

ANEXO III

ALTERAÇÕES ÀS SEÇÕES RELEVANTES DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO E DO FOLHETO INFORMATIVO

Nota: estas alterações às secções relevantes da informação do produto são o resultado do processo de arbitragem.

A informação pode ser posteriormente atualizada pelas autoridades competentes dos Estados-Membros, em articulação com o Estado-Membro de Referência, quando apropriado, de acordo com os procedimentos estabelecidos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83 / CE.

Cápsulas

A - Resumo das Características do Medicamento (RCM)

1. NOME DO MEDICAMENTO

[Para vancomicina 125 mg cápsulas]

< {(Nome de fantasia) vancomicina 125 mg cápsulas} >

[Para vancomicina 250 mg cápsulas]

< {(Nome de fantasia) vancomicina 250 mg cápsulas} >

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Para vancomicina 125 mg cápsulas]

[A seguinte redação deve ser refletida nesta secção]

Cada cápsula contém 125 mg de cloridrato de vancomicina, equivalentes a 125,000 UI de vancomicina.

[Para vancomicina 250 mg cápsula]

[A seguinte redação deve ser refletida nesta secção]

Cada cápsula contém 250 mg de cloridrato de vancomicina, equivalentes a 250,000 de UI de vancomicina.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

[Esta secção deve ler-se da seguinte maneira:]

As cápsulas de vancomicina são indicadas em doentes com idade igual ou superior a 12 anos para o tratamento da infeção por *Clostridium difficile* (ICD) (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Devem ser tidas em consideração as orientações oficiais sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

[Esta secção deve ler-se da seguinte maneira:]

Posologia

Adultos e adolescentes com idade compreendida entre os 12 e os 18 anos.

[Esta secção deve ler-se da seguinte maneira:]

A dosagem recomendada de vancomicina é de 125 mg a cada 6 horas durante 10 dias para o primeiro episódio de ICD não grave. A dose pode ser aumentada até 500 mg a cada 6 horas durante 10 dias no caso de doença grave ou complicada. A dose diária máxima não deve exceder 2 g.

Em doentes com recidivas múltiplas, poderá considerar-se tratar o episódio atual de ICD com vancomicina 125 mg quatro vezes por dia durante 10 dias, seguindo-se uma diminuição gradual da

dose até 125 mg por dia ou um regime intermitente, ou seja, 125-500 mg / dia a cada 2-3 dias, durante pelo menos 3 semanas.

A duração do tratamento com vancomicina deve ser adaptada ao historial clínico individual. Sempre que possível, o antibacteriano suspeito de ter causado CDI deve ser interrompido. Deve-se garantir a reposição adequada de líquidos e eletrólitos.

As concentrações séricas de vancomicina devem ser monitorizadas após a sua administração oral em doentes com doenças inflamatórias do intestino (ver secção 4.4).

Populações especiais

Compromisso renal

Devido à absorção sistémica muito baixa, não é necessário ajustar a dose, a menos que uma absorção substancial por via oral possa ocorrer no caso de doenças inflamatórias do intestino ou colite pseudomembranosa induzida por *Clostridium difficile* (ver secção 4.4).

População pediátrica

As cápsulas de vancomicina não são adequadas para o tratamento de crianças com idade inferior a 12 anos ou adolescentes que têm dificuldade em engolir cápsulas. Para idades inferiores a 12 anos deve ser usada numa formulação apropriada para a idade.

Modo de administração

Para via oral.

A cápsula não deve ser aberta e deve ser tomada com bastante água.

4.3 Contraindicações

[Esta secção deve ler-se da seguinte maneira:]

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[Esta secção deve ler-se da seguinte maneira:]

Apenas para a via oral.

Esta preparação destina-se apenas a ser administrada oralmente e não é absorvida sistemicamente. As cápsulas de vancomicina administrada oralmente não são eficazes contra outros tipos de infeções.

Potencial de absorção sistémica

A absorção pode estar aumentada em doentes com doenças inflamatórias da mucosa intestinal ou colite pseudomembranosa induzida por *Clostridium difficile*. Estes doentes podem estar em risco de desenvolver de reações adversas, especialmente se concomitantemente a função renal está comprometida. Quanto maior for o grau de insuficiência renal, maior será o risco de desenvolver reações adversas normalmente associadas à administração parentérica de vancomicina. As concentrações séricas de vancomicina devem ser monitorizadas em doentes com doenças inflamatórias da mucosa intestinal.

Nefrotoxicidade

Em doentes com insuficiência renal subjacente ou que se encontrem a receber terapia concomitante com aminoglicósidos ou outros fármacos nefrotóxicos, a função renal deve ser monitorizada regularmente.

Ototoxicidade

Testes regulares da função auditiva podem ser úteis para minimizar o risco de ototoxicidade em doentes com perda da audição subjacente, ou que estão a receber terapia concomitante com agentes ototóxicos, tais como aminoglicósido.

Interações medicamentosas com agentes antimotilidade e inibidores da bomba de prótons

O uso de agentes antimotilidade deve ser evitado e o uso de inibidores da bomba de prótons deve ser reavaliado.

Desenvolvimento de bactérias resistentes a medicamentos

O uso prolongado de vancomicina pode resultar na proliferação de organismos não-susceptíveis. A observação cuidadosa do doente é essencial. Se ocorrer uma superinfecção durante o tratamento, devem ser tomadas medidas adequadas.

4.8 Efeitos indesejáveis

[Esta secção deve ler-se da seguinte maneira:]

Resumo do perfil de segurança

A absorção de vancomicina a partir do trato gastrointestinal é negligenciável. No entanto, em caso de inflamação grave da mucosa intestinal, especialmente quando concomitante com insuficiência renal, os efeitos secundários associados à administração parentérica de vancomicina podem ocorrer. Por esta razão são incluídas as seguintes reações adversas e as frequências associadas à administração parentérica da vancomicina.

Quando a vancomicina é administrada parentericamente as reações adversas mais comuns são: flebite, reações pseudo-alérgicas e vermelhidão na parte superior do corpo ("síndrome do pescoço vermelho") relacionada com a perfusão intravenosa da vancomicina demasiado rápida.

Lista tabelada de reações adversas

Dentro de cada agrupamento por frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

As reações adversas listadas abaixo são descritas utilizando a seguinte convenção MedDRA e a respetiva organização por grupos sistémicos:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); pouco frequentes ($\geq 1 / 1.000$, $<1/100$); raros ($\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$); muito raros ($<1 / 10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Grupos sistémicos	
Frequência	Reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Raro	Neutropenia reversível, agranulocitose, eosinofilia, trombocitopenia, pancitopenia.
Doenças do sistema imunitário	
Raro	Reações de hipersensibilidade, reações anafiláticas

Afeções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequente	Défice auditivo permanente ou transitório
Raro	Vertigens, acufenos, tonturas
Cardiopatias	
Muito raro	Paragem cardíaca
Vasculopatias	
Frequente	Diminuição da tensão arterial
Raro	Vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequente	Dispneia, estridor
Doenças gastrointestinais	
Raro	Náuseas
Muito raro	Enterocolite pseudomembranosa
Desconhecido	Vómito, Diarreia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequente	Rubor da parte superior do corpo ("síndrome do homem vermelho"), exantema e inflamação das mucosas, prurido, urticária
Muito raro	Dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, Síndrome de Lyell, dermatose bolhosa IgA linear
Desconhecido	Eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome de DRESS), PEAG (Pustulose exantematosa aguda generalizada)
Doenças renais e urinárias	
Frequente	Insuficiência renal, marcada primeiramente pelo aumento da creatinina sérica e da ureia sérica
Raro	Nefrite intersticial, insuficiência renal aguda
Desconhecido	Necrose tubular aguda
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequente	Flebite, vermelhidão da parte superior do corpo e da face
Raro	Febre por efeito de fármaco, calafrios, dor e espasmos musculares dos músculos do peito e das costas

Descrição das reações adversas selecionadas

A neutropenia reversível surge geralmente uma semana ou mais após o início do tratamento intravenoso ou depois de uma dose total superior a 25 g.

A vancomicina intravenosa deve ser perfundida lentamente. Durante ou logo após a perfusão rápida, podem ocorrer reações anafiláticas/anafilactóides, incluindo sibilos. Estas reações diminuem quando a administração é interrompida, geralmente entre 20 minutos a 2 horas depois. Após injeção intramuscular, pode ocorrer necrose.

Acufenos, possivelmente precedendo o início da surdez, deve ser considerado como uma indicação para interromper o tratamento.

Ototoxicidade foi primeiramente reportada em doentes que receberam doses elevadas, ou em doentes a receber tratamento concomitante com outros medicamentos ototóxicos como aminoglicósidos, ou em doentes com uma redução pré-existente na função renal ou auditiva.

Se se suspeitar de afecção bolhosa, o medicamento deve ser descontinuado e deve ser feita uma avaliação dermatológica especializada.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

[Esta secção deve ler-se da seguinte maneira:]

[A seguinte redação deve ser refletida nesta secção:]

Mecanismo de ação

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo tricíclico que inibe a síntese da parede celular nas bactérias suscetíveis através da ligação com elevada afinidade ao terminal D-alanil-D-alanina das unidades precursoras de parede celular. Este fármaco é bactericida para microrganismos em divisão. Adicionalmente, prejudica a permeabilidade da membrana celular bacteriana e a síntese de RNA.

Mecanismo de resistência

A resistência adquirida aos glicopeptídeos é mais comum em enterococos e baseia-se na aquisição de vários complexos de genes van que modificam o alvo D-alanil-D-alanina para D-alanil-D-lactato ou D-alanil-D-serina, que que dificilmente se ligam à vancomicina. Em alguns países, observa-se um aumento dos casos de resistência, principalmente em enterococos; as estirpes de *Enterococcus faecium* multirresistentes são particularmente alarmantes.

Os genes van são raros em *Staphylococcus aureus*, em que alterações na estrutura da parede celular resultam em suscetibilidade "intermédia", que muitas vezes é heterogénea. Além disso, foram notificadas estirpes de estafilococos resistentes à meticilina (MRSA) com suscetibilidade reduzida à vancomicina. A suscetibilidade reduzida ou a resistência à vancomicina no *Staphylococcus* não é bem compreendida. São necessários vários elementos genéticos e múltiplas mutações.

Não existe resistência cruzada entre a vancomicina e outras classes de antibióticos. A resistência cruzada com outros antibióticos glicopeptídeos, como a teicoplanina, pode ocorrer. O desenvolvimento secundário de resistência durante a terapêutica é raro.

Pontos críticos nos testes de suscetibilidade

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas e é desejável ter informação sobre a resistência, particularmente quando se trata de infeções graves. Se necessário, deve ser procurado um parecer especializado quando a prevalência local de resistência é tal que a utilização do agente em pelo menos alguns tipos de infeções são questionáveis. Esta informação fornece apenas orientações aproximadas sobre a possibilidade de os microrganismos serem suscetíveis a vancomicina.

Os pontos críticos de concentração inibitória mínima estabelecidos pelo Comité Europeu de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) são os seguintes:

	Suscetível	Resistente
<i>Clostridium difficile</i> ¹	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L

¹ Os pontos críticos são baseadas nos valores-limite epidemiológicos (ECOFFs) que distinguem os isolados de tipo selvagem daqueles com suscetibilidade reduzida.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

[Esta secção deve ler-se da seguinte maneira:]

Absorção

A vancomicina geralmente não é absorvida para a corrente sanguínea após administração oral. No entanto, a absorção pode estar aumentada em pessoas com doenças inflamatórias da mucosa intestinal ou com colite pseudomembranosa induzida por *Clostridium difficile*. Isso pode levar à acumulação de vancomicina em doentes com compromisso renal concomitante.

Eliminação

A dose oral é excretada quase exclusivamente nas fezes. Durante a administração de doses de 250 mg a cada 8 horas até 7 doses, a concentrações de vancomicina nas fezes, em voluntários, foi superior a 100 mg/kg na maioria das amostras. Não foram detetadas concentrações sanguíneas e a recuperação urinária não excedeu 0,76%.

C- Folheto informativo: Informação para o doente

Nota: O folheto informativo aprovado deve ser alterado (inserção, substituição ou supressão do texto conforme apropriado) para refletir a redação abaixo.

[Para vancomicina 125 mg cápsula]

< { (Nome de Fantasia) vancomicina 125 mg cápsula } >

[Para vancomicina 250 mg cápsula]

< { (Nome de Fantasia) vancomicina 250 mg cápsula } >

[a ser completado nacionalmente]

1. O que é a vancomicina e para que é utilizada

A vancomicina é um antibiótico que pertence a um grupo de antibióticos chamados “glicopeptídeos”. A vancomicina atua eliminando certas bactérias que causam infeções.

A vancomicina é usada em adultos e adolescentes com idade a partir dos 12 anos para o tratamento de infeções das mucosas do intestino delgado e do intestino grosso (colite pseudomembranosa) causadas pela bactéria *Clostridium difficile*.

2. O que precisa de saber antes de tomar [nome do produto]

Não tome Vancomicina

Se tem alergia à vancomicina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e Precauções

Se tiver um problema inflamatório do trato digestivo (pode estar em risco de desenvolver efeitos secundários, especialmente se também tiver uma doença renal).

As cápsulas de vancomicina não são apropriadas para crianças com idades inferiores a 12 anos ou para adolescentes que não consigam engoli-las. Outras formas deste medicamento podem ser mais adequadas para crianças; pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

3. Como tomar [nome do produto]

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos)

A dose recomendada de vancomicina é de 125 mg a cada 6 horas. Em alguns casos, o médico pode recomendar uma dose diária mais elevada de até 500 mg a cada 6 horas. A dose diária máxima não deve exceder 2 g.

Se sofreu outros episódios (infeção da mucosa) antes, pode precisar de uma dose diferente e uma duração diferente da terapêutica.

Modo de administração

Para uso oral.

Tome as cápsulas inteiras com água.

A duração habitual do tratamento é de 10 dias, mas pode ser diferente dependendo da resposta individual de cada doente ao tratamento.

4. Efeitos secundários possíveis

[Esta secção deve ler-se da seguinte maneira:]

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A vancomicina pode causar reações alérgicas, embora as reações alérgicas graves (choque anafilático) sejam raras. Informe o seu médico imediatamente se desenvolver subitamente pieira, dificuldades em respirar, vermelhidão da parte superior do corpo, erupções cutâneas ou prurido.

A absorção de vancomicina a partir do trato gastrointestinal é negligenciável. Desta forma, o aparecimento de eventos adversos após a ingestão das cápsulas é improvável.

No entanto, se sofrer de uma doença inflamatória do trato digestivo, e principalmente se também sofre de uma doença renal, os efeitos secundários poderão ser semelhantes aos que ocorrem quando a vancomicina é administrada por perfusão.

Por conseguinte, estão incluídos os efeitos secundários e as frequências associados à vancomicina administrada por perfusão.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Diminuição da pressão arterial
- Falta de ar, respiração ruidosa (um som agudo resultante do fluxo de ar turbulento nas vias aéreas superiores)
- Erupção e inflamação do revestimento da boca, comichão, prurido erupção cutânea, urticária
- Problemas renais que podem ser detetados primariamente por análises de sangue
- Vermelhidão da parte superior do corpo e da face, inflamação de uma veia.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Perda temporária ou permanente da audição

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):

- Diminuição do número de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas (células responsáveis pela coagulação do sangue) no sangue
- Aumento no número de alguns tipos de glóbulos brancos no sangue.
- Perda de equilíbrio, zumbido nos ouvidos, tonturas

- Inflamação dos vasos sanguíneos
- Náuseas (sentir-se doente)
- Inflamação dos rins e insuficiência renal
- Dor nos músculos do peito e das costas
- Febre, calafrios

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):

- O aparecimento súbito de uma reação alérgica grave da pele com descamação e formação de bolhas na pele. Isto pode estar associada a febre alta e dores nas articulações.
- Paragem cardíaca
- Inflamação intestinal, que causa dor abdominal e diarreia, que pode conter sangue

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

- Ficar doente (vomitar), diarreia
- Confusão, sonolência, falta de energia, edema, retenção de líquidos, diminuição da quantidade de urina
- Erupção cutânea com inchaço ou dor atrás das orelhas, no pescoço, na virilha, sob o queixo e as axilas (nódulos linfáticos inchados), testes de função hepática e sangue anormais.
- Erupção cutânea com bolhas e febre

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer dos efeitos secundários, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Isto inclui qualquer efeito secundário não mencionado neste folheto. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Outras fontes de informação

Aconselhamento / educação médica

Os antibióticos são utilizados para curar infeções bacterianas. São ineficazes contra infeções virais.

Se o seu médico lhe receitou antibióticos, você necessita deles especificamente para a sua doença atual.

Apesar dos antibióticos, algumas bactérias podem sobreviver ou crescer. Este fenómeno chama-se resistência: alguns tratamentos com antibióticos tornam-se ineficazes.

A má utilização de antibióticos aumenta a resistência. Pode até mesmo ajudar as bactérias a tornarem-se resistentes e, portanto, atrasar a sua cura ou diminuir a eficácia do antibiótico se não respeitar:

- Dosagem
- Horários

- Duração do tratamento

Por conseguinte, para preservar a eficácia deste medicamento:

1 - Utilize antibióticos apenas quando lhe são prescritos.

2 - Siga rigorosamente a prescrição.

3 - Não volte a usar um antibiótico sem prescrição médica, mesmo para tratar uma doença semelhante.

4 - Nunca dê o seu antibiótico a outra pessoa; talvez ele não seja adequado à doença da pessoa.

5 - Após conclusão do tratamento, devolva todos os medicamentos não utilizados na sua farmácia para assegurar que serão eliminados corretamente.

Pó para concentrado para solução para perfusão

A - Resumo das Características do Medicamento (RCM)

1. NOME DO MEDICAMENTO

[Para vancomicina 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão]

<{(Nome de Fantasia) vancomicina 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão}>

[Para vancomicina 1000 mg pó para concentrado para solução para perfusão]

<{(Nome de Fantasia) vancomicina 1000 mg pó para concentrado para solução para perfusão}>

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[vancomicina 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão, a seguinte redação deve ser refletida nesta secção:]

Cada frasco contém 500 mg de cloridrato de vancomicina equivalente a 500000 UI de *vancomicina*.

[vancomicina 1000 mg pó para concentrado para solução para perfusão, a seguinte redação deve ser refletida nesta secção:]

Cada frasco contém 1000 mg de cloridrato de vancomicina equivalente a 1000000 UI de *vancomicina*.

(...)

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

[Esta secção deve ler-se da seguinte maneira:]

[para vancomicina em pó concentrado para solução para perfusão para administração parentérica, as indicações devem ser as seguintes:]

Administração intravenosa

A vancomicina é indicada em todos os grupos etários para o tratamento das seguintes infeções (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1):

- Infeções complicadas da pele e dos tecidos moles (ICPTM)
- Infeções ósseas e articulares
- Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)
- Pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV)
- Endocardite infecciosa

[para formulações parentéricas autorizadas para as seguintes indicações:]

- Meningite bacteriana aguda
- Bacteriemia que ocorre em associação com, ou é suspeita de estar associada a qualquer uma das acima referidas.

A vancomicina também é indicada em todos os grupos etários para a profilaxia antibacteriana perioperatória em doentes que estão em alto risco de desenvolver endocardite bacteriana, quando são submetidos a grandes procedimentos cirúrgicos.

[para formulações parentéricas autorizados para utilização intraperitoneal, a indicação deve ser a seguinte:]

Administração intraperitoneal

A vancomicina é indicada em todos os grupos etários para o tratamento da peritonite associada à diálise peritoneal (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

[para formulações parentéricas autorizadas para via oral, a indicação deve ser como segue:]

Administração oral

A vancomicina é indicada em todos os grupos etários para o tratamento de infeções por *Clostridium difficile* (ICD) (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

[O texto abaixo deve ser introduzido nesta secção para todos os medicamentos que contêm vancomicina]

Devem ser tidas em consideração as orientações oficiais sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

[Esta secção deve ler-se da seguinte maneira:]

Posologia

Se for o caso, a vancomicina deve ser administrada em combinação com outros agentes antibacterianos.

Administração intravenosa

A dose inicial deve ser como base o peso corporal total. Os ajustes de dose subsequentes devem basear-se nas concentrações séricas para atingir as concentrações terapêuticas pretendidas. A função renal deve ser tida em consideração para subsequentes doses e intervalos de administração.

Doentes com idade igual ou superior a 12 anos

A dose recomendada de vancomicina é de 15 a 20 mg/kg de peso corporal a cada 8 a 12 h (não exceder 2 g por dose).

Em doentes em estado grave, uma dose de carga de 25 a 30 mg/kg de peso corporal pode ser utilizada para atingir rapidamente uma concentração sérica elevada de vancomicina.

Lactentes e crianças com idades entre um mês e menos de 12 anos

A dose recomendada da vancomicina é de 10 a 15 mg/kg de peso corporal a cada 6 horas (ver secção 4.4).

Recém-nascidos de termo (desde o nascimento até 27 dias de idade pós-natal) e recém-nascidos prematuros (desde o nascimento até à data esperada do parto e mais 27 dias)

Para estabelecer o regime posológico para recém-nascidos, dever ser consultado um médico com experiência no tratamento de recém-nascidos. A tabela abaixo apresenta uma possível forma de dose de vancomicina para recém-nascidos (ver secção 4.4)

PMA (semanas)	Dose (mg/kg)	Intervalo de administração (h)
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

PMA: idade pós-menstrual [(tempo decorrido entre o primeiro dia do último período menstrual e o nascimento (idade gestacional) mais o tempo decorrido após o nascimento (idade pós-natal)].

[As formulações parentéricas autorizadas para a profilaxia antibacteriana peri-operatória, incluem a redação que se segue:]

Profilaxia peri-operatória de endocardite bacteriana em todos os grupos etários

A dose recomendada é uma dose inicial de 15 mg/kg antes da indução de anestesia. Dependendo da duração da cirurgia, poderá ser necessária uma segunda dose de vancomicina.

Duração do tratamento

A duração do tratamento sugerida é mostrada na tabela abaixo. Em qualquer caso, a duração do tratamento deve ser adaptada ao tipo e gravidade da infeção e da resposta clínica individual.

Indicação	Duração do tratamento
Infeções complicadas da pele e dos tecidos moles - não necrosante - necrosante	7 a 14 dias 4 a 6 semanas*
Infeções ósseas e articulares	4 a 6 semanas**
Pneumonia adquirida na comunidade	7 a 14 dias
Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada à ventilação mecânica	7 a 14 dias
Endocardite infecciosa	4 a 6 semanas***
Meningite bacteriana aguda (formulações parentéricas para a meningite bacteriana aguda)	10 a 21 dias

* continuar até não ser necessário desbridamento adicional, o doente está clinicamente melhor, e sem febre durante 48 a 72 horas

** Para as infeções de próteses articulares devem ser considerados ciclos mais prolongados de terapêutica supressiva oral com antibióticos adequados.

*** Duração e necessidade da terapêutica de combinação é baseado no tipo de válvula e organismo

Populações especial

Idoso

Podem ser necessárias doses de manutenção mais baixas devido à redução na função renal relacionada com a idade.

Compromisso renal

Em doentes adultos e pediátricos com compromisso renal, deve ser administrada uma dose inicial, resultando em níveis séricos mínimos de vancomicina, em vez do regime posológico programado, particularmente em doentes com compromisso renal grave ou que se são submetidos a terapia de substituição renal (RRT) devido a diversos fatores que podem afetar os seus níveis de vancomicina.

Em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, a dose inicial não deve ser reduzida. Em doentes com compromisso renal grave, é preferível prolongar o intervalo de administração do que administrar doses diárias inferiores.

A administração concomitante dos medicamentos que podem reduzir a depuração da vancomicina e/ou os seus efeitos indesejáveis deve ser tida em consideração (ver secção 4.4)

A vancomicina é pouco dialisável por hemodiálise intermitente. No entanto, a utilização de membranas de alto fluxo e terapêutica de substituição renal contínua (CRRT) aumenta a depuração da vancomicina e geralmente requer a administração de uma dose de substituição (geralmente após a sessão de hemodiálise no caso de hemodiálise intermitente).

Adultos

Os ajustes da dose em doentes adultos podem ser baseados na taxa de filtração glomerular (EGFR) com a seguinte fórmula:

Homens: $[\text{Peso (kg)} \times 140 - \text{idade (anos)}] / 72 \times \text{creatinina sérica (mg / dl)}$

Mulheres: $0,85 \times \text{valor calculado pela fórmula acima.}$

A dose inicial habitual para doentes adultos é de 15 a 20 mg/kg, que podem ser administrados a cada 24 horas em doentes com depuração da creatinina entre 20 e 49 ml/min. Em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 20 ml/min), ou a fazer terapêutica de substituição da função renal, a frequência e a quantidade adequada de doses subsequentes dependerá em grande parte da modalidade de RRT e deve basear-se nos níveis mínimos de vancomicina sérica e na função renal residual (ver secção 4.4).

Dependendo da situação clínica, poderá reter-se a próxima dose enquanto se aguarda pelos resultados dos níveis de vancomicina.

No doente com insuficiência renal em estado crítico, a dose de carga inicial (25 a 30 mg/kg) não deve ser reduzida.

População pediátrica

Os ajustes da dose em doentes pediátricos com idade superior a 1 ano podem ser estimados com base na taxa de filtração glomerular (TFR) pela fórmula revista Schwartz:

- $\text{TFR (ml/min / 1,73 m}^2) = (\text{altura cm} \times 0,413) / \text{creatinina sérica (mg / dl)}$

- $\text{TFR (ml/min / 1,73 m}^2) = (\text{altura cm} \times 36,2 / \text{creatinina sérica (}\mu\text{mol / L)})$

Para recém-nascidos e crianças com idades inferiores a 1 ano, a fórmula de Schwartz não é aplicável e deve ser procurado aconselhamento especializado.

As recomendações orientadoras de dosagem para a população pediátrica estão listadas na tabela abaixo (seguem os mesmos princípios que para doentes adultos):

TRF (ml/min/1.73 m ²)	Dose IV	Frequência
50-30	15 mg/kg	12 horas
29-10	15 mg/kg	24 horas
< 10	10-15 mg/kg	Dose subsequente baseada nos níveis*
Hemodiálise intermitente		
Diálise peritoneal		
Terapia de substituição renal contínua	15 mg/kg	Dose subsequente baseada nos níveis *

* O tempo e a quantidade apropriados de doses subsequentes dependem em grande medida da modalidade de RRT e devem ser com base em níveis de vancomicina séricos obtidos antes da dose e na função renal residual. Dependendo da situação clínica, pode considerar-se reter a próxima dose até serem conhecidos os resultados dos níveis de vancomicina.

Compromisso hepático:

Não são necessários ajustes da dose em doentes com insuficiência hepática.

Gravidez

Um significativo aumento da dose pode ser necessário para atingir concentrações séricas terapêuticas em mulheres grávidas (ver secção 4.6).

Doentes obesos

Em doentes obesos, a dose inicial deve ser adaptada individualmente de acordo com o peso corporal total, como em doentes não-obesos.

[para formulações parentéricas autorizadas para administração intraperitoneal, deve ser incluída a seguinte redação seguinte:]

Administração intraperitoneal

Peritonite associada à diálise peritoneal

Adultos

Terapêutica intermitente: a dose recomendada de vancomicina é de 15-30 mg / kg, por um longo período, a cada 5-7 dias.

Perfusão contínua: dose inicial é de 30 mg/kg, deve ser seguida por uma dose de manutenção de 1,5 mg / kg / por saco em cada troca.

População pediátrica

Tratamento intermitente: a dose inicial é de 30 mg/kg, por um longo período, seguida de 15 mg/kg a cada 3-5 dias de tratamento de manutenção (a segunda dose deve ser baseada nos níveis séricos obtidos 2-4 dias após a dose inicial, ver secção 4.4).

Perfusão contínua: dose de carga de 1000 mg/L de dialisado, seguida de 25 mg/L (3-6 horas após a dose inicial) em todas as trocas.

Doses suplementares podem ser necessárias para doentes em diálise peritoneal automatizada (DPA), porque as trocas rápidas da DPA podem levar a que não haja tempo suficiente para atingir níveis terapêuticos quando vancomicina é administrada por injeção intraperitoneal de forma intermitente.

[Para formulações parenterais autorizadas para administração oral, deve ser incluída a seguinte redação:]

Administração Oral

Doentes com idade superior a 12 anos idade

Tratamento da infeção por *Clostridium difficile* (ICD):

A dosagem recomendada de vancomicina é de 125 mg a cada 6 horas durante 10 dias para o primeiro episódio de ICD não grave. Esta dose pode ser aumentada para 500 mg a cada 6 horas durante 10 dias no caso de doença grave ou complicada. A dose diária máxima não deve exceder 2 g.

Em doentes com múltiplas recidivas pode-se considerar tratar o episódio atual de ICD com vancomicina 125 mg quatro vezes por dia durante 10 dias, sendo que em seguida é possível reduzir gradualmente a dose para 125 mg por dia ou recorrer a um regime intermitente de 125-500 mg/dia a cada 2-3 dias, durante pelo menos 3 semanas.

Recém-nascidos, lactentes e crianças com idades inferiores a 12 anos

A dose recomendada de vancomicina é de 10 mg/kg por via oral a cada 6 horas durante 10 dias. A dose máxima diária não deve exceder 2 g.

A duração do tratamento com vancomicina pode necessitar de adaptação à evolução clínica individual de cada doente. Sempre que possível, tratamento com o agente antibacteriano suspeito de ter causado a ICD deve ser interrompido. Uma reposição adequada de líquidos e eletrólitos deve ser assegurada.

[A seguinte redação deve ser refletida na secção 4.2 para todos os produtos vancomicina pó para concentrado]

A frequência da monitorização terapêutica (TDM) tem de ser individualizada com base na situação clínica e resposta ao tratamento, pode ser necessária desde a monitorização diária que pode ser necessária em alguns doentes hemodinamicamente instáveis, até pelo menos uma vez por semana, em doentes estáveis e com uma boa resposta ao tratamento. Em doentes com função renal normal a concentração sérica de vancomicina deve ser monitorizada no segundo dia de tratamento, imediatamente antes da dose seguinte.

Em doentes submetidos a hemodiálise intermitente, as concentrações séricas de vancomicina devem ser monitorizadas antes do início da sessão de hemodiálise.

Após administração oral, a monitorização das concentrações séricas de vancomicina em doentes com doenças inflamatórias intestinais deve ser efetuada (ver secção 4.4).

Os níveis séricos terapêuticos (mínimos) de vancomicina devem ser normalmente de 10-20 mg/L, dependendo do local da infeção e da suscetibilidade do agente patogénico. Valores de 15-20 mg/L são geralmente recomendados por laboratórios clínicos para abranger micro-organismos classificados de suscetíveis com MIC \geq 1 mg / L (ver secções 4.4 e 5.1).

Os métodos baseados em modelos podem ser utilizados na previsão das doses individuais necessárias para alcançar uma curva de concentração AUC adequada. A abordagem baseada em modelos pode ser usada tanto no cálculo da dose inicial personalizada como nos ajustes de dose baseados nos resultados de TDM (ver secção 5.1).

Modo de administração

Administração intravenosa

A vancomicina intravenosa é geralmente administrada por perfusão intermitente e as recomendações de dosagem apresentadas nesta secção para a via intravenosa correspondem a este tipo de administração.

A vancomicina só deverá ser administrada por perfusão intravenosa lenta, com pelo menos uma hora de duração ou a uma velocidade máxima de 10 mg/min (o que tiver maior duração), e deverá estar suficientemente diluída (pelo menos 100 ml por 500 mg ou pelo menos 200 ml por 1000 mg) (ver secção 4.4).

Os doentes cuja ingestão de líquidos deve ser limitada podem também receber uma solução de 500 mg/50 ml ou 1000 mg/100 ml, embora o risco de efeitos indesejáveis relacionados com a perfusão pode estar aumentado como resultado das concentrações mais elevadas.

Para obter informações sobre a preparação da solução, consulte a secção 6.6.

A perfusão contínua da vancomicina pode ser considerada, por exemplo, em doentes com depuração instável da vancomicina.

[para formulações parentéricas autorizados para administração intraperitoneal, deve ser incluída a seguinte redação:]

Administração intraperitoneal

Antibióticos intraperitoneais devem ser adicionados ao dialisado usando uma técnica asséptica.

[para formulações parentéricas autorizados para administração oral, deve ser incluída a seguinte redação]

Administração oral

[esta secção deverá incluir instruções para a preparação e administração da solução oral. Além disso, a informação adequada consta no Modo de administração e na secção 6.6.]

4.3 Contraindicações:

[Esta secção deve ler-se da seguinte maneira:]

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.4).

A vancomicina não deve ser administrada por via intramuscular devido ao risco de necrose no local de administração.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[Esta secção deve ler-se da seguinte maneira]

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade graves e por vezes fatais são possíveis (ver secções 4.3 e 4.8). Em caso de reações de hipersensibilidade, o tratamento com vancomicina deve ser imediatamente descontinuado e devem ser iniciadas as medidas de emergência adequadas.

Em doentes que recebem vancomicina por um longo período ou em simultâneo com outros medicamentos que possam causar agranulocitose ou neutropenia, a contagem de leucócitos deve ser monitorizada em intervalos regulares. Todos os doentes a receber vancomicina devem ser periodicamente submetidos a estudos hematológicos, análises de urina e testes da função renal e hepática.

A vancomicina deve ser utilizada com precaução em doentes com história de reações alérgicas à teicoplanina, pois pode ocorrer desde uma hipersensibilidade cruzada até um choque anafilático fatal.

Espectro de atividade antibacteriana

A vancomicina tem um espectro de atividade antibacteriana limitado a organismos Gram-positivos. Não é adequada para utilização como agente terapêutico único no tratamento de alguns tipos de infeções, a menos que o agente patogénico esteja documentado e seja conhecido por ser suscetível ou que exista uma alta suspeita de que a vancomicina seja apropriada para o tratamento do agente patogénico (s).

A utilização racional de vancomicina deve ter em conta o espectro de actividade bacteriana, o perfil de segurança e a pertinência da terapêutica antibacteriana padrão para tratar o doente individual.

Ototoxicidade

A ototoxicidade, que pode ser temporária ou permanente (ver secção 4.8), tem sido relatada em doentes com perda de audição anterior, que receberam doses intravenosas excessivas, ou que tenham recebido tratamento concomitante com outra substância ativa ototóxica, tais como os aminoglicósidos.

A vancomicina deve também ser evitado em doentes com perda auditiva prévia. A perda auditiva pode ser precedida por zumbidos. A experiência com outros antibióticos sugere que a perda auditiva pode ser progressiva apesar da interrupção do tratamento. Para reduzir o risco de ototoxicidade, os níveis sanguíneos devem ser determinados periodicamente e é recomendado controlo periódico da função auditiva.

Os idosos são particularmente susceptíveis a danos auditivos. A monitorização da função auditiva e vestibular no idoso deve ser monitorizada durante e depois o tratamento. A utilização concomitante ou sequencial de outras substâncias ototóxicas deve ser evitada.

Reações relacionadas com a perfusão

A administração rápida em bólus (isto é, durante vários minutos), pode estar associada a hipotensão exagerada (incluindo choque e raramente paragem cardíaca), a respostas do tipo histamínico e a erupção cutânea eritematosa ou maculopapular ("síndrome do homem vermelho" ou "síndrome do pescoço vermelho").

A vancomicina deve ser perfundida lentamente numa solução diluída (2,5 a 5,0 mg / ml) a uma taxa não superior a 10 mg/min, ao longo de um período não inferior a 60 minutos, para evitar reações relacionadas com a perfusão rápida. A interrupção da perfusão geralmente conduz à cessação imediata destas reações.

A frequência das reações relacionadas com a perfusão (hipotensão, rubor, eritema, prurido e urticária) aumenta com a administração concomitante de agentes anestésicos (ver secção 4.5). Este fenómeno pode ser reduzido pela administração da vancomicina por perfusão ao longo de pelo menos 60 minutos, antes da indução da anestesia.

Reações bolhosas graves

O Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) tem sido relatado com o uso da vancomicina (ver secção 4.8). Se surgirem sintomas ou sinais de SJS (por exemplo erupção cutânea progressiva, frequentemente com bolhas ou lesões nas mucosas), o tratamento com vancomicina deve ser interrompido imediatamente e deve ser realizada uma avaliação dermatológica especializada.

Reações relacionadas no local de administração

Dor e tromboflebite podem ocorrer em muitos doentes a receber vancomicina intravenosa e são ocasionalmente graves. A frequência e gravidade de tromboflebite podem ser minimizados através da administração do medicamento lentamente como uma solução diluída (ver secção 4.2) e pela alteração regular dos locais de perfusão.

A eficácia e segurança de vancomicina não foram estabelecidas para as vias de administração intratecal, intralombar e intraventricular.

[Formulações parentéricas autorizadas para administração intraperitoneal incluem a redação que se segue:]

A administração de vancomicina por injeção intraperitoneal durante a diálise peritoneal ambulatoria contínua tem sido associada com uma síndrome química de peritonite.

Nefrotoxicidade

A vancomicina deve ser utilizada com precaução em doentes com insuficiência renal, incluindo anúria, uma vez que a possibilidade de desenvolverem efeitos tóxicos é muito maior na presença de elevadas e prolongadas concentrações sanguíneas. O risco de toxicidade é aumentado por concentrações sanguíneas elevadas ou por terapias prolongadas.

A monitorização regular dos níveis sanguíneos de vancomicina é indicada para terapêuticas com doses elevadas e para o uso a longo prazo, especialmente em doentes com disfunção renal ou distúrbios auditivos, assim como a receber administração simultânea de agentes nefrotóxicos ou ototóxico, respetivamente (ver secção 4.2).

População pediátrica

As recomendações posológicas atuais por via intravenosa para a população pediátrica, em particular para crianças com idade inferior a 12 anos, podem originar níveis sub-terapêuticos da vancomicina num número significativo de crianças. No entanto, a segurança de doses aumentadas de vancomicina não foi devidamente avaliada e não é recomendado o uso de doses mais elevadas que 60 mg/kg/dia.

A vancomicina deve ser usada com particular precaução em recém-nascidos prematuros e lactentes novos, devido à imaturidade renal e ao possível aumento na concentração sérica da vancomicina. As concentrações sanguíneas devem, portanto, ser cuidadosamente monitorizadas nestas crianças.

A administração concomitante de vancomicina e de agentes anestésicos tem sido associada a eritema e rubor do tipo histamínico em crianças. Da mesma forma, o uso concomitante de agentes nefrotóxicos tais como antibióticos aminoglicosídicos, AINES (por exemplo, ibuprofeno para o encerramento do canal arterial persistente) ou anfotericina B, está associado a um risco aumentado de nefrotoxicidade (ver secção 4.5) e por conseguinte, é recomendada monitorização dos níveis séricos da vancomicina e da função renal.

[para formulações parentéricas autorizadas para administração intraperitoneal, incluem a redação como se segue:]

Para o tratamento intraperitoneal de peritonite associada à diálise peritoneal (PDP) em crianças com função renal residual, a terapia intermitente só deve ser indicada se os níveis séricos de vancomicina poderem ser apropriadamente monitorizados.

Administração nos idosos

O decréscimo natural da filtração glomerular associado à idade pode dar origem a elevadas concentrações séricas de vancomicina se a dosagem não for ajustada (ver secção 4.2).

Interações medicamentosas com agentes anestésicos

A depressão do miocárdio induzida pelos anestésicos pode ser exacerbada pela vancomicina. Durante a anestesia, as doses devem ser diluídas e administradas lentamente sob adequada monitorização cardíaca. As mudanças de posição devem ser adiadas até que a perfusão esteja concluída, para permitir o ajuste postural (ver secção 4.5).

Enterocolite pseudomembranosa

Em caso de diarreia grave persistente a possibilidade da enterocolite pseudomembranosa (que pode ser fatal) tem que ser tida em consideração (ver secção 4.8). Não devem ser administrados medicamentos antidiarreicos.

Superinfecção

O uso prolongado da vancomicina pode resultar na proliferação de organismos não-susceptíveis. A observação cuidadosa dos doentes é essencial. Se ocorrer uma superinfecção durante o tratamento, devem ser tomadas as medidas adequadas.

[para formulações parentéricas autorizadas para via oral, incluem a redação como se segue:]

Administração oral

A administração intravenosa de vancomicina não é eficaz para o tratamento da infeção por *Clostridium difficile*. Para esta indicação, a vancomicina deve ser administrada por via oral.

Os testes à colonização do *Clostridium difficile* ou de outras toxinas não são recomendados em crianças novas com idade inferior a 1 ano devido à elevada taxa de colonização assintomática, a menos que surja diarreia grave em crianças com fatores de risco para estase, como a doença de Hirschsprung, atresia anal corrigida cirurgicamente ou outros distúrbios graves da motilidade. Outras etiologias alternativas devem procura-se para comprovar a enterocolite por *Clostridium difficile*.

Potencial para absorção sistémica

A absorção pode estar aumentada em doentes com doenças inflamatórias da mucosa intestinal ou com colite pseudomembranosa induzida por *Clostridium difficile*. Estes doentes podem estar em risco para o desenvolvimento de reações adversas, especialmente se a função renal se encontra comprometida. Quanto maior for a disfunção, maior o risco do desenvolvimento de reações adversas associadas à

administração parentérica de vancomicina. As concentrações séricas da vancomicina devem ser monitorizadas no caso de doenças inflamatórias da mucosa intestinal.

Nefrotoxicidade

Deverá ser realizada monitorização contínua da função renal em doentes com disfunção renal subjacente ou que receberam terapia concomitante com um aminoglicósido ou com outros fármacos nefrotóxicos.

Ototoxicidade

Poderão ser úteis testes em série da função auditiva para minimizar o risco de ototoxicidade em doentes com perda de audição subjacente, ou que se encontram a receber terapia concomitante com um agente ototóxico tal como um aminoglicósido.

Interações medicamentosas com agentes antimotilidade e inibidores da bomba de prótons

Os agentes antimotilidade devem ser evitados e o uso de inibidores de bomba de prótons deve ser reavaliado.

Desenvolvimento de bactérias resistentes a medicamentos

A vancomicina administrada por via oral aumenta a possibilidade do desenvolvimento de populações de enterococos resistentes à vancomicina no trato gastrointestinal. Como consequência, é aconselhável a utilização prudente da vancomicina por via oral.

4.8. Efeitos indesejáveis

[Esta secção deve ler-se da seguinte maneira:]

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais comuns são flebite, reações pseudo-alérgicas e vermelhidão da parte superior do corpo ("síndrome do pescoço vermelho") relacionada com uma rápida infusão intravenosa de vancomicina.

[para formulações parentéricas autorizadas para via oral, incluem a formulação como se segue:]

A absorção da vancomicina a partir do trato gastrointestinal é negligenciável. No entanto, no caso de inflamação grave da mucosa intestinal, especialmente quando em conjunto com insuficiência renal, efeitos secundários normalmente associados à vancomicina administrada por via parentérica podem ocorrer.

Lista tabelar de reações adversas

Dentro de cada agrupamento por frequência os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

As reações adversas listadas abaixo são definidas utilizando a seguinte convenção MedDRA e a respetiva organização por grupos sistémicos:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); pouco frequentes ($\geq 1 / 1.000$, $<1/100$); raros ($\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$); muito raros ($<1 / 10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	
Frequência	Reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Raro	Neutropenia reversível, agranulocitose, eosinofilia, trombocitopenia, pancitopenia.
Doenças do sistema imunitário	
Raro	Reações de hipersensibilidade, reações anafiláticas
Afeções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequente	Défice auditivo permanente ou transitório
Raro	Vertigens, acufenos, tonturas
Cardiopatias	
Muito raro	Paragem cardíaca
Vasculopatias	
Frequente	Diminuição da tensão arterial
Raro	Vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:	
Frequente	Dispneia, estridor
Doenças gastrointestinais	
Raro	Náusea
Muito raro	Enterocolite pseudomembranosa
Desconhecido	Vômito, Diarreia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequente	Rubor da parte superior do corpo ("síndrome do homem vermelho"), exantema e inflamação da mucosa, prurido, urticária
Muito raro	Dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, dermatose bolhosa IgA linear
Desconhecido	Eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome de DRESS), PEAG (Pustulose exantematosa aguda generalizada)
Doenças renais e urinárias	
Frequente	Insuficiência renal, marcada primeiramente pelo aumento da creatinina sérica e da ureia sérica
Raro	Nefrite intersticial, insuficiência renal aguda
Desconhecido	Necrose tubular aguda

Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequente	Flebite, vermelhidão da parte superior do corpo e da face
Raro	Febre por efeito de fármaco, calafrios, dor e espasmos musculares dos músculos do peito e das costas

Descrição das reações adversas selecionadas

A neutropenia reversível surge geralmente uma semana ou mais após o início do tratamento intravenoso ou depois de uma dose total é superior a 25 g.

A vancomicina intravenosa deve ser perfundida lentamente. Durante ou logo após a perfusão rápida, podem ocorrer reações anafiláticas/anafilactóides, incluindo sibilos. Estas reações diminuem quando a administração é interrompida, geralmente entre 20 minutos a 2 horas depois. Após injeção intramuscular, pode ocorrer necrose.

Acufenos, possivelmente precedendo o início da surdez, devem ser considerados como uma indicação para interromper o tratamento.

Ototoxicidade foi primeiramente reportada em doentes que receberam doses elevadas, ou em doentes a receber tratamento concomitante com outros medicamentos ototóxicos como aminoglicósidos, ou em doentes com uma redução pré-existente na função renal ou auditiva.

Se se suspeitar de distúrbios bolhosos, o medicamento deve ser descontinuado e deve ser feita uma avaliação dermatológica especializada.

População pediátrica

O perfil de segurança é geralmente consistente entre crianças e doentes adultos. Nefrotoxicidade foi descrita em crianças, geralmente associada a outros agentes nefrotóxicos tais como aminoglicósidos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

[Esta secção deve ler-se da seguinte maneira:]

Mecanismo de ação

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo cíclico que inibe a síntese da parede celular nas bactérias suscetíveis através da ligação com elevada afinidade para o terminal D-alanil-D-alanina de unidades precursoras da parede celular. Este fármaco é bactericida para microrganismos em divisão. Adicionalmente, prejudica a permeabilidade da membrana celular bacteriana. e a síntese de RNA

Relação Farmacocinética / farmacodinâmica

A vancomicina exibe actividade independente da concentração, com a área sob a curva de concentração (AUC) dividida pela concentração inibitória mínima (MIC) do organismo alvo como o

parâmetro primário para prever a eficácia. Com base em resultados de estudos in vitro, em animais e dados limitados em humanos, foi estabelecida uma relação AUC / MIC de 400 como um objetivo PK/PD para alcançar a eficácia clínica com a vancomicina. Este objectivo é alcançado quando as MICs são \geq 1,0 mg/L, é necessária uma dosagem na faixa superior e concentrações séricas elevadas (15-20 mg/L) (ver secção 4.2).

Mecanismo de resistência

A resistência adquirida aos glicopeptídeos é mais comum em enterococos e baseia-se na aquisição de vários complexos de genes van que modificam o alvo D-alanil-D-alanina para D-alanil-D-lactato ou D-alanil-D-serina, que formam uma ligação fraca à vancomicina. Em alguns países, o aumento dos casos de resistência é observado principalmente em enterococos; as estirpes de *Enterococcus faecium* multirresistentes são particularmente alarmantes.

Os genes van são raros em *Staphylococcus aureus*, em que alterações na estrutura da parede celular resultam em suscetibilidade "intermédia", que muitas vezes é heterogénea. Foram também descritas variedades de *Staphylococcus* resistentes a metilina (MRSA) com suscetibilidade reduzida à vancomicina. No entanto, esta suscetibilidade não é bem conhecida. São necessários vários elementos genéticos e múltiplas mutações.

Não existe resistência cruzada entre a vancomicina e outras classes de antibióticos. A resistência cruzada com outros antibióticos glicopeptídeos, como a teicoplanina, pode ocorrer. O desenvolvimento secundário de resistência durante a terapêutica é raro.

Sinergismo

A combinação da vancomicina com um antibiótico aminoglicósido tem um efeito sinérgico contra muitas estirpes de *Staphylococcus aureus*, grupos de não-enterococos D-estreptococos, enterococos e estreptococos do grupo *viridans*. A combinação da vancomicina com uma cefalosporina tem um efeito sinérgico contra algumas estirpes de *Staphylococcus epidermidis* resistentes à oxacilina, e a combinação da vancomicina com rifampicina tem um efeito sinérgico contra os *Staphylococcus epidermidis* e um efeito sinérgico parcial contra algumas estirpes de *Staphylococcus aureus*. Como a vancomicina em combinação com uma cefalosporina pode também ter um efeito antagonista contra algumas estirpes de *Staphylococcus epidermidis* e em combinação com rifampicina contra algumas estirpes de *Staphylococcus aureus*, é útil efetuar um teste de sinergismo.

Devem ser obtidas amostras bacterianas a fim de isolar e identificar os organismos e para determinar a sua suscetibilidade à vancomicina.

Pontos críticos do teste de suscetibilidade

A vancomicina é ativa contra bactérias gram-positivas como estafilococos, estreptococos, enterococos, pneumococos e clostrídios. As bactérias gram-negativas são resistentes.

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para as espécies selecionadas e a obtenção de informações sobre a resistência é desejável, particularmente no tratamento de infeções graves. Deve ser solicitado aconselhamento especializado quando a prevalência local da resistência é tal que o uso do agente é questionável contra alguns tipos de infeções. Esta informação proporciona apenas um guia aproximado para determinar a probabilidade de os microrganismos serem sensíveis à vancomicina.

Os pontos críticos de concentração inibitória mínima (MIC) estabelecidos pelo Comité Europeu de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) são os seguintes:

	Susceptível	Resistente
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Estafilococos coagulase-negativos ¹	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
Streptococcus grupos A, B, C e G	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Anaeróbios Gram-positivos	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L

¹S. aureus com valores de MIC de 2 mg /L de vancomicina estão no limite da distribuição tipo selvagem e pode haver uma resposta clínica desfavorável.

Espécies normalmente susceptíveis
Gram positivas <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina <i>Staphylococcus sp.</i> coagulase-negativos <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i>
Espécies anaeróbicas <i>Clostridium spp.</i> exceto <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema <i>Enterococcus faecium</i>
Inerentemente resistentes Todas as bactérias Gram negativas Espécies aeróbicas Gram positivas <i>Erysipelothrix rhusiopathiae,</i> <i>Heterofermentative Lactobacillus,</i> <i>Leuconostoc spp</i> <i>Pediococcus spp.</i>
Espécies Anaeróbicas <i>Clostridium innocuum</i>
O aparecimento de resistência à vancomicina difere de um hospital para outro e, portanto, deve ser contactado um laboratório microbiológico local para obter a informação local pertinente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

[Esta secção deve ler-se da seguinte maneira:]

Absorção

A vancomicina é administrada intravenosamente para o tratamento de infeções sistémicas.

No caso de doentes com uma função renal normal, a infusão intravenosa de múltiplas doses de 1 g de vancomicina (15 mg/kg) durante 60 minutos produz concentrações plasmáticas médias aproximadas de 50-60 mg/L, 20-25 mg/L e 10/05 mg/L, imediatamente, 2 horas e 11 horas após completar a infusão, respetivamente. Os níveis no plasma obtidos após a administração de múltiplas doses são semelhantes aos obtidos após uma única dose.

[para as formulações parentéricas autorizadas para administração intraperitoneal, incluir a redação que se segue:]

Se a vancomicina for administrada durante uma diálise peritoneal por via intraperitoneal, aproximadamente 30-65% pode alcançar a circulação sistémica durante as primeiras 6 horas. Após a administração intraperitoneal de 30 mg / kg os níveis séricos atingidos serão de aproximadamente 10 mg / L.

[para as formulações parentéricas autorizados para via oral, incluir a redação que se segue:]

A vancomicina geralmente não é absorvida para a corrente sanguínea após administração oral. No entanto, a absorção pode ocorrer após administração oral em doentes com colite pseudomembranosa. Isto pode levar a uma acumulação da vancomicina em doentes com insuficiência renal concomitante.

Distribuição

O volume de distribuição é de cerca de 60 L/1,73 m² da superfície corporal. Para concentrações séricas de vancomicina de 10 mg/L a 100 mg/L, a ligação do fármaco às proteínas plasmáticas é de cerca de 30-55%, medida por ultrafiltração.

A vancomicina difunde-se facilmente através da placenta e é distribuída para o sangue do cordão umbilical. Em meninges não-inflamadas, a vancomicina atravessa a barreira hematoencefálica apenas com pouca extensão.

Biotransformação

A vancomicina sofre reduzido metabolismo. Depois da administração parentérica é excretada quase completamente como uma substância microbiologicamente ativa (aprox. 75-90% em 24 horas) através de filtração glomerular pelos rins.

Eliminação

O tempo de semivida da vancomicina é de 4 a 6 horas em doentes com função renal normal e 2.2-3 horas em crianças. A depuração plasmática é de cerca de 0,058 L/kg/h e a depuração renal cerca de 0,048 L/kg/h. Nas primeiras 24 horas, cerca de 80% de uma dose administrada da vancomicina é excretada na urina por filtração glomerular. A disfunção renal atrasa a excreção da vancomicina. Em doentes anéfricos, a semivida média é de 7,5 dias. Devido aos efeitos ototóxicos da terapia com vancomicina é recomendada monitorização auxiliar das concentrações plasmáticas.

A excreção biliar é insignificante (inferior a 5% da dose).

Embora a vancomicina não seja eliminada de forma eficiente por hemodiálise ou diálise peritoneal, têm sido descritos aumentos da depuração de vancomicina com hemoperfusão e hemofiltração.

[para formulações parentéricas autorizados para via oral, incluir a redação como se segue:]

Após administração oral apenas uma fração da dose administrada é recuperada na urina. Em contraste, são encontradas concentrações elevadas de vancomicina nas fezes (> 3100 mg / kg com doses de 2 g / dia).

Linearidade / não-linearidade

A concentração da vancomicina geralmente aumenta proporcionalmente ao aumento da dose. As concentrações plasmáticas durante a administração de múltiplas doses são semelhantes às observadas após a administração de uma dose única.

Características em grupos específicos

Compromisso renal

A vancomicina é eliminada primariamente por filtração glomerular. Em doentes com compromisso da função renal a semivida de eliminação da vancomicina é prolongada e a depuração total sistémica é reduzida. Subsequentemente, a dose ótima deve ser calculada em linha com as recomendações posológicas indicadas na secção 4.2. Posologia e modo de administração.

Compromisso hepático

A farmacocinética da vancomicina não sofre alterações em doentes com compromisso hepático.

Mulheres grávidas

Doses significativamente aumentadas poderão ser necessárias para atingir concentrações séricas terapêuticas em mulheres grávidas (ver secção 4.6).

Doentes obesos

A distribuição de vancomicina pode estar alterada em doentes com excesso de peso devido ao aumento do volume de distribuição, da depuração renal e a possíveis alterações na ligação às proteínas plasmáticas. Nestas subpopulações foram detetadas concentrações séricas de vancomicina mais elevadas do que o esperado em adultos saudáveis do sexo masculino (ver secção 4.2).

População pediátrica

A PK da vancomicina demonstrou grande variabilidade interindividual em recém-nascidos prematuros e de termo. Em recém-nascidos, após administração intravenosa, o volume de distribuição da vancomicina varia entre 0,38 e 0,97 L/kg, de forma semelhante aos valores dos adultos, enquanto que a depuração varia entre 0,63 e 1,4 ml/kg/min. A semivida varia entre 3,5 e 10 h e é mais longa que nos adultos, refletindo os valores menores de depuração habitualmente encontrados nos recém-nascidos.

Em lactentes e crianças mais velhas, o volume de distribuição varia entre 0,26 e 1,05 L/kg, enquanto que a depuração varia entre 0,33 e 1,87 ml/kg/min.

B-Folheto informativo: Informação para o doente

Nota: O folheto informativo aprovado deve ser alterado (inserção, substituição ou supressão do texto conforme apropriado) para refletir a redação abaixo:

[vancomicina 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão]

<{(Nome de Fantasia) vancomicina 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão}>

[vancomicina 1000 mg pó concentrado para solução para perfusão]

<{(Nome de Fantasia) vancomicina 1000 mg pó para concentrado para solução para perfusão}>

[a ser completado nacionalmente]

1. O que é vancomicina e para que é utilizada

A vancomicina é um antibiótico que pertence a um grupo de antibióticos chamados "glucopéptidos". A vancomicina funciona eliminando certas bactérias que causam infeções.

Vancomicina pó é preparada numa <solução para perfusão> <ou> <solução oral>.

[para a vancomicina pó para concentrado para perfusão autorizada para via intravenosa]

A vancomicina é utilizada em todos os grupos etários para o tratamento das seguintes infeções graves:

- Infeções da pele e dos tecidos por baixo da pele.
- Infeções dos ossos e das articulações.
- Uma infeção dos pulmões chamada "pneumonia".
- Infeção do revestimento interior do coração (endocardite) e para prevenir a endocardite em doentes em risco quando submetidos a grandes procedimentos cirúrgicos
- Infeção no sistema nervoso central.
- Infeção no sangue ligada às infeções listadas acima.

[para formulações parentéricas autorizados para via intraperitoneal:]

- A vancomicina é utilizada em adultos e crianças para o tratamento de infeções relacionadas com a diálise peritoneal em doentes que recebem diálise peritoneal.

[para a vancomicina pó para concentrado para infusão autorizado para utilização por via oral]

A vancomicina pode ser administrada oralmente em adultos e crianças para o tratamento de infeções das mucosas do intestino grosso e do intestino delgado com danos na mucosa (colite pseudomembranosa), causada pela bactéria *Clostridium difficile*.

2. O que precisa saber antes de utilizar vancomicina

Não utilize Vancomicina

Se tem alérgia à vancomicina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro antes de utilizar Vancomicina se:

- ✓ Sofreu uma reação alérgica prévia à teicoplanina, porque isso poderá significar que também é alérgico à vancomicina.
- ✓ Tem um distúrbio auditivo, especialmente se for idoso (poderá precisar de testes auditivos durante o tratamento).
- ✓ Tem uma doença renal (poderão ser necessárias análises de sangue e dos rins durante o tratamento).
- ✓ Estiver a receber vancomicina por perfusão em vez de oralmente para o tratamento de diarreia associada a uma infeção por *Clostridium difficile*.

Fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro durante o tratamento com vancomicina se:

- ✓ Está a receber vancomicina há muito tempo (poderá precisar de análises ao sangue, ou de testes da função hepática e renal durante o tratamento).
- ✓ Desenvolveu uma reação da pele durante o tratamento.
- ✓ Desenvolveu uma diarreia grave ou prolongada durante ou após o uso da vancomicina, consulte o seu médico imediatamente. Pode ser um sinal de inflamação do intestino (colite pseudomembranosa) que pode ocorrer após o tratamento com antibióticos.

Crianças

A vancomicina deverá ser usada com particular lactentes prematuros e lactentes novos, porque os seus rins não estão ainda totalmente desenvolvidos e eles podem acumular vancomicina no sangue. Neste grupo de idade, poderão precisar de testes sanguíneos para controlar os níveis de vancomicina no sangue.

A administração concomitante de vancomicina e agentes anestésicos tem sido associada a vermelhidão da pele (eritema) e reações alérgicas em crianças. Da mesma forma, o uso concomitante com outros medicamentos como antibióticos aminoglicosídicos, agentes anti-inflamatórios não esteróides (AINEs, por exemplo, ibuprofeno) ou anfotericina B (medicamento para infeções fúngicas) podem aumentar o risco de danos nos rins e, por conseguinte, testes renais e de sangue podem ser necessários mais frequentemente.

3. Como utilizar [nome do produto]

Enquanto estiver no hospital, o pessoal médico irá administrar a vancomicina. O seu médico decidirá qual é a quantidade de medicamento que deverá receber todos os dias e quanto tempo vai durar o tratamento.

Dosagem

A dose administrada dependerá:

- Da sua idade,

- Do seu peso,
- Do tipo de infecção,
- Do funcionamento dos seus rins,
- Da sua capacidade auditiva,
- De qualquer outro medicamento concomitante que possa estar a tomar

Administração intravenosa

Adultos e adolescentes (a partir dos 12 anos)

A dose é calculada de acordo com seu peso corporal. A dose habitual de perfusão é de 15 a 20 mg por cada kg de peso corporal. Geralmente é dada a cada 8 a 12 horas. Em alguns casos, o médico pode decidir dar uma dose inicial de até 30 mg por kg de peso corporal. A dose máxima diária não deve exceder 2 g.

Utilização em crianças

Crianças com idade entre um mês e 12 anos

A dose é calculada de acordo com seu peso corporal. A dose habitual da perfusão é de 10 a 15 mg por cada kg de peso corporal. Geralmente é dada a cada 6 horas.

Recém-nascidos prematuros e de termo (dos 0 aos 27 dias)

A dose é calculada de acordo com a idade pós-menstrual (tempo decorrido entre o primeiro dia do último período menstrual e o nascimento (idade gestacional), mais o tempo decorrido após o nascimento (idade pós-natal).

Os idosos, mulheres grávidas e doentes com problema renal, incluindo aqueles em diálise, poderão necessitar de uma dose diferente.

[para formulações parentéricas autorizadas para via intraperitoneal:]

Administração intraperitoneal

Adultos e crianças

O seu médico decidirá a quantidade exata necessária para o tratamento com vancomicina em infecções relacionadas com diálise peritoneal.

[para formulações parentéricas autorizadas para via oral:]

Administração oral

Adultos e adolescentes (dos 12 aos 18 anos)

A dose recomendada é de 125 mg a cada 6 horas. Em alguns casos, o médico pode decidir dar uma dose diária mais elevada de até 500 mg a cada 6 horas. A dose máxima diária não deve exceder 2 g.

Se teve outros episódios (infecção da mucosa) anteriormente poderá precisar de uma dose diferente e de uma duração diferente da terapêutica.

Utilização em crianças

Recém-nascidos, lactentes e crianças com idade inferior a 12 anos

A dose recomendada é de 10 mg por cada kg de peso corporal. Geralmente é dada a cada 6 horas. A dose máxima diária não deve exceder 2 g.

Método de administração

A perfusão intravenosa significa que o medicamento flui a partir de um frasco ou saco de perfusão, através de um tubo, para os seus vasos sanguíneos e para dentro do seu corpo. O seu médico ou enfermeiro irá sempre administrar vancomicina através do sangue e não dos músculos.

A vancomicina será administrada na sua veia durante pelo menos 60 minutos.

[para formulações parentéricas autorizadas para via intraperitoneal:]

Para o tratamento de infeções relacionadas com a diálise peritoneal, a vancomicina será adicionada à solução para diálise na troca de longa duração.

[para formulações parentéricas autorizadas para via oral:]

Se lhe for dada para o tratamento de problemas gástricos (a chamada colite pseudomembranosa), o medicamento deve ser administrado como uma solução para via oral (deve tomar o medicamento pela boca).

Duração do tratamento

A duração do tratamento depende da infeção e pode durar várias semanas.

A duração da terapêutica poderá ser diferente dependendo da resposta individual de cada pessoa ao tratamento.

Durante o tratamento poderão ser-lhe solicitados testes ao sangue, amostras de urina e eventualmente testes de audição para procurar sinais de possíveis efeitos secundários.

4. Efeitos secundários possíveis

[Esta secção deve ler-se da seguinte maneira]

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A vancomicina pode causar reações alérgicas, ainda que as reações alérgicas graves (choque anafilático) sejam raras. Informe o seu médico imediatamente se desenvolver pieira súbita, dificuldades em respirar, vermelhidão da parte superior do corpo, erupções cutâneas ou prurido.

[para formulações parentéricas autorizadas para via oral:]

A absorção da vancomicina a partir do trato gastrointestinal é negligenciável. No entanto, se tiver uma doença inflamatória do trato digestivo, especialmente se também sofre de uma doença renal, os efeitos secundários poderão ser semelhantes aos que ocorrem quando a vancomicina é administrada por infusão.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- diminuição da pressão arterial
- falta de ar, respiração ruidosa (um som agudo resultante do fluxo de ar turbulento nas vias aéreas superiores)
- erupção e inflamação do revestimento da boca, prurido, urticária, comichão
- problemas nos rins, que poderão ser primariamente detectadas através de testes sanguíneos
- vermelhidão da parte superior do corpo e da face, inflamação de uma veia.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Perda temporária ou permanente de audição

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):

- Diminuição do número de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas (células responsáveis pela coagulação do sangue)
- Aumento no número de alguns tipos de glóbulos brancos no sangue.
- Perda de equilíbrio, zumbido nos ouvidos, tonturas
- Inflamação dos vasos sanguíneos
- Náuseas (sentir-se doente)
- Inflamação dos rins e insuficiência renal
- Dor nos músculos do peito e nas costas
- Febre, calafrios

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):

- O aparecimento súbito de uma reação alérgica grave da pele com descamação e formação de bolhas na pele. Isto pode estar associada a febre alta e dores nas articulações.
- Paragem cardíaca
- Inflamação intestinal, causando dor abdominal e diarreia, que pode conter sangue

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

- Ficar doente (vomitar), diarreia
- Confusão, sonolência, falta de energia, edema, retenção de líquidos, diminuição da quantidade de urina
- Erupção cutânea com inchaço ou dor atrás das orelhas, no pescoço, nas virilhas, sob o queixo e axilas (nódulos linfáticos inchados), testes de função hepática e de sangue anormais.
- Erupção cutânea com bolhas e febre

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer dos efeitos secundários, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Isto inclui qualquer efeito secundário não mencionado neste folheto. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Outras fontes de informação

Aconselhamento / educação médica

Os antibióticos são utilizados para curar infecções bacterianas. São ineficazes contra infecções virais.

Se o seu médico lhe receitou antibióticos, você necessita deles especificamente para a sua doença atual.

Apesar dos antibióticos, algumas bactérias podem sobreviver ou crescer. Este fenómeno chama-se resistência: alguns tratamentos com antibióticos tornam-se ineficazes.

A má utilização de antibióticos aumenta a resistência. Pode até mesmo ajudar as bactérias a tornarem-se resistentes e, portanto, atrasar a sua cura ou diminuir a eficácia do antibiótico se não respeitar:

- Dosagem
- Horários
- Duração do tratamento

Por conseguinte, para preservar a eficácia deste medicamento:

- 1 – Utilize antibióticos apenas quando lhe são prescritos.
- 2 - Siga rigorosamente a prescrição.
- 3 - Não volte a usar um antibiótico sem prescrição médica, mesmo para tratar uma doença semelhante.