

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vancomycin Xellia 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Vancomycin Xellia 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält

Vancomycinhydrochlorid 513 mg entsprechend Vancomycin 500 mg

oder

Vancomycinhydrochlorid 1026 mg entsprechend Vancomycin 1000 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

500 mg: Weißes bis hellbraunes Pulver in einer farblosen Glasdurchstechflasche mit grauer Verschlusskappe.

1000 mg: Weißes bis hellbraunes Pulver in einer farblosen Glasdurchstechflasche mit grüner Verschlusskappe.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Schwere Staphylokokkeninfektionen (Endocarditis, Osteomyelitis, Pneumonie, Septikämie und Weichteilinfektionen), hauptsächlich bei Patienten, die eine Penicillinallergie haben, oder die auf Penicillin oder Cephalosporine nicht angesprochen haben, oder bei Patienten mit Infektionen, die durch gegen andere Substanzen resistente pathogene Keime verursacht werden.
- Endocarditis, verursacht durch *Streptococcus viridans* oder durch den nicht zu den Enterokokken gehörenden Gruppe-D *Streptococcus bovis* oder antibiotikaresistente Diptheroides-Endocarditis.

Gegebenenfalls sollte Vancomycin mit anderen antibakteriellen Wirkstoffen verabreicht werden. Das gilt besonders für Behandlung der Endokarditis.

Vancomycin kann zur perioperativen Prophylaxe einer bakteriellen Endokarditis bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer bakteriellen Endokarditis angewendet werden, wenn sich diese einem größeren chirurgischen Eingriff, beispielsweise einer Herz- oder Gefäßoperation usw., unterziehen müssen und kein geeignetes Betalactam-Antibiotikum erhalten können.

Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten..

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

## Dosierung

### Intravenöse Anwendung (Infusion) bei Patienten mit normaler Nierenfunktion:

#### *Erwachsene und Kinder über 12 Jahre:*

500 mg intravenös alle 6 Stunden oder 1 g alle 12 Stunden (30 mg/kg/Tag). Eine Besserung ist üblicherweise innerhalb von 48 bis 72 Stunden zu beobachten. Die Gesamtdauer der Anwendung ist abhängig von der Art und Schwere der Infektion sowie vom Ansprechen des Patienten.

Die übliche Dosierung bei einer bakteriellen Endokarditis beträgt 1.000 mg Vancomycin i.v. alle 12 Stunden über 4 Wochen, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antibiotika, wie Gentamicin und Rifampicin, Gentamicin, Streptomycin. Eine Enterokokken-Endokarditis wird 6 Wochen lang mit Vancomycin in Kombination mit einem Aminoglykosid behandelt. Offizielle Richtlinien sind dabei zu beachten.

#### *Kinder und Jugendliche:*

Kinder von 1 Monat bis 12 Jahren:

40 mg/kg/Tag. Die Dosis muss aufgeteilt (z. B. 10 mg/kg alle 6 Stunden) und mit der über einen Zeitraum von 24 Stunden zu verabreichenden Flüssigkeitsmenge verdünnt werden. Jede Dosis sollte über eine Zeitspanne von 60 Minuten infundiert werden.

#### *Reife Neugeborene:*

0 - 7 Tage alt: Anfangsdosis 15 mg/kg, anschließend 10 mg/kg alle 12 Stunden.

7 - 30 Tage alt: Anfangsdosis 15 mg/kg gefolgt von 10 mg/kg alle 8 Stunden.

Jede Dosis sollte über eine Zeitspanne von 60 Minuten infundiert werden. Bei diesen Patienten kann eine engmaschige Überwachung der Vancomycin-Serumkonzentration nötig sein.

Bei Frühgeborenen muss die Dosierung wegen eingeschränkter Nierenfunktion manchmal stärker als erwartet angepasst werden. Die Bestimmung der Blutspiegel und eine individuelle Dosierung, basierend auf dem Alter und dem Körpergewicht, kann bei Frühgeborenen erforderlich sein.

#### *Schwangerschaft*

Es liegen Berichte über signifikant höhere Dosierungen vor, die bei schwangeren Frauen zum Erreichen therapeutischer Serumkonzentrationen erforderlich sein können (siehe Abschnitt 4.6).

#### *Ältere Patienten:*

Aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion kann eine Dosisreduzierung erforderlich sein, die größer als erwartet ist (siehe unten).

#### *Übergewichtige Patienten:*

Eine Anpassung der üblichen Tagesdosis kann erforderlich sein.

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Zur Vermeidung eines toxischen Serumspiegels muss die Dosis angepasst werden. Bei Frühgeborenen und älteren Patienten kann aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion eine Dosisreduzierung erforderlich sein, die größer als erwartet ist. Bei diesen Patientengruppen ist eine regelmäßige Überwachung der Serumkonzentration angeraten, da insbesondere nach einer längeren Therapie eine Akkumulation beobachtet wurde. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann die folgende Tabelle verwendet werden.

Die Vancomycin-Dosis (in mg) sollte in etwa dem 15-fachen der glomerulären Filtrationsrate (in ml/Minute) entsprechen. Die Anfangsdosis sollte immer mindestens 15 mg/kg betragen.

Kreatinin-Clearance (ml/Minute)	Vancomycin-Dosis (mg/24 Stunden)
---------------------------------	----------------------------------

> 100	2000 - 1500
100 - 70	1500 - 1000
70 - 30	1000 - 500
20	300
10	150

Wenn lediglich der Serum-Kreatininspiegel verfügbar ist, kann die Kreatinin-Clearance mit Hilfe der folgenden Formel berechnet werden:

*Männer:* 
$$\frac{\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter (Jahre)})}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/100 ml)}}$$

*Frauen:* 0,85 x nach der obigen Formel berechneter Wert.

Wenn möglich, sollte die Kreatinin-Clearance immer bestimmt werden.

#### Patienten ohne Nierenfunktion:

Die Anfangsdosis zur Erreichung eines therapeutischen Spiegels beträgt 15 mg/kg. Die Erhaltungsdosis beträgt etwa 1,9 mg/kg/24 Stunden.

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Für Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion gelten die gleichen Vorsichtsmaßnahmen wie für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

#### Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Aminoglykosid:

Die maximale Dosierung von Vancomycin ist 500 mg alle 8 Stunden. Die Patienten sollten eingehend auf Anzeichen von Nephrotoxizität und Ototoxizität beobachtet werden. Die Anwendung von Vancomycin sollte eingestellt oder die Dosis angepasst werden, wenn Auswirkungen auf die Nierenfunktion beobachtet werden.

#### Überwachung der Vancomycin-Serumkonzentration:

Die Serumkonzentration von Vancomycin sollte am 2. Tag der Behandlung unmittelbar vor Anwendung der nächsten Dosis und 1 Stunde nach der Infusion überprüft werden. Therapeutische Vancomycinkonzentrationen im Blut sollten 1 Stunde nach Ende der Infusion zwischen 30 und 40 mg/l (maximal 50 mg/l) liegen, die Talspiegel (unmittelbar vor der nächsten Gabe) zwischen 5 und 10 mg/l. Die Serumkonzentration sollte normalerweise zwei- bis dreimal pro Woche überprüft werden.

#### Art der Anwendung

Parenteral darf Vancomycin nur als langsame intravenöse Infusion (nicht mehr als 10 mg/min – über mindestens 60 min) und in ausreichender Verdünnung (mindestens 100 ml/500 mg oder mindestens 200 ml/1.000 mg) gegeben werden.

Patienten, bei denen die Flüssigkeitsaufnahme eingeschränkt werden muss, kann auch eine Lösung von 500 mg/50 ml oder 1.000 mg/100 ml gegeben werden. Bei dieser höheren Konzentration kann das Risiko infusionsbedingter Nebenwirkungen erhöht sein. Infusionsbedingte Reaktionen können jedoch bei jeder Geschwindigkeit oder Konzentration auftreten.

Die Dosis muss individuell entsprechend dem Gewicht, dem Alter und der Nierenfunktion angepasst werden. Die Vancomycin-Serumkonzentration kann überwacht werden, um die Dosisanpassung zu erleichtern.

Hinweise zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Vancomycin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei rascher Bolusgabe, z. B. innerhalb weniger Minuten, kann es zu starkem Blutdruckabfall einschließlich Schock und gelegentlich zu Herzstillstand, histaminähnlichen Reaktionen sowie makulopapulösem oder erythematösem Hautausschlag („Red-Man-Syndrom“ oder „Red-Neck-Syndrom“) kommen. Um diese durch eine schnelle Infusion bedingten Erscheinungen zu vermeiden, darf Vancomycin nur ausreichend verdünnt über einen Zeitraum von nicht weniger als 60 Minuten infundiert werden. Die Reaktionen klingen nach Absetzen der Infusion im Allgemeinen prompt wieder ab (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8).

Bei akuter Anurie oder einer Schädigung der Cochlea darf Vancomycin nur bei vitalen Indikationen angewendet werden.

Vancomycin ist potenziell oto- und nephrotoxisch und darf deswegen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nur mit Vorsicht gegeben werden. Die Dosis muss dabei der Nierenfunktionseinschränkung angepasst werden. Das Toxizitätsrisiko wird durch hohe Serumkonzentrationen und eine längere Anwendung wesentlich erhöht. Deswegen sollten die Blutwerte regelmäßig überwacht und Nierenfunktionstests durchgeführt werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder gleichzeitiger Behandlung mit einem Aminoglykosid muss die Nierenfunktion regelmäßig überprüft und die Dosierung entsprechend angepasst werden.

Eine Anwendung soll bei Patienten mit Hörverlust vermieden werden. Wenn Vancomycin für solche Patienten notwendig ist, muss eine niedrigere Dosis in Betracht gezogen werden. Die Blutspiegel sollten regelmäßig bestimmt und die Dosis entsprechend festgelegt werden. Einer beginnenden Taubheit kann ein Tinnitus vorausgehen. Das Risiko von Gehörschädigungen ist bei älteren Patienten größer. Erfahrungen mit anderen Antibiotika lassen vermuten, dass die Taubheit trotz des Abbruchs der Behandlung bestehen bleiben kann.

#### Vorsichtsmaßnahmen:

Bei allen mit Vancomycin behandelten Patienten sollten regelmäßig Blut- und Harnuntersuchungen sowie Leber- und Nierenfunktionstests durchgeführt werden. Insbesondere bei Patienten, die über längere Zeit mit Vancomycin behandelt werden, sowie bei Patienten, die gleichzeitig Neutropenie verursachende Substanzen erhalten, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozyten empfohlen. Bei mit Vancomycin behandelten Patienten wurden Fälle von reversibler Neutropenie beobachtet.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Personen nach dem 60. Lebensjahr müssen regelmäßig die Gehörfunktion überprüft und die Vancomycin-Serumkonzentration bestimmt werden.

Vancomycin verursacht starke Gewebereizungen und darf wegen des Nekroserisikos an der Injektionsstelle nie intramuskulär, sondern immer nur intravenös angewendet werden. Bei zahlreichen mit Vancomycin behandelten Patienten treten zum Teil schwere Schmerzen an der Injektionsstelle und Thrombophlebitis auf.

Häufigkeit und Schweregrad einer Thrombophlebitis können durch die langsame Gabe des Arzneimittels als verdünnte Lösung (2,5 bis 5,0 g/l) und durch Änderung der Injektionsstelle auf ein Minimum begrenzt werden.

Eine Langzeitanwendung von Vancomycin kann eine Proliferation von resistenten Bakterienstämmen verursachen. Superinfektionen mit Pilzen können ebenfalls auftreten. Eine engmaschige Überwachung des Patienten ist wichtig. Bei fast allen antibakteriellen Substanzen einschließlich Vancomycin kann eine pseudomembranöse Kolitis auftreten, die leicht bis lebensbedrohlich sein kann. Dies muss bei Patienten bedacht werden, bei denen im Zuge einer Behandlung mit antibakteriellen Arzneimitteln Durchfälle auftreten. Peristaltikhemmende Arzneimittel sind kontraindiziert.

Da Fälle von Kreuzüberempfindlichkeit bekannt sind, muss Vancomycin bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Teicoplanin mit Vorsicht gegeben werden.

**Kinder und Jugendliche:**

Bei Frühgeborenen und bei jungen Kindern sollten die gewünschte Vancomycin Serumkonzentrationen bestimmt werden. Vancomycin sollte wegen der noch nicht voll ausgebildeten Nierenfunktion und des möglichen Anstiegs der Serumkonzentrationen der Substanz mit besonderer Vorsicht angewendet und die Blutkonzentrationen von Vancomycin sorgfältig überwacht werden. Die gleichzeitige Gabe von Vancomycin und Anästhetika war bei Kindern mit Erythemen und Hautrötungen ähnlich einer Histaminreaktion verbunden.

**Anwendung bei älteren Patienten:**

Die natürliche Abnahme der glomerulären Filtration mit erhöhtem Alter kann zu erhöhten Vancomycin Serumkonzentrationen führen, wenn die Dosierung nicht angepasst wird (siehe Dosierung und Art der Anwendung).

**Anästhesie:**

Die Anwendung von Anästhetika während der Vancomycin-Infusion kann verschiedene Störungen hervorrufen, darunter Hypotonie, Erytheme, Urtikaria sowie anaphylaktische Reaktionen. Diese Erscheinungen lassen sich vermeiden, wenn man die Vancomycin-Infusion mindestens 60 Minuten vor Einleitung der Anästhesie verabreicht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von intrathekal verabreichtem Vancomycin ist nicht hinreichend nachgewiesen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Ist eine gleichzeitige oder anschließende systemische oder topische Anwendung anderer potenziell ototoxischer, neurotoxischer oder nephrotoxischer Arzneimittel wie Amphotericin B, Aminoglykoside, Bacitracin, Polymyxin B, Colistin, Viomycin oder Cisplatin angezeigt, muss der Patient sorgfältig überwacht werden. In solchen Fällen muss die Vancomycin-Dosis auf maximal 500 mg alle 8 Stunden herabgesetzt werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit Vancomycin und Anästhetika wurde mit dem Auftreten von Erythemen, histaminähnlicher Hautrötungen, Urtikaria und anaphylaktischen Reaktionen in Verbindung gebracht.

Es besteht ein erhöhtes Risiko einer neuromuskulären Blockade, wenn gleichzeitig mit Vancomycin Substanzen, die die neuromuskuläre Übertragung blockieren, verabreicht werden.

Es wurde berichtet, dass die Häufigkeit von infusionsbedingten Ereignissen mit der gleichzeitigen Verabreichung von Anästhetika zunimmt (siehe Abschnitt 4.4). Infusionsbedingte Reaktionen lassen sich auf ein Mindestmaß beschränken, wenn Vancomycin mindestens 60 Minuten vor Einleitung der Anästhesie infundiert wird.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### *Schwangerschaft:*

Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Vancomycin bei Schwangeren vor. Reproduktionstoxizitätsstudien mit Tieren haben keine Hinweise auf Auswirkungen auf Schwangerschaft oder embryonale und fetale Entwicklung ergeben (siehe Abschnitt 5.3).

Vancomycin passiert jedoch die Plazenta, sodass ein potenzielles Risiko embryonaler und neonataler Ototoxizität und Nephrotoxizität nicht auszuschließen ist. Vancomycin sollte daher bei schwangeren Frauen nur unter strenger Indikationsstellung und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

#### *Stillzeit:*

Vancomycin wird in die Muttermilch ausgeschieden und sollte daher während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika wirkungslos waren. Bei gestillten Säuglingen kann es zu Störungen der Darmflora mit Diarrhöe, Pilzinfektionen und möglicherweise zu einer Sensibilisierung kommen. Es ist empfohlen, während der Behandlung mit Vancomycin nicht zu stillen. Ein Risiko von systemischen Wirkungen bei Frühgeborenen und reifen jungen Säuglingen, die Vancomycin mit der Muttermilch aufnehmen, kann wegen der relativ hohen Darmpermeabilität und der noch unreifen Eliminationsfunktionen dieser Altersgruppe nicht ausgeschlossen werden.

#### *Fertilität:*

Es sind keine Daten verfügbar.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Vancomycin Xellia hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8. Nebenwirkungen**

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die nachstehenden Nebenwirkungen werden nach MedDRA Häufigkeitskonvention und SOC (System organ class) Datenbank angegeben:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1,000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10,000$  bis  $< 1/1,000$ ), sehr selten ( $< 1/10,000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### Intravenöse Infusion:

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Phlebitis, pseudoallergische Reaktionen und Rötung des Oberkörpers („Red-Man-Syndrom“ oder Red-Neck-Syndrom“) im Zusammenhang mit einer zu schnellen intravenösen Infusion von Vancomycin.

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</b>	
Selten	reversible Neutropenie <sup>1</sup> , Agranulozytose, Eosinophilie, Thrombozytopenie, Panzytopenie.
<b>Erkrankungen des Immunsystems:</b>	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktion, Anaphylaxie <sup>2</sup>
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:</b>	
Gelegentlich	Transienter oder permanenter Gehörverlust <sup>4</sup>
Selten	Vertigo, Tinnitus <sup>3</sup> , Benommenheit
<b>Herzkrankungen:</b>	
Sehr selten	Herzstillstand
<b>Gefäßerkrankungen:</b>	
Häufig	Blutdruckabfall

Selten	Vaskulitis
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</b>	
Häufig	Dyspnoe, Stridor
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</b>	
Selten	Übelkeit
Sehr selten	Pseudomembranöse Kolitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</b>	
Häufig	Hautrötungen am Oberkörper (Red-Man-Syndrom <sup>4</sup> ), Exanthem und Schleimhautentzündung, Juckreiz, Nesselsucht
Sehr selten	Exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, bullöse IgA-lineare Dermatose <sup>5</sup>
Unbekannt	Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</b>	
Häufig	Niereninsuffizienz, manifestiert hauptsächlich durch erhöhte Serum-Kreatinin- und Serum-Harnstoff-Spiegel
Selten	Interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen.
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</b>	
Häufig	Phlebitis, Rötung des Oberkörpers und Gesichts.
Selten	Arzneimittelfieber, Schüttelfrost, Schmerzen und Krämpfe der Brust- und Rückenmuskeln

Beschreibung der ausgewählten Nebenwirkungen:

1. Vorübergehende Neutropenie tritt gewöhnlich eine Woche nach Therapiebeginn oder später bzw. nach einer Gesamtdosis von über 25 g auf.
2. Während oder kurz nach rascher Infusion von Vancomycin können anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen einschließlich Keuchen auftreten. Die Reaktionen klingen nach Absetzen der Infusion im Allgemeinen innerhalb von 20 Minuten bis zu 2 Stunden ab. Vancomycin ist langsam über 60 Minuten zu infundieren – siehe 4.4 und 6.6. Nekrose kann nach der intramuskulären Verabreichung auftreten.
3. Bei Auftreten eines Tinnitus, der möglicherweise Taubheit vorangeht, sollte ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.
4. Ototoxizität wurde hauptsächlich in Patienten berichtet, die sehr hohe Dosen oder gleichzeitig andere ototoxische Arzneimittel (wie Aminoglykoside) erhalten hatten, oder bei denen eine Nierenfunktionseinschränkung oder ein bereits beeinträchtigtes Hörvermögen vorlag.
5. Wird eine bullöse Dermatitis vermutet, sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine dermatologische Untersuchung durchgeführt werden.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, AT-1200 WIEN, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Im Fall von Niereninsuffizienz und Colitis kann es zu einer Kumulierung kommen, wodurch hohe Serumkonzentrationen auftreten. Die Häufigkeit von Ototoxizität und Nephrotoxizität kann bei Patienten mit erhöhten Serumkonzentrationen (> 35 µg/ml eine Stunde nach der Infusion oder > 10 µg/ml unmittelbar vor der Infusion) erhöht sein. Da Vancomycin hauptsächlich durch Glomerulärfiltration

ausgeschieden wird, kann es zu einer Kumulierung kommen, wenn die Nierenfunktion entweder altersbedingt, durch die Grundkrankheit oder durch die Anwendung nephrotoxischer Substanzen (Aminoglykoside, Cisplatin, Amphotericin u. ä.), oder durch Volumendepletion (z. B. durch gleichzeitige Verabreichung von Diuretika) eingeschränkt ist. Wenn Verdacht auf eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion besteht, müssen die Serumkonzentrationen überwacht und die Dosierungen angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2.).

Vancomycin wird durch Dialyse nur in geringem Ausmaß aus dem Plasma entfernt. Es wurde über eine vermehrte Clearance von Vancomycin durch Hochflusshämodialyse, Hämofiltration und durch Hämo-perfusion mit Polysulfonharz berichtet.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Glykopeptid-Antibiotika  
ATC Code: J 01 XA 01

#### Wirkungsweise:

Vancomycin ist ein trizyklisches Glykopeptid-Antibiotikum mit einem Molekulargewicht von 1449. 1 g Vancomycin Base entspricht 0,67 mmol. Seine Wirkung erzielt Vancomycin unter anderem durch die Blockierung der Synthese der bakteriellen Zellwände in einem früheren Stadium als Betalaktam-Antibiotika, durch hochaffine Bindung an das endständige D-Alanyl-D-Alanin von Vorläufereinheiten der Zellwand. Das Arzneimittel ist bakterizid für sich teilende Mikroorganismen.

#### PK/PD Verhältnis:

Die Wirksamkeit von Vancomycin gilt als zeitabhängig.

#### Resistenzmechanismus

Eine erworbene Resistenz gegen Glykopeptide tritt insbesondere bei Enterococci auf und beruht auf dem Erwerb verschiedener Van-Genotypen, was zu einer Umwandlung der Zielstruktur D-Alanyl-D-Alanin in D-Alanyl-D-Laktat oder D-Alanyl-D-Serin führt, an welche Vancomycin nur schlecht bindet.

Über eine Kreuzresistenz mancher Van-Genotypen mit Teicoplanin ist berichtet worden. Van-Genotypen wurden in *Staphylococcus aureus* kaum gefunden, wo Veränderungen der Zellwandstruktur zu mittelmäßiger Empfindlichkeit führen, welche sehr häufig heterogen ist.

#### Empfindlichkeit:

Vancomycin ist besonders aktiv gegen grampositive Bakterien wie Staphylokokken, Streptokokken einschließlich Enterokokken, Pneumokokken und Clostridien. Gramnegative Bakterien sind resistent.

Die Prävalenz einer Resistenz gegenüber einzelnen Spezies kann geografisch und zeitlich variieren. Örtliche Informationen zu Resistenzen sind daher wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Erforderlichenfalls ist Expertenrat einzuholen, wenn die örtliche Prävalenz der Resistenz die Nützlichkeit des Wirkstoffs zumindest bei einigen Arten von Infektionen infrage stellt.

#### **Grenzwerte**

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Empfehlungen

	empfindlich	resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Gram-positive anaerobe Mikroorganismen	≤ 2 mg/l	≤ 2 mg/l

Nicht speziesspezifisch *	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
---------------------------	----------	----------

\* Nicht speziesspezifische Grenzwerte wurden in erster Linie auf der Basis von pharmakokinetischen bzw. pharmakodynamischen Daten ermittelt und sind von der MHK-Verteilung spezifischer Spezies unabhängig. Sie dürfen nur für Spezies verwendet werden, für die kein speziesspezifischer Grenzwert vorliegt. Die Verwendung für Spezies, für die ein Empfindlichkeitstest nicht empfehlenswert ist, ist nicht zulässig..

Empfindliche Mikroorganismen (MIC ≤ 4µg/ml):

Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken, Pneumokokken. *Staphylococcus aureus*-Stämme mit mittlerer Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin (VISA) wurden berichtet. Methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Stämme mit verminderter Vancomycin-Empfindlichkeit wurden beschrieben.

Mikroorganismen mittlerer Empfindlichkeit (4 µg/ml < MIC < 8 µg/ml):

*Actinomyces*, *Clostridium* und *Corynebacterium* (Diphtheriodes) Spezies.

Nicht empfindliche Mikroorganismen (MIC > 8 µg/ml):

Gramnegative Stäbchen. *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Pediococcus* und *Erysipelothrix*.

<u>Klassen</u>
<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b>Gram-positive Bakterien</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>
<i>Streptococcus</i> spp.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Clostridium</i> spp.
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann</b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<b>Von Natur aus resistent</b>
Gram-negative Bakterien
<i>Chlamydia</i> spp.
Mycobakterien
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Rickettsia</i> spp.

Die Resistenzbildung gegen Vancomycin unterscheidet sich von einem Krankenhaus zum anderen und daher sollte ein lokales mikrobiologisches Labor für eine gezielte lokale Information herangezogen werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Vancomycin wird intravenös zur Behandlung von systemischen Infektionen gegeben. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ergibt die intravenöse Anwendung mehrerer Dosen von 1 g Vancomycin (15 mg/kg) über 60 Minuten ungefähre durchschnittliche Plasmakonzentrationen von 50-60 µg/ml, 20-25 µg/ml und 5-10 µg/ml unmittelbar, 2 Stunden bzw. 11 Stunden nach Ende der Infusion. Die intravenöse Anwendung mehrerer Dosen von 500 mg über 30 Minuten ergibt durchschnittliche Plasmakonzentrationen von etwa 40-50 mg/l, 19-20 mg/l und 10-11 mg/l unmittelbar, 2 Stunden bzw. 6 Stunden nach Ende der Infusion.

Die Plasmakonzentrationen nach mehreren Dosen sind denen einer Einzeldosis ähnlich.

Bei oraler Gabe wird das hochpolare Vancomycin praktisch nicht resorbiert. Es erscheint nach oraler Zufuhr in aktiver Form im Stuhl und stellt deshalb für die pseudomembranöse Enterokolitis und Staphylokokken-Enterokolitis ein geeignetes Chemotherapeutikum dar.

Das Verteilungsvolumen liegt bei etwa  $60 \text{ l}/1,73 \text{ m}^2$  Körperoberfläche. Verteilung

Bei Serumkonzentrationen von 10 mg/l bis 100 mg/l bindet Vancomycin, gemessen mittels Ultrafiltration, zu etwa 30-55 % an Plasmaprotein.

Nach i.v.-Gabe von Vancomycinhydrochlorid werden Hemmkonzentrationen auch in Pleura-, Perikard-, Aszites- und Synovialflüssigkeit, im Urin und der Peritonealdialyseflüssigkeit sowie im Gewebe des Herzhohls gefunden.

Bei nicht entzündeten Meningen passiert Vancomycin die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Umfang.

#### Elimination

Die mittlere Serumhalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion beträgt 4–6 Stunden. Die Plasmaclearance beträgt etwa 0,058 l/kg/Std, und die renale Clearance etwa 0,048 l/kg/Std. Etwa 80% des Vancomycin werden innerhalb der ersten 24 Stunden durch glomeruläre Filtration im Urin ausgeschieden. Bei anephrischen Patienten ist die durchschnittliche Serumhalbwertszeit 7,5 Tage. Vancomycin wird nur wenig metabolisiert. Vancomycin wird während einer Peritonealdialyse intraperitoneal verabreicht, so gelangen während 6 Stunden etwa 35-65% in den systemischen Kreislauf. Nach intraperitonealer Injektion von 30 mg/kg werden Serumspiegel von etwa 8 mg/l erreicht. Obwohl Vancomycin weder durch Hämodialyse noch durch Peritonealdialyse wirksam eliminiert wird, liegen Berichte über eine Eliminierung mittels Hämo-perfusion und Hämo-filtration vor. Die gesamte systemische und renale Clearance von Vancomycin kann bei älteren Patienten vermindert sein.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### *Toxizität bei wiederholter Verabreichung:*

Intravenöse Dosen von 25 mg/kg bei Hunden und von 50mg/kg bei Affen bewirkten lokale Reaktionen, besonders an der Injektionsstelle. Höhere Dosen, beginnend mit 50 mg/kg i. v. bei Hunden bzw. 350 mg/kg intraperitoneal bei Ratten waren nephrotoxisch.

#### *Reproduktionstoxizität:*

Die aus Reproduktionsstudien vorhandenen Daten zeigten keine teratogenen Wirkungen von Vancomycin. Es liegen keine Daten über die Anwendung während der peri- und postnatalen Periode und über die Auswirkungen auf die Fertilität vor.

#### *Mutagenes und tumorigenes Potenzial:*

Vancomycin wurde hinsichtlich etwaiger mutagener Wirkungen nur eingeschränkt untersucht. Die bisher durchgeführten Untersuchungen zeigten negative Ergebnisse. Es liegen keine Fertilitätsstudien oder zwecks Evaluierung eines karzinogenen Potenzials durchgeführte Langzeituntersuchungen an Tieren vor.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Keine.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Vancomycin hat einen niedrigen pH-Wert und kann daher eine Ausfällung von anderen Arzneimitteln verursachen. Um dies zu vermeiden, sollten die Subkutankanülen und die Katheter für intravenöse Anwendung mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml gespült werden. . Das Mischen mit alkalischen Lösungen sollte vermieden werden. Jede parenterale Lösung sollte vor der Verwendung visuell auf Niederschlag und Verfärbungen überprüft werden.

Unverträglichkeit mit Heparin, wenn die Stoffe in derselben Infusionsflüssigkeit gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: 3 Jahre.

Rekonstituiertes Pulver: 24 Stunden.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 26 Stunden bei 30 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:

Nicht über 25 °C lagern. Im Originalbehältnis aufbewahren.

Rekonstituiertes Pulver: Bei 2 °C - 8 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Typ I Glas-Durchstechflasche, verschlossen mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen Typ 1 und mit einer Aluminium-Verschlusskappe mit Polypropylen-Deckel.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Vancomycin Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung ist für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

#### 500 mg:

Den Inhalt einer Durchstechflasche in 10 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke, pH = 2,8 - 4,5, auflösen. Die Lösung muss vor dem Gebrauch visuell geprüft werden und muss klar und frei von Teilchen sein. Danach die für parenterale Verabreichung vorgesehene Zubereitung in mindestens 100 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml oder in Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml weiter verdünnen und als intravenöse Infusion anwenden. Die Infusionsrate darf 10 mg/Minute nicht übersteigen.

#### 1000 mg:

Den Inhalt einer Durchstechflasche in 20 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke, pH = 2,8 - 4,5, auflösen. Die Lösung muss vor dem Gebrauch visuell geprüft werden und muss klar und frei von Teilchen sein. Danach die für parenterale Verabreichung vorgesehene Zubereitung in mindestens 200 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml oder in Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml weiter verdünnen und als intravenöse Infusion anwenden. Die Infusionsrate darf 10 mg/Minute nicht übersteigen.

Die Massenkonzentration von Vancomycin in der vorbereiteten Infusionslösung darf 0,5 % (5 mg/ml) nicht überschreiten.

Das rekonstituierte Pulver, sobald es mit einer Infusionslösung verdünnt wurde, muss sofort verwendet werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Xellia Pharmaceuticals ApS

Dalslandsgade 11,  
DK-2300 Kopenhagen S

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Vancomycin Xellia 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Z.Nr: 1-24172  
Vancomycin Xellia 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Z.Nr.: 1-24173

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.08.2001  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31.12.2009

## **10. STAND DER INFORMATION**

März 2016

## **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten