också har en njursjukdom).

Vankomycinkapslar är inte lämpliga för barn under 12 år eller för ungdomar som inte kan svälja dem. Andra beredningsformer av detta läkemedel kan vara mer lämpliga för barn. Fråga läkare eller apotekspersonal.

### 3. Hur du tar [produktnamn]

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

#### Vuxna och ungdomar (från 12 år och äldre)

Rekommenderad dos är 125 mg var 6:e timme. I vissa fall kan läkaren besluta att ge en högre daglig dos på upp till 500 mg var 6:e timme. Maximal daglig dos får inte överstiga 2 g.

Om du har haft infektion i slemhinnan tidigare kan du behöva en annan dos och en annan behandlingstid.

#### Administreringssätt

Ska sväljas.

Svälj kapslarna hela med vatten.

Den vanliga behandlingstiden är 10 dagar, men kan variera beroende på det individuella svaret på behandlingen för varje patient.

#### **4. Eventuella biverkningar**

*[Detta avsnitt ska innehålla följande text:]*

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Vankomycin kan orsaka allergiska reaktioner, även om allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktisk chock) är sällsynta. Kontakta läkare omedelbart om du plötsligt får väsande andning, andningssvårigheter, rodnad på överkroppen, utslag eller klåda.**

Upptaget av vankomycin från magtarmkanalen är försumbart. Därför är biverkningar efter intag av kapslar osannolikt.

Om du har en inflammatorisk sjukdom i magtarmkanalen, särskilt om du också har en njursjukdom, kan dock liknande biverkningar som de som uppstår när vankomycin ges via infusion förekomma. Därför inkluderas biverkningar och frekvenser som rapporterats för vankomycin som infusion.

#### **Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):**

- Blodtrycksfall
- Andfåddhet, ljudlig andning (ett gällt ljud som uppstår på grund av hindrat luftflöde i de övre luftvägarna)
- Utslag och inflammation i slemhinnan i munnen, klåda, kliande utslag, nässelutslag
- Njurproblem som kan ses främst genom blodprov
- Rodnad på överkroppen och ansiktet, inflammation i en ven

#### **Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):**

- Tillfällig eller permanent hörselnedsättning

#### **Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer):**

- Minskning av vita blodkroppar, röda blodkroppar och blodplättar (blodceller som är ansvariga för blodkoagulationen)
- Ökning av vissa vita blodkroppar i blodet
- Förlust av balans, ringningar i öronen, yrsel
- Blodkärlsinflammation
- Illamående
- Inflammation i njurarna och njursvikt
- Smärta i bröst- och ryggmuskler
- Feber, frossa

#### **Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):**

- Plötsligt uppkommande allvarlig allergisk hudreaktion med flagnande hud, blåsor eller hudavlossning. Detta kan vara förknippat med hög feber och ledvärk
- Hjärtstopp
- Inflammation i tarmen som orsakar buksmärta och diarré, som kan innehålla blod

### Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal personer):

- Kräkningar, diarré
- Förvirring, dåsighet, brist på energi, svullnad, vätskeretention, minskad urin
- Utbrott med svullnad eller smärta bakom öronen, i nacken, ljumskarna, under hakan och armhålorna (svullna lymfkörtlar), onormala blod- och leverfunktionsprover
- Utslag med blåsor och feber.

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Andra källor till information

#### Rådgivning / medicinsk utbildning

Antibiotika används för att bota bakteriella infektioner. De har ingen effekt mot virusinfektioner.

Om din läkare har förskrivit antibiotika behöver du läkemedlet för just din nuvarande sjukdom.

Trots antibiotika kan vissa bakterier överleva eller växa. Detta fenomen kallas resistens: vissa antibiotikabehandlingar förlorar sin effekt.

Felaktig användning av antibiotika ökar resistensen. Du kan till och med bidra till att göra bakterier resistenta och därmed fördröja ditt tillfrisknande eller minska antibiotikans effekt om du inte respekterar:

- lämplig dos
- lämpliga doseringsintervall
- lämplig behandlingstid

Följaktligen, för att bevara effekten av detta läkemedel:

- 1 - Använd endast antibiotika när det har förskrivits.
- 2 - Följ förskrivningen noga.
- 3 - Använd inte antibiotika igen utan recept, även om du vill behandla en liknande sjukdom.
- 4 - Ge aldrig ditt antibiotikum till en annan person; det kanske inte är lämpligt till hans eller hennes sjukdom.
- 5 - Efter avslutad behandling ska du återlämna allt oanvänt läkemedel till apoteket för att säkerställa att det kasseras på rätt sätt.

## Bipacksedel: Information till patienten

**Obs: Den befintliga bipacksedeln ska ändras (infoga, ersätt eller ta bort text i förekommande fall) för att återspegla ordalydelsen nedan:**

*[För alla vankomycin 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning]*

<{ (Produktnamn) vankomycin 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning } >

*[För alla vankomycin 1000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning ]*

<{ (Produktnamn) vankomycin 1000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning } >

*[Kompletteras nationellt]*

### 1. Vad [produktnamn] är och vad det används för

Vankomycin är ett antibiotikum som tillhör en grupp av antibiotika som kallas "glykopeptider". Vankomycin fungerar genom att döda vissa bakterier som orsakar infektioner.

Vankomycin pulver görs till en <infusionsvätska> <eller> <oral lösning>.

*[För vankomycin pulver till infusionskoncentrat som godkänts för intravenös användning]*

Vankomycin används i alla åldersgrupper som infusion för behandling av följande allvarliga infektioner:

- Infektioner i hud och vävnader under huden.
- Infektioner i skelett och leder.
- Lunginflammation.
- Infektion på insidan av hjärtat (endokardit) och för att förhindra endokardit hos patienter som riskerar att få endokardit när de genomgår större operationer.
- Infektion i centrala nervsystemet.
- Infektion i blodet kopplat till de infektioner som anges ovan.

*[För parenterala formuleringar som är godkända för intraperitoneal användning:]*

- Hos patienter som får peritonealdialys används vankomycin hos vuxna och barn för behandling av infektioner som är relaterade till peritonealdialysen.

*[För vankomycin pulver till infusionskoncentrat som godkänts för oral användning]*

Vankomycin kan ges via munnen till vuxna och barn för behandling av infektion av slemhinnan i tunn- och tjocktarmen med skador på slemhinnan (pseudomembranös kolit), som orsakas av bakterien *Clostridium difficile*.

### 2. Vad du behöver veta innan du använder [produktnamn]

#### Använd inte [produktnamn]

- Om du är allergisk mot vankomycin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

## Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder [produktnamn] om:

- Du tidigare drabbats av en allergisk reaktion mot teikoplanin, eftersom detta kan innebära att du också är allergisk mot vankomycin.
- Du har en hörselskada, särskilt om du är äldre (du kan behöva göra hörseltest under behandlingen).
- Du har en njursjukdom (du kommer behöva lämna blod- och njurprover under behandlingen).
- Du får vankomycin som infusion för behandling av diarré i samband med *Clostridium difficile*-infektion i stället för via munnen.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska under behandling med [produktnamn] om:

- Du får vankomycin under en längre tid (du kan behöva lämna blod-, lever- och njurprover under behandlingen).
- Du får en hudreaktion under behandlingen.
- Du får svår eller långvarig diarré under eller efter att ha använt vankomycin; kontakta omedelbart läkare. Detta kan vara ett tecken på tarminflammation (pseudomembranös kolit) som kan uppkomma efter behandling med antibiotika.

## Barn

Vankomycin ska användas med särskild försiktighet hos för tidigt födda spädbarn och nyfödda, eftersom deras njurar inte är fullt utvecklade och de kan ansamlas vankomycin i blodet. Denna åldersgrupp kan behöva lämna blodprover för att kontrollera vankomycinnivåerna i blodet.

Samtidig användning av vankomycin och anestetika (bedövningsmedel) har förknippats med hudrodnad (erytem) och allergiska reaktioner hos barn. På liknande sätt kan samtidig användning av andra läkemedel såsom aminoglykosidantibiotika, icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID, t.ex. ibuprofen) eller amfotericin B (läkemedel mot svampinfektion) öka risken för njurskada och därför kan mer frekventa blod- och njurtester vara nödvändiga.

## 3. Hur [produktnamn] används

Du kommer att få [produktnamn] av vårdpersonal medan du är på sjukhus. Din läkare avgör hur mycket av detta läkemedel du ska få varje dag och hur länge behandlingen ska pågå.

### Dosering

Vilken dos som ges till dig beror på:

- din ålder,
- din vikt,
- vilken infektion du har,
- hur väl dina njurar fungerar,
- din hörsel,
- andra läkemedel du tar.

### Intravenös användning

### **Vuxna och ungdomar (från 12 år och äldre)**

Dosen kommer att beräknas utifrån din kroppsvikt. Den vanliga infusionsdosen är 15 till 20 mg per kg kroppsvikt. Den ges oftast var 8:e till 12:e timme. I vissa fall kan läkaren besluta att ge en första dos på upp till 30 mg per kg kroppsvikt. Maximal daglig dos bör inte överstiga 2 g.

### **Användning hos barn**

#### Barn från en månads ålder till mindre än 12 år

Dosen kommer att beräknas utifrån ditt barns kroppsvikt. Den vanliga infusionsdosen är 10 till 15 mg per kg kroppsvikt. Den ges vanligen var 6:e timme.

#### För tidigt födda och fullgångna spädbarn (från 0 till 27 dagar)

Dosen kommer att beräknas utifrån postmenstruell ålder (tiden mellan den första dagen i den sista menstruationen och förlossning (gestationsålder) plus den tid som förflutit efter födseln (postnatal ålder)).

Äldre personer, gravida kvinnor och patienter med njursjukdom, inklusive de som får dialys, kan behöva en annan dos.

*[För parenterala formuleringar som är godkända för intraperitoneal användning:]*

### **Intraperitoneal användning**

#### **Vuxna och barn**

Vid användning för behandling av infektioner som är relaterade till peritonealdialys kommer läkare bestämma exakt hur mycket vankomycin du behöver.

*[För parenterala formuleringar godkänts för oral användning:]*

### **Oral användning**

#### **Vuxna och ungdomar (från 12 till 18 år)**

Rekommenderad dos är 125 mg var 6:e timme. I vissa fall kan läkaren besluta att ge en högre daglig dos på upp till 500 mg var 6:e timme. Maximal daglig dos bör inte överstiga 2 g.

Om du har haft infektion i slemhinnan tidigare kan du behöva en annan dos och en annan behandlingstid.

#### **Användning hos barn**

##### *Spädbarn, nyfödda och barn yngre än 12 år*

Rekommenderad dos är 10 mg per kg kroppsvikt. Den ges vanligen var 6:e timme. Maximal daglig dos bör inte överstiga 2 g.

### **Administreringsätt**

Intravenös infusion innebär att läkemedlet rinner från en infusionsflaska eller påse genom en slang till ett av dina blodkärl och in i din kropp. Läkare eller sjuksköterska kommer alltid att ge vankomycin i blodet och inte i en muskel.

Vankomycin ges i en ven under åtminstone 60 minuter.

*[För parenterala formuleringar som är godkända för intraperitoneal användning:]*

Om vankomycin ges för behandling av infektioner relaterade till peritonealdialys kommer vankomycin tillsättas till dialysvätskan under den långa utbytestiden.

*[För parenterala formuleringar som är godkända för oral användning:]*

Om vankomycin ges för behandling av magsjukdomar (så kallad pseudomembranös kolit), måste läkemedlet ges som en lösning för oral användning (du kommer att ta medicinen genom munnen).

*Behandlingens varaktighet*

Längden på behandlingen beror på vilken infektion du har och kan pågå ett antal veckor.

Behandlingens längd kan variera beroende på det individuella behandlingssvaret för varje patient.

Under behandlingen kan du behöva lämna blodprov, bli ombedd att lämna urinprov och eventuellt göra hörseltester för att leta efter tecken på eventuella biverkningar.

#### **4. Eventuella biverkningar**

*[Detta avsnitt ska innehålla följande lydelse:]*

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Vankomycin kan orsaka allergiska reaktioner, även om allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktisk chock) är sällsynta. Kontakta läkare omedelbart om du plötsligt får väsande andning, andningssvårigheter, rodnad på överkroppen, hudutslag eller klåda.**

*[För parenterala formuleringar godkänts för oral användning:]*

Upptaget av vankomycin från magtarmkanalen är försumbart. Om du har en inflammatorisk sjukdom i magtarmkanalen, särskilt om du också har en njursjukdom, kan dock liknande biverkningar som de som uppstår när vankomycin administreras genom infusion förekomma.

**Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):**

- Blodtrycksfall
- Andfåddhet, ljudlig andning (ett gällt ljud som uppstår på grund av hindrat luftflöde i de övre luftvägarna)
- Utslag och inflammation i slemhinnan i munnen, klåda, kliande utslag, nässelutslag
- Njurproblem som kan ses främst genom blodprov
- Rodnad på överkroppen och ansiktet, inflammation i en ven

**Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):**

- Tillfällig eller permanent hörselnedsättning

**Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer):**

- Minskning av vita blodkroppar, röda blodkroppar och blodplättar (blodceller som är ansvariga för blodkoagulationen)  
Ökning av vissa vita blodkroppar i blodet



- Förlust av balans, ringningar i öronen, yrsel
- Blodkärlsinflammation
- Illamående
- Inflammation i njurarna och njursvikt
- Smärta i bröst- och ryggmuskler
- Feber, frossa

**Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):**

- Plötsligt uppkommande allvarlig allergisk hudreaktion med flagnande hud, blåsor eller hudavlossning. Detta kan vara förknippat med hög feber och ledvärk
- Hjärtstopp
- Inflammation i tarmen vilket orsakar buksmärta och diarré, som kan innehålla blod

**Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal personer):**

- Kräkningar, diarré
- Förvirring, dåsighet, brist på energi, svullnad, vätskeretention, minskad urin
- Utslag med svullnad eller smärta bakom öronen, i nacken, ljumskarna, under hakan och armhålorna (svullna lymfkörtlar), onormala blod- och leverfunktionsprover
- Utslag med blåsor och feber.

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

**Andra informationskällor**

**Rådgivning / medicinsk utbildning**

Antibiotika används för att bota bakteriella infektioner. De har ingen effekt mot virusinfektioner.

Om din läkare har förskrivit antibiotika behöver du läkemedlet för just din nuvarande sjukdom.

Trots antibiotika kan vissa bakterier överleva eller växa. Detta fenomen kallas resistens: vissa antibiotikabehandlingar förlorar sin effekt.

Felaktig användning av antibiotika ökar resistensen. Du kan till och med bidra till att göra bakterier resistenta och därmed fördröja ditt tillfrisknande eller minska antibiotikans effekt om du inte respekterar:

- lämplig dos
- lämpliga doseringsintervall
- lämplig behandlingstid

Följaktligen, för att bevara effekten av detta läkemedel:

- 1 - Använd endast antibiotika när de har förskrivits.
- 2 - Följ förskrivningen noga.
- 3 - Använd inte antibiotika igen utan recept, även om du vill behandla en liknande sjukdom.