

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vancomycin AptaPharma 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Vancomycin AptaPharma 1000 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Vancomycin AptaPharma 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Vancomycinhydrochlorid entsprechend 500.000 I.E.
Vancomycin. Nach Rekonstitution mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 50 mg/ml Vancomycin.

Vancomycin AptaPharma 1000 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 1 g Vancomycinhydrochlorid entsprechend 1.000.000 I.E.
Vancomycin. Nach Rekonstitution mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke enthält das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 50 mg/ml Vancomycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Weißer bis cremefarbener oder rosafarbener steriler lyophilisierter poröser Kuchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Intravenöse Anwendung

Vancomycin ist in allen Altersgruppen zur Behandlung folgender Infektionen angezeigt (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1):

- Komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektionen (cSSTI)
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)
- im Krankenhaus erworbene Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP)
- infektiöse Endokarditis

Vancomycin ist auch in allen Altersgruppen für die perioperative antibakterielle Prophylaxe bei Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung bakterieller Endokarditis bei großen chirurgischen Eingriffen indiziert.

Orale Anwendung

Vancomycin ist in allen Altersgruppen zur Behandlung von *Clostridium difficile* Infektionen (CDI) angezeigt (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Gegebenenfalls soll Vancomycin in Kombination mit anderen antibakteriellen Arzneimitteln verabreicht werden.

Intravenöse Anwendung

Die Anfangsdosis soll auf dem Gesamtkörpergewicht basieren. Nachfolgende Dosisanpassungen sollen auf den Serumkonzentrationen basieren, um das Erreichen therapeutischer Konzentrationen sicherzustellen. Für die nachfolgenden Dosierungen und das Verabreichungsintervall muss die Nierenfunktion berücksichtigt werden.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die empfohlene Dosis beträgt 15 bis 20 mg/kg Körpergewicht alle 8 bis 12 Stunden (nicht mehr als 2 g pro Dosis).

Bei schwer erkrankten Patienten kann eine Dosis von 25 – 30 mg/kg Körpergewicht angewendet werden, um zügig die Ziel-Talspiegel der Vancomycin-Serumkonzentration zu erreichen.

Kinder von 28 Tagen bis 11 Jahren:

Die empfohlene Dosis beträgt 10 bis 15 mg/kg Körpergewicht alle 6 Stunden (siehe Abschnitt 4.4).

Neugeborene (von der Geburt bis zu 27 Tage nach der Entbindung) und Frühgeborene (von der Geburt bis zum erwarteten Entbindungstag plus 27 Tage)

Für die Festlegung der Dosierungsregime für Neugeborene soll ein Arzt hinzugezogen werden, der Erfahrung im Umgang mit Neugeborenen hat. Eine Möglichkeit, Vancomycin bei Neugeborenen zu dosieren, ist in der folgenden Tabelle dargestellt (siehe Abschnitt 4.4):

PMA (Wochen)	Dosis (mg/kg)	Intervall der Verabreichung (h)
< 29	15	24
29-35	15	12
> 35	15	8

PMA: postmenstruelles Alter [(die Zeit zwischen dem ersten Tag der letzten Menstruation und der Geburt (Gestationsalter) plus die nach der Geburt verstrichene Zeit (postnatales Alter)].

Perioperative Prophylaxe der bakteriellen Endokarditis in allen Altersgruppen

Die empfohlene Dosis ist eine Anfangsdosis von 15 mg/kg vor der Einleitung der Anästhesie. Abhängig von der Dauer der Operation kann eine zweite Vancomycin-Dosis erforderlich sein.

Dauer der Behandlung

Die empfohlene Behandlungsdauer ist in der nachstehenden Tabelle angegeben. Die Dauer der Behandlung muss auf jeden Fall auf die Art und Schwere der Infektion und die individuelle klinische Reaktion angepasst werden.

Indikation	Dauer der Behandlung
Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen - nicht nekrotisierend - nekrotisierend	7 bis 14 Tage 4 bis 6 Wochen*
Infektionen der Knochen und Gelenke	4 bis 6 Wochen**
Ambulant erworbene Pneumonie	7 bis 14 Tage
Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie	7 bis 14 Tage
Infektiöse Endokarditis	4 bis 6 Wochen***

* Ist so lange fortzusetzen, bis eine weitere Wundausschneidung nicht mehr notwendig ist, der Zustand des Patienten sich klinisch verbessert hat und der Patient für 48 bis 72 Stunden fieberfrei ist

** Bei prothetischen Gelenkinfektionen sollen längere Behandlungen einer oralen Suppressionstherapie mit geeigneten Antibiotika in Betracht gezogen werden
*** Die Dauer und die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie basiert auf dem Herzklappentyp und dem Organismus

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Aufgrund der altersbedingten Verminderung der Nierenfunktion können geringere Erhaltungsdosen erforderlich sein.

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion soll eine initiale Anfangsdosis, gefolgt von Bestimmung der Vancomycinserum-Talspiegel und entsprechender Festlegung der Folgedosen statt eines geplanten Dosierungsregimes in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten, die einer Nierenersatztherapie (RRT) unterzogen werden, da bei ihnen viele variierende Faktoren den Vancomycinspiegel beeinflussen können.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz darf die Anfangsdosis nicht reduziert werden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist es besser, das Intervall der Verabreichung zu verlängern, anstatt niedrigere Tagesdosen zu verabreichen.

Es empfiehlt sich, die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln zu beachten, die die Vancomycin-Clearance reduzieren und/oder ihre Nebenwirkungen verstärken können (siehe Abschnitt 4.5).

Vancomycin ist durch intermittierende Hämodialyse schlecht dialysierbar. Die Verwendung von Hochfluss-Membranen und eine kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT) erhöhen jedoch die Vancomycin-Clearance und erfordern in der Regel eine Ersatzdosierung (meist nach der Hämodialyse bei intermittierender Hämodialyse).

Erwachsene

Dosisanpassungen bei erwachsenen Patienten können auf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) entsprechend der nachfolgenden Formel berechnet werden:

Männer: $[\text{Gewicht (kg)} \times 140 - \text{Alter (Jahre)}] / 72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}$

Frauen: $0,85 \times \text{Wert, der anhand der obigen Formel berechnet wurde.}$

Die übliche Anfangsdosis für erwachsene Patienten beträgt 15 bis 20 mg/kg und kann bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 49 ml/min alle 24 Stunden verabreicht werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min) oder bei Patienten, die einer Nierenersatztherapie unterzogen werden, hängen der entsprechende Zeitpunkt und die Menge der nachfolgenden Dosen weitgehend von der RRT-Modalität ab und sollen sich nach den Vancomycinserum-Talspiegeln und der Nierenrestfunktion richten (siehe Abschnitt 4.4).

Abhängig von der klinischen Situation könnte in Erwägung gezogen werden, die nächste Dosis zurückzuhalten, während auf die Ergebnisse der Vancomycinspiegel gewartet wird.

Bei kritisch kranken Patienten mit Niereninsuffizienz soll die Initialdosis (25 bis 30 mg/kg) nicht reduziert werden.

Kinder und Jugendliche

Dosisanpassungen bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr und älter können anhand der überarbeiteten Schwartz-Formel basierend auf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) berechnet werden:

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

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

Für Neugeborene und Kleinkinder unter 1 Jahr soll Expertenrat eingeholt werden, da die überarbeitete Schwartz-Formel nicht anwendbar ist.

Orientative Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten, die den gleichen Prinzipien wie bei erwachsenen Patienten folgen, sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

GFR (ml/min/1,73 m ²)	IV Dosis	Häufigkeit
50-30	15 mg/kg	alle 12 Stunden
29-10	15 mg/kg	alle 24 Stunden
< 10	10-15 mg/kg	Nachdosierung entsprechend den Spiegeln*
Intermittierende Hämodialyse		
Peritonealdialyse		
Kontinuierliche Nierenersatztherapie	15 mg/kg	Nachdosierung entsprechend den Spiegeln*

* Der entsprechende Zeitpunkt und die Menge der nachfolgenden Dosen hängen weitgehend von der RRT-Modalität ab und sollen auf den vor der Dosierung ermittelten Vancomycinserumspiegeln und der Nierenrestfunktion basieren. Abhängig von der klinischen Situation könnte man in Erwägung ziehen, die nächste Dosis zurückzuhalten, bis die Vancomycin Spiegel-Ergebnisse vorliegen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Schwangerschaft

Es können signifikant höhere Dosen erforderlich sein, um bei schwangeren Frauen therapeutische Serumkonzentrationen zu erreichen (siehe Abschnitt 4.6).

Übergewichtige Patienten

Bei übergewichtigen Patienten soll die Anfangsdosis individuell nach dem Körpergewicht angepasst werden wie bei Patienten, die nicht übergewichtig sind.

Orale Anwendung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Behandlung der *Clostridium difficile*-Infektion (CDI):

Die empfohlene Vancomycin-Dosis beträgt 125 mg alle 6 Stunden für 10 Tage beim ersten Auftreten einer nicht-schweren CDI. Diese Dosis kann im Falle einer schweren oder komplizierten Erkrankung auf 500 mg alle 6 Stunden für 10 Tage erhöht werden. Eine Tagesdosis von 2 g soll nicht überschritten werden.

Bei Patienten mit mehrfachen Rezidiven kann gegebenenfalls die Behandlung der aktuellen Episode von CDI mit Vancomycin 125 mg viermal täglich für 10 Tage in Betracht gezogen werden, gefolgt entweder von einer allmählichen Reduzierung der Dosis, d.h. schrittweise Herabsetzung bis zu einer Dosis von 125 mg pro Tag, oder von Pulsregimen, d.h. 125–500 mg/Tag alle 2–3 Tage mindestens 3 Wochen lang.

Neugeborene, Säuglinge und Kinder bis 11 Jahren

Die empfohlene Vancomycin-Dosis beträgt 10 mg/kg oral alle 6 Stunden für 10 Tage. Eine Tagesdosis von 2 g soll nicht überschritten werden.

Die Behandlungsdauer mit Vancomycin muss möglicherweise entsprechend des klinischen Verlaufs jedes einzelnen Patienten angepasst werden. Wenn möglich soll das Antibiotikum, welches vermutlich

die CDI verursacht hat, abgesetzt werden. Es muss eine ausreichende Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr sichergestellt werden.

Kontrolle der Vancomycin-Serumkonzentrationen

Die Häufigkeit der therapeutischen Arzneimittelüberwachung (TDM) muss auf der Grundlage der klinischen Situation und der Reaktion auf die Behandlung individualisiert werden, reichend von der täglichen Probenahme bei einigen hämodynamisch instabilen Patienten bis mindestens einmal wöchentlich bei stabilen Patienten mit einer Behandlungsreaktion. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion soll die Vancomycin-Serumkonzentration am zweiten Tag der Behandlung unmittelbar vor der nächsten Dosis kontrolliert werden.

Bei Patienten mit intermittierender Hämodialyse muss der Vancomycinspiegel in der Regel vor Beginn der Hämodialyse ermittelt werden.

Nach oraler Verabreichung sollen bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen die Vancomycin-Serumkonzentrationen kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Der therapeutische Vancomycin-Talspiegel (Minimum) soll in der Regel 10-20 mg/l betragen, abhängig von dem Infektionsort und der Empfindlichkeit des Erregers. Talspiegelwerte von 15-20 mg/l werden in der Regel von klinischen Laboratorien empfohlen, um als empfindlich klassifizierte Pathogene mit einer minimalen Hemmkonzentration $MHK \geq 1$ mg/l besser abdecken zu können (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Modellbasierte Methoden können bei der Vorhersage der individuellen Dosisanforderungen nützlich sein, um eine adäquate AUC zu erreichen. Der modellbasierte Ansatz kann sowohl bei der Berechnung der personalisierten Anfangsdosis als auch bei Dosisanpassungen auf Basis von TDM-Ergebnissen verwendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung

Intravenöses Vancomycin wird üblicherweise als intermittierende Infusion verabreicht und die in diesem Abschnitt für die intravenöse Gabe dargestellten Dosierungsempfehlungen entsprechen dieser Art der Anwendung.

Vancomycin darf nur als ausreichend verdünnte (mindestens 100 ml pro 500 mg oder mindestens 200 ml pro 1000 mg), langsame intravenöse Infusion für mindestens eine Stunde oder mit einer Höchstgeschwindigkeit von 10 mg/min (je nachdem, was länger dauert), verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, deren Flüssigkeitsaufnahme begrenzt werden muss, können auch eine Lösung von 500 mg/50 ml oder 1000 mg/100 ml erhalten, obwohl das Risiko von infusionsbedingten unerwünschten Nebenwirkungen mit diesen höheren Konzentrationen ansteigen kann.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Eine kontinuierliche Vancomycin-Infusion kann z. B. bei Patienten mit instabiler Vancomycin-Clearance in Betracht gezogen werden.

Zum Einnehmen

Der Inhalt von Durchstechflaschen zur parenteralen Verabreichung kann hierfür verwendet werden.

Jede Dosis kann mit 30 ml Wasser verdünnt und entweder dem Patienten zum Trinken gegeben oder über eine Nasensonde verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

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

Vancomycin darf nicht intramuskulär verabreicht werden, da das Risiko einer Nekrose am Verabreichungsort besteht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Im Falle von Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Vancomycin sofort abgebrochen und die entsprechenden Sofortmaßnahmen eingeleitet werden.

Bei Patienten, die Vancomycin über einen längerfristigen Zeitraum oder gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln erhalten, die Neutropenie oder Agranulozytose verursachen können, soll die Leukozytenzahl in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Alle Patienten, die Vancomycin erhalten, sollen regelmäßigen Blutuntersuchungen, Urinuntersuchungen, sowie Leber- und Nierenfunktionstests unterzogen werden.

Vancomycin soll bei Patienten mit allergischen Reaktionen auf Teicoplanin mit Vorsicht angewendet werden, da eine Kreuzallergie einschließlich eines tödlichen anaphylaktischen Schocks auftreten kann.

Antibakterielles Wirkungsspektrum

Das antibakterielle Wirkungsspektrum von Vancomycin ist auf Gram-positive Organismen beschränkt. Es ist bei einigen Arten von Infektionen nicht als Monopräparat geeignet, es sei denn, der Erreger ist bereits dokumentiert und als empfindlich eingestuft oder es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die vorliegenden Erreger auf eine Behandlung mit Vancomycin ansprechen.

Die Anwendung von Vancomycin soll das bakterielle Wirkungsspektrum, das Sicherheitsprofil und die Eignung der antibakteriellen Standardtherapie zur Behandlung des einzelnen Patienten berücksichtigen.

Ototoxizität

Ototoxizität, die vorübergehend oder dauerhaft sein kann (siehe Abschnitt 4.8), wurde bei Patienten mit vorheriger Taubheit berichtet, die übermäßige intravenöse Dosen erhalten haben oder die eine gleichzeitige Behandlung mit einem anderen ototoxischen Wirkstoff wie beispielsweise einem Aminoglykosid erhalten haben. Vancomycin soll auch bei Patienten mit vorherigem Hörverlust vermieden werden. Einem Verlust des Hörvermögens kann ein Tinnitus vorausgehen. Erfahrungen mit anderen Antibiotika zeigen, dass der Verlust des Hörvermögens voranschreiten kann, obwohl die Therapie abgebrochen wurde. Um das Risiko einer Ototoxizität zu reduzieren, sollen die Blutspiegel regelmäßig bestimmt werden und regelmäßige Hörtests werden empfohlen.

Ältere Menschen sind besonders anfällig für Hörschäden. Eine Kontrolle der vestibulären und auditiven Funktion bei älteren Patienten soll während und nach der Behandlung durchgeführt werden. Die gleichzeitige oder sequentielle Behandlung mit anderen ototoxischen Wirkstoffen ist zu vermeiden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Eine rasche Bolusgabe (d. h. über mehrere Minuten) kann gegebenenfalls mit ausgeprägter Hypotonie (einschließlich Schock und selten Herzstillstand), histaminähnlichen Reaktionen und makulopapulösem oder erythematösem Hautausschlag ("Red-Man-Syndrom" oder "Red-Neck-Syndrom") einhergehen. Vancomycin soll langsam in einer verdünnten Lösung (2,5 bis 5,0 mg/ml) mit einer Geschwindigkeit von nicht mehr als 10 mg/min und über einen Zeitraum von nicht weniger als 60 Minuten infundiert werden, um Reaktionen aufgrund einer schnellen Infusion zu vermeiden. Ein Abbruch der Infusion führt in der Regel zu einer sofortigen Beendigung dieser Reaktionen.

Die Häufigkeit der infusionsbedingten Reaktionen (Hypotonie, Rötung, Erythem, Urtikaria und Juckreiz) steigt mit der gleichzeitigen Verabreichung von Anästhetika (siehe Abschnitt 4.5). Dies kann durch das Infundieren von Vancomycin über mindestens 60 Minuten vor Einleitung der Narkose verringert werden.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs)

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Vancomycin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb weniger Tage und bis zu acht Wochen nach Beginn der Behandlung mit Vancomycin auf.

Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die diese Reaktionen vermuten lassen, sollte Vancomycin sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient bei Anwendung von Vancomycin eine schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktion entwickelt hat, darf die Behandlung mit Vancomycin zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Reaktionen am Verabreichungsort

Schmerzen und Thrombophlebitis können bei vielen Patienten auftreten, die Vancomycin intravenös erhalten, und können gelegentlich schwerwiegend sein. Die Häufigkeit und Schwere der Thrombophlebitis kann durch die langsame Verabreichung des Arzneimittels in Form einer verdünnten Lösung (siehe Abschnitt 4.2) und durch regelmäßigen Wechsel der Infusionsstelle minimiert werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vancomycin ist für die intrathekale, intralumbale und intraventrikuläre Verabreichung nicht erwiesen.

Parenterale Verabreichung

Nephrotoxizität

Vancomycin soll bei Patienten mit Niereninsuffizienz, einschließlich Anurie, mit Vorsicht angewendet werden, da die Möglichkeit der Entwicklung von toxischen Wirkungen bei anhaltend hohen Blutkonzentrationen deutlich höher ist. Die Gefahr der Toxizität wird durch hohe Blutkonzentrationen oder langen Therapiedauer erhöht.

Eine regelmäßige Kontrolle des Vancomycin-Blutspiegels wird bei Hochdosis-Therapien und einem längerfristigen Einsatz, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Hörschädigungen sowie bei der gleichzeitigen Einnahme von nephrotoxischen oder ototoxischen Substanzen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Augenerkrankungen

Vancomycin ist nicht zur intrakameralen oder intravitrealen Anwendung, einschließlich der Prophylaxe von Endophthalmitis, zugelassen.

In Einzelfällen wurde nach intrakameraler oder intravitrealer Anwendung von Vancomycin während oder nach einer Kataraktoperation eine hämorrhagische okklusive retinale Vaskulitis (HORV), einschließlich eines dauerhaften Sehverlusts, beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die aktuellen intravenösen Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten können bei einer erheblichen Anzahl von Kindern, insbesondere bei Kindern unter 12 Jahren zu einem subtherapeutischen Vancomycinspiegel führen. Die Sicherheit einer erhöhten Vancomycin Dosierung wurde nicht eingehend untersucht, so dass generell höhere Dosen als 60 mg/kg/Tag nicht empfohlen werden.

Vancomycin ist bei Frühgeborenen und Kleinkindern mit besonderer Sorgfalt anzuwenden, weil ihre Nieren unreif sind und die Möglichkeit eines Anstiegs der Serumvancomycin-Konzentration besteht. Die Blutkonzentrationen von Vancomycin sollen bei diesen Kindern daher sorgfältig kontrolliert werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Vancomycin und Anästhetika wurde bei Kindern mit Erythem und histaminähnlichen Rötungen in Verbindung gebracht. In ähnlicher Weise ist die gleichzeitige Anwendung von nephrotoxischen Substanzen wie Aminoglykosid-Antibiotika, NSAR (z. B. Ibuprofen für die Schließung des persistierenden Ductus arteriosus) oder von Amphotericin B mit einem erhöhten Nephrotoxizitätsrisiko (siehe Abschnitt 4.5) verbunden, so dass daher eine häufigere Kontrolle des Serumvancomycinspiegels und der Nierenfunktion empfohlen wird.

Anwendung bei älteren Patienten

Der natürliche Abfall der glomerulären Filtration mit zunehmendem Alter kann zu erhöhten Serumvancomycin-Konzentrationen führen, wenn die Dosierung nicht angepasst wird (siehe Abschnitt 4.2).

Wechselwirkungen mit Anästhetika

Eine durch ein Anästhetikum induzierte myokardiale Depression kann durch Vancomycin verstärkt werden. Während der Anästhesie müssen die Dosen gut verdünnt und langsam, begleitet von einer sorgfältigen Herzüberwachung verabreicht werden. Positionswechsel sollten bis zum Abschluss der Infusion aufgeschoben werden, um eine posturale Anpassung zu ermöglichen (siehe Abschnitt 4.5).

Pseudomembranöse Enterokolitis

Bei schwerem anhaltendem Durchfall muss die Möglichkeit einer pseudomembranösen Enterokolitis, die lebensbedrohlich sein kann, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8). Anti-diarrhoische Arzneimittel dürfen nicht verabreicht werden.

Superinfektion

Die Langzeitbehandlung mit Vancomycin kann zu einer Überbesiedelung mit nicht empfindlichen Erregern führen. Eine sorgfältige Beobachtung des Patienten ist wichtig. Kommt es während der Therapie zu einer Superinfektion, müssen geeignete Maßnahmen getroffen werden.

Orale Anwendung

Die intravenöse Verabreichung von Vancomycin ist für die Behandlung von *Clostridium difficile* Infektionen nicht wirksam. Vancomycin muss für diese Indikation oral gegeben werden.

Eine Untersuchung auf *Clostridium difficile* Kolonisation oder Toxine wird bei Kindern, die jünger als 1 Jahr sind, aufgrund einer hohen asymptomatischen Kolonisation nicht empfohlen, es sei denn, dass bei Säuglingen mit Risikofaktoren für Stauungen wie die Hirschsprung-Krankheit, operierte Analatresie oder andere schwere Motilitätsstörungen ein starker Durchfall vorliegt. Alternative Ätiologien sollen immer gesucht und eine *Clostridium difficile* Enterokolitis nachgewiesen sein.

Potenzial für systemische Resorption

Die Resorption kann bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der Darmschleimhaut oder einer *Clostridium difficile*-induzierten pseudomembranösen Kolitis verstärkt sein. Bei diesen Patienten besteht das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere bei gleichzeitiger Einschränkung der Nierenfunktion. Je stärker die Einschränkung der Nierenfunktion ist, desto größer ist das Risiko für Nebenwirkungen, wie sie von der parenteralen Verabreichung von Vancomycin bekannt sind. Bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der Darmschleimhaut ist die Serumvancomycin-Konzentration zu kontrollieren.

Nephrotoxizität

Bei der Behandlung von Patienten mit einer zugrunde liegenden Nierenfunktionsstörung oder Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit einem Aminoglykosid oder anderen nephrotoxischen Arzneimitteln erhalten, ist die Nierenfunktion laufend zu kontrollieren.

Ototoxizität

Regelmäßige Überprüfungen der Hörfunktion können hilfreich sein, um das Risiko einer Ototoxizität bei Patienten mit bestehender Gehörschädigung oder einer begleitenden Therapie mit einem ototoxischen Arzneimittel wie z.B. Aminoglykoside zu minimieren.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zur Hemmung der Darmmotilität sowie Protonenpumpenhemmern

Die Anwendung von Arzneimitteln zur Hemmung der Darmmotilität sollte vermieden und der Einsatz von Protonenpumpenhemmern überdacht werden.

Entwicklung Antibiotika-resistenter Bakterien

Die orale Anwendung von Vancomycin erhöht die Wahrscheinlichkeit von Vancomycin-resistenten *Enterokokken*-Populationen im Magen-Darm-Trakt. Infolgedessen wird eine umsichtige Anwendung von oralem Vancomycin empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Vancomycin und Anästhetika wurde mit Erythemen, histaminartigen Flush-Reaktionen und anaphylaktoiden Reaktionen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde berichtet, dass die Häufigkeit infusionsbedingter Ereignisse mit der gleichzeitigen Gabe von Anästhetika zunimmt. Infusionsbedingte Ereignisse können durch die Gabe von Vancomycin als 60-minütige Infusion vor der Einleitung der Anästhesie minimiert werden. Bei Verabreichung während der Anästhesie müssen die Dosen auf 5 mg/ml oder weniger verdünnt und langsam unter engmaschiger Überwachung des Herzens verabreicht werden. Positionsänderungen sollten verzögert werden, bis die Infusion abgeschlossen ist, um eine Haltungsanpassung zu ermöglichen. Wenn Vancomycin während oder direkt nach der Operation verabreicht wird, kann die Wirkung (neuromuskuläre Blockade) von gleichzeitig angewendeten Muskelrelaxanzien (wie Succinylcholin) verstärkt und verlängert werden.

Eine gleichzeitige oder sequentielle systemische oder topische Anwendung anderer potenziell ototoxischen oder nephrotoxischer Arzneimittel wie Amphotericin B, Aminoglykosiden, Bacitracin, Polymixin B, Colistin, Viomycin, Cisplatin, Schleifendiuretika, NSAR und Piperacillin/Tazobactam kann die Toxizität von Vancomycin erhöhen und sind mit Vorsicht und angemessener Überwachung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4) (gilt für parenterale Formulierungen).

Orale Anwendung: Es sollte in Betracht gezogen werden, Protonenpumpenhemmer und Antimotilitätsmittel gemäß den örtlichen Richtlinien für die Behandlung von *Clostridium difficile* Infektionen abzusetzen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Vancomycin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität haben keine Hinweise auf eine Schädigung des Fötus ergeben (siehe Abschnitt 5.3). Allerdings passiert Vancomycin die Plazenta und ein potenzielles Risiko embryonaler oder neonataler Ototoxizität und Nephrotoxizität kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.1). Vancomycin sollte daher während der Schwangerschaft nur bei Bedarf und nach sorgfältiger Abwägung der Risiken angewendet werden.

Stillzeit

Vancomycinhydrochlorid geht in die Muttermilch über. Bei stillenden Müttern sollte Vancomycin im Hinblick auf mögliche Reaktionen bei Kindern (Störung der Darmflora mit Durchfall, Besiedelung durch Hefepilze und mögliche Sensibilisierung) sehr vorsichtig verabreicht werden. Angesichts der Bedeutung der Verabreichung von Vancomycin bei einer Mutter sollte ein Abstillen in Erwägung gezogen werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Phlebitis, pseudoallergische Reaktionen und Rötung des Oberkörpers ("Red-Man-Syndrom"), in Verbindung mit einer zu schnellen intravenösen Infusion von Vancomycin.

Parenterale Formulierung zum Einnehmen: Die Resorption von Vancomycin aus dem Magen-Darm-Trakt ist vernachlässigbar. Bei schwerer Entzündung der Darmschleimhaut, insbesondere in Kombination mit Niereninsuffizienz, kann es jedoch zu Nebenwirkungen kommen, die für parenteral verabreichtes Vancomycin beschrieben wurden.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), wurden im Zusammenhang mit der Vancomycin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen werden unter Verwendung der folgenden MedDRA-Konvention und der Systemorganklassen-Datenbank definiert:

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).

Systemorganklasse	
Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:	
Selten	Vorübergehende Neutropenie ¹ , Agranulozytose, Eosinophilie, Thrombozytopenie, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems:	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen ²
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:	
Gelegentlich	Vorübergehender oder bleibender Hörverlust ⁴
Selten	Vertigo, Tinnitus ³ , Schwindel
Herzerkrankungen:	
Sehr selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen:	
Häufig	Blutdruckabfall
Selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:	
Häufig	Dyspnoe, Stridor
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	
Selten	Übelkeit
Sehr selten	Pseudomembranöse Enterokolitis
Nicht bekannt	Erbrechen, Diarrhö

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	
Häufig	Rötung von Oberkörper und Gesicht ("Red-Man-Syndrom"), Exanthem und Schleimhautentzündung, Juckreiz, Urtikaria
Sehr selten	Exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, lineare IgA-bullöse Dermatose ⁵ , toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Nicht bekannt	Eosinophilie und systemische Symptome (DRESS Syndrom), AGEP (Akute generalisierte exanthematische Pustulose)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:	
Häufig	Nierenschädigung, manifestiert vor allem durch erhöhte Serumkreatinin- und Serumharnstoff-Konzentrationen
Selten	Interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen
Nicht bekannt	Akute Tubulusnekrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	
Häufig	Phlebitis, Rötung des Oberkörpers und des Gesichts.
Selten	Arzneimittelfieber, Schüttelfrost, Schmerzen und Muskelspasmen der Brust- und Rückenmuskulatur

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

¹ Vorübergehende Neutropenie tritt gewöhnlich eine Woche oder später nach Beginn der intravenösen Therapie oder nach einer Gesamtdosis von mehr als 25 g ein.

² Während oder kurz nach einer schnellen Infusion von Vancomycin können anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen einschließlich erschwerten Atmens (Keuchen) auftreten. Die Reaktionen klingen nach Absetzen der Infusion im Allgemeinen innerhalb von 20 Minuten bis zu 2 Stunden ab. Vancomycin soll langsam infundiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Nekrose kann nach intramuskulärer Verabreichung auftreten (siehe Abschnitt 4.3).

³ Tinnitus, der möglicherweise einer Taubheit vorangeht, ist als Indiz für einen Therapieabbruch anzusehen.

⁴ Über Ototoxizität wurde hauptsächlich bei Patienten berichtet, die sehr hohe Dosen erhalten haben oder gleichzeitig mit anderen ototoxischen Arzneimitteln (wie beispielsweise Aminoglykosiden) behandelt wurden oder bei denen eine eingeschränkte Nierenfunktion oder ein bereits beeinträchtigtes Hörvermögen vorlag.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil ist im Allgemeinen bei Kindern und erwachsenen Patienten konsistent. Nephrotoxizität wurde bei Kindern meist in Verbindung mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln wie Aminoglykosiden beschrieben.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Eine Aufrechterhaltung der glomerulären Filtration und unterstützende Maßnahmen sind angeraten.

Vancomycin wird durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse nur schlecht aus dem Blut entfernt. Hämo-perfusion mit Amberlitharz XAD-4 wurde als nur begrenzt nützlich berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Glykopeptid-Antibiotika. ATC-Code: J01XA01 zur intravenösen Anwendung

Wirkmechanismus

Vancomycin ist ein trizyklisches Glykopeptid-Antibiotikum, das die Synthese der Zellwand in empfindlichen Bakterien durch hochaffine Bindung an das endständige D-Alanyl-D-Alanin von Vorstufen der Zellwand hemmt. Das Arzneimittel ist langsam bakterizid für sich teilende Mikroorganismen. Es beeinträchtigt darüber hinaus die Permeabilität der Bakterien-Zellmembran und die RNA-Synthese.

Pharmakokinetische / pharmakodynamische Zusammenhänge

Vancomycin zeigt eine konzentrationsunabhängige Aktivität mit der Fläche unter der Konzentrationskurve (AUC) dividiert durch die minimale Hemmkonzentration (MHK) des Zielorganismus als primärer prädiktiver Parameter für die Wirksamkeit. Auf Basis von *in vitro*, tierischen und begrenzten menschlichen Daten wurde ein AUC/MHK-Verhältnis von 400 als PK/PD-Ziel etabliert, um die klinische Wirksamkeit mit Vancomycin zu erreichen. Bei MHKs größer gleich 1,0 mg/l sind zur Erreichung des Ziels eine Dosierung im oberen Bereich und hohe Talspiegel-Serumkonzentrationen (15-20 mg/l) erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Resistenzmechanismen

Eine erworbene Resistenz gegen Glykopeptide tritt insbesondere bei Enterokokken auf und beruht auf dem Erwerb verschiedener Van-Genkomplexe, 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. In einigen Ländern werden vor allem bei Enterokokken zunehmend Resistenzen beobachtet; multi-resistente Stämme von *Enterococcus faecium* sind besonders alarmierend.

Van-Gene wurden selten bei *Staphylococcus aureus* gefunden, wo Veränderungen der Zellwandstruktur zu einer „intermediären“ Empfindlichkeit führen und üblicherweise heterogen sind. Auch von Methicillin-resistenten *Staphylococcus*-Stämmen (MRSA) mit verminderter Empfindlichkeit für Vancomycin wurde berichtet. Die reduzierte Empfindlichkeit oder Resistenz von *Staphylococcus* gegenüber Vancomycin ist nicht ausreichend geklärt. Verschiedene genetische Elemente und mehrere Mutationen sind dazu erforderlich.

Es besteht keine Kreuzresistenz zwischen Vancomycin und anderen Antibiotika-Klassen. Kreuzresistenz mit anderen Glykopeptid-Antibiotika wie Teicoplanin tritt auf. Eine sekundäre Resistenzentwicklung während der Therapie ist selten.

Synergismus

Die Kombination von Vancomycin mit einem Aminoglykosid-Antibiotikum hat eine synergistische Wirkung auf viele Stämme von *Staphylococcus aureus*, Nicht-Enterokokken der Gruppe von D-Streptokokken, Enterokokken und Streptokokken der *Viridans*-Gruppe. Die Kombination von Vancomycin mit einem Cephalosporin hat eine synergistische Wirkung auf einige Oxacillin-resistente *Staphylococcus epidermidis*-Stämme, und die Kombination von Vancomycin mit Rifampicin hat eine synergistische Wirkung auf *Staphylococcus epidermidis* und eine partielle synergistische Wirkung auf einige *Staphylococcus aureus*-Stämme. Da Vancomycin in Kombination mit einem Cephalosporin auch eine antagonistische Wirkung auf einige *Staphylococcus epidermidis*-Stämme und in Kombination mit Rifampicin gegen einige *Staphylococcus aureus*-Stämme haben kann, sind vorhergehende Synergismus-Tests nützlich.

Proben für Bakterienkulturen sollen genommen werden, um die verursachenden Organismen zu isolieren und zu identifizieren und um ihre Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin zu bestimmen.

Grenzwerte für Empfindlichkeitsuntersuchung

Vancomycin ist gegen Gram-positive Bakterien wie Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken, Pneumokokken und Clostridien aktiv. Gram-negative Bakterien sind resistent.

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz kann bei einzelnen Spezies geografisch und zeitlich variieren, örtliche Informationen zu Resistenzen sind 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. Diese Information liefert nur annähernde Hinweise darauf, ob Mikroorganismen gegenüber Vancomycin empfindlich sind.

Die von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) festgelegten Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (MHK) sind folgende:

	Empfindlich	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹ .	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulase-negative Staphylokokken	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Streptococcus Gruppen A, B, C und G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Gram-positive Anaerobier	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹ *S. aureus* mit Vancomycin MHK-Werten von 2 mg/l liegen am Rand der Wildtyp-Verteilung und es kann eine beeinträchtigte klinische Reaktion geben.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Gram-positive <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> koagulase-negative Staphylococci <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
Anaerobe Spezies <i>Clostridium</i> spp. außer <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen könnte <i>Enterococcus faecium</i>
Von Natur aus resistente Spezies Alle Gram-negativen Bakterien Gram-positive aerobe Spezies <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , <i>Heterofermentative Lactobacillus</i> , <i>Leuconostoc</i> spp <i>Pediococcus</i> spp. Anaerobe Spezies <i>Clostridium innocuum</i>
Die Prävalenz von erworbenen Resistenzen gegenüber Vancomycin kann von Krankenhaus zu Krankenhaus variieren. Für Informationen zur lokalen Resistenzsituation soll ein lokales mikrobiologisches Labor kontaktiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Vancomycin wird intravenös zur Behandlung von systemischen Infektionen verabreicht.

Im Falle von Patienten mit normaler Nierenfunktion führt die intravenöse Infusion mehrerer Dosen von 1 g Vancomycin (15 mg/kg) für 60 Minuten zu annähernd durchschnittlichen Plasmakonzentrationen von 50-60 mg/l, 20-25 mg/l und 5-10 mg/l, sofort oder innerhalb von 2 bzw. 11 Stunden nach Beendigung der Infusion. Die nach mehreren Dosen erhaltenen Plasmaspiegel ähneln denen, die nach einer Einzeldosis erreicht wurden.

Vancomycin wird nach der oralen Verabreichung normalerweise nicht ins Blut aufgenommen. Allerdings kann es nach oraler Verabreichung bei Patienten mit (pseudomembranöser) Kolitis zur Resorption kommen. Dies kann bei Patienten mit gleichzeitig beeinträchtigter Nierenfunktion zu einer Akkumulation von Vancomycin führen.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 60 l/1,73 m² Körperoberfläche. Bei Serumkonzentrationen von Vancomycin von 10 mg/l bis 100 mg/l beträgt die Bindung des Arzneimittels an Plasmaproteine etwa 30-55%, mittels Ultrafiltration gemessen.

Vancomycin diffundiert leicht über die Plazenta und wird in das Nabelschnurblut verteilt. Bei nicht entzündeten Hirnhäuten passiert Vancomycin die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Maße.

Biotransformation

Dieses Arzneimittels wird kaum metabolisiert. Nach der parenteralen Verabreichung wird es fast vollständig als mikrobiologisch aktive Substanz (ca. 75-90% innerhalb von 24 Stunden) durch glomeruläre Filtration über die Nieren ausgeschieden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Vancomycin beträgt 4 bis 6 Stunden bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und 2,2-3 Stunden bei Kindern. Die Plasma-Clearance beträgt etwa 0,058 l/kg/h und die Nieren-Clearance etwa 0,048 l/kg/h. In den ersten 24 Stunden werden ungefähr 80% der verabreichten Dosis Vancomycin durch glomeruläre Filtration im Urin ausgeschieden. Nierenfunktionsstörungen verzögern die Ausscheidung von Vancomycin. Bei anephrischen Patienten beträgt die mittlere Halbwertszeit 7,5 Tage. Aufgrund der Ototoxizität von Vancomycin ist in solchen Fällen eine therapiebegleitende Überwachung der Plasmakonzentrationen indiziert.

Die Gallenausscheidung ist nicht signifikant (weniger als 5% einer Dosis).

Obwohl Vancomycin nicht effizient durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse eliminiert wird, gab es Berichte über eine Erhöhung der Vancomycin-Clearance mit Hämoperfusion und Hämofiltration.

Nach oraler Gabe findet sich nur ein Bruchteil der verabreichten Dosis im Urin wieder. Im Gegensatz dazu wurden hohe Vancomycin-Konzentrationen im Stuhl gefunden (> 3100 mg/kg mit Dosen von 2 g/Tag).

Linearität/Nichtlinearität

Die Vancomycin-Konzentration nimmt im Allgemeinen mit zunehmender Dosis proportional zu. Die Plasmakonzentrationen während der Verabreichung von Mehrfachdosen ähneln denen nach der Verabreichung einer Einzeldosis.

Charakteristika bei spezifischen Patientengruppen

Beeinträchtigte Nierenfunktion Vancomycin wird vorwiegend durch glomeruläre Filtration eliminiert. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird die terminale Eliminationshalbwertszeit von

Vancomycin verlängert und die Gesamtkörper-Clearance reduziert. Folglich soll die optimale Dosis nach den in Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung angegebenen Dosierungsempfehlungen berechnet werden.

Beeinträchtigung der Leber Die Pharmakokinetik von Vancomycin wird bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht verändert.

Schwangere Frauen

Es können signifikant erhöhte Dosen erforderlich sein, um therapeutische Serumkonzentrationen bei schwangeren Frauen zu erreichen (siehe Abschnitt 4.6).

In einer kontrollierten klinischen Studie wurden die potenziellen ototoxischen und nephrotoxischen Wirkungen von Vancomycinhydrochlorid auf Säuglinge untersucht, wenn das Arzneimittel schwangeren Frauen wegen schwerer Staphylokokken-Infektionen verabreicht wurde, die den intravenösen Drogenmissbrauch komplizieren. Vancomycinhydrochlorid wurde im Nabelschnurblut gefunden. Es wurde kein sensorineuraler Hörverlust oder Nephrotoxizität aufgrund von Vancomycin festgestellt. Ein Säugling, dessen Mutter im dritten Trimester Vancomycin erhielt, erlitt Schallleitungsschwerhörigkeit, die nicht auf Vancomycin zurückzuführen war. Da Vancomycin nur im zweiten und dritten Trimester verabreicht wurde, ist nicht bekannt, ob es fetale Schäden verursacht.

Übergewichtige Patienten

Die Vancomycin-Verteilung kann bei übergewichtigen Patienten aufgrund der Zunahme des Verteilungsvolumens, der renalen Clearance und der möglichen Veränderungen der Plasmaproteinbindung verändert sein. Bei dieser Patientenpopulation wurde eine höhere Vancomycin-Serumkonzentration festgestellt, als sie bei gesunden männlichen Erwachsenen erwartet wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die PK von Vancomycin hat eine breite interindividuelle Variabilität bei Frühgeborenen und Neugeborenen gezeigt. Bei Früh- und Neugeborenen variiert das Vancomycin-Verteilungsvolumen bei der intravenösen Verabreichung zwischen 0,38 und 0,97 l/kg, ähnlich den Werten bei Erwachsenen, während die Clearance zwischen 0,63 und 1,4 ml/kg/min variiert. Die Halbwertszeit variiert zwischen 3,5 und 10 Stunden und ist länger als bei Erwachsenen, was die üblichen niedrigeren Werte für die Clearance bei Neugeborenen widerspiegelt.

Bei Säuglingen und älteren Kindern liegt das Verteilungsvolumen zwischen 0,26-1,05 l/kg und die Clearance variiert zwischen 0,33-1,87 ml/kg/min.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl keine Langzeitstudien an Tieren zur Abschätzung des karzinogenen Potentials durchgeführt wurden, zeigte Vancomycin in Standardlabortests kein mutagenes Potential. Studien zur Teratogenität wurden bei Ratten mit der 5-fachen Dosis des Menschen und bei Kaninchen mit der 3-fachen Dosis des Menschen durchgeführt und ergaben keine Hinweise auf eine Schädigung des Fötus durch Vancomycin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Vancomycin-Lösungen haben einen niedrigen pH-Wert, wodurch eine chemische oder physikalische Instabilität verursacht werden kann, wenn sie mit anderen Substanzen gemischt werden. Das Mischen mit alkalischen Lösungen ist zu vermeiden.

Es hat sich gezeigt, dass Mischungen von Vancomycin- und Beta-Laktam-Antibiotika-Lösungen physikalisch inkompatibel sind. Die Wahrscheinlichkeit einer Präzipitation erhöht sich bei höheren Vancomycin-Konzentrationen. Es empfiehlt sich, die intravenösen Schläuche zwischen den Anwendungen dieser Antibiotika angemessen auszuspülen. Es empfiehlt sich außerdem, Vancomycin-Lösungen auf 5 mg/ml oder weniger zu verdünnen.

Obwohl intravitreale Injektion keine zulässige Art der Anwendung von Vancomycin darstellt, wurde, unter Verwendung von unterschiedlichen Injektionsspritzen und Nadeln, Präzipitation nach einer intravitrealen Injektion von Vancomycin und Ceftazidim gegen Endophthalmitis berichtet. Die Präzipitate lösten sich nach und nach bis zur vollständigen Klarheit des Glaskörpers über 2 Monate und unter Verbesserung der Sehschärfe auf.

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Infusionslösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver:

3 Jahre

Rekonstituierte Lösung

Rekonstituierte Lösung mit Wasser für Injektionszwecke ist für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C stabil. Aus mikrobiologischer Sicht ist das ist die rekonstituierte Lösung sofort weiter zu verarbeiten.

Verdünnte Lösung:

Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurden nachgewiesen:

- über einen Zeitraum von 8 Stunden bei 25 °C, nach Rekonstitution und weiterer Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Lösung oder 50 mg/ml (5 %) Glucose-Lösung;
- für einen Zeitraum von 4 Tagen bei Lagerung bei 2-8 °C, nach Rekonstitution und weiterer Verdünnung mit Ringer-Lactat-IV-Serum und Ringer-Acetat-IV-Serum;
- 14 Tage lang bei 2-8 °C gelagert, nach Rekonstitution und weiterer Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Lösung oder (5 %) Glucose-Lösung.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort anzuwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver in der Originalverpackung:

Nicht über 25 °C lagern.

Für die Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels und des verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Primärverpackung von Vancomycin AptaPharma 500 mg: 10 ml Durchstechflasche aus transparentem, farblosem Glas (Typ I) mit einem Chlorbutylstopfen (Typ I) und einer weißen Aluminium- und Polypropylenkappe, mit selbstklebendem Kennzeichnungsetikett.

Primärverpackung von Vancomycin AptaPharma 1000 mg: 20 ml Durchstechflasche aus transparentem, farblosem Glas (Typ I) mit einem Chlorbutylstopfen (Typ I) und einer blauen Aluminium- und Polypropylenkappe, mit selbstklebendem Kennzeichnungsetikett.

Sekundärverpackung: Kartons mit 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendeter Inhalt ist zu verwerfen.

Das Pulver muss rekonstituiert und das daraus entstehende Konzentrat vor der Anwendung verdünnt werden.

Zubereitung des rekonstituierten Konzentrats

Vancomycin AptaPharma 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Das Pulver in 10 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke auflösen.

Vancomycin AptaPharma 1000 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Das Pulver in 20 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke auflösen.

Ein ml einer rekonstituierten Lösung enthält 50 mg Vancomycin.

Aussehen der rekonstituierten Lösung

Nach Rekonstitution ist die Lösung klar und farblos ohne sichtbare Partikel.

Nach Rekonstitution ist der pH-Wert der erhaltenen Lösung zwischen 2,5 – 4,5.

Lagerbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

WEITERE VERDÜNNUNG IST ERFORDERLICH. Lesen Sie die Anweisungen nachstehend:

Zubereitung der endgültigen verdünnten Infusionslösung

Intermittierende Infusion ist die bevorzugte Art der Anwendung.

Vancomycin AptaPharma 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Rekonstituierte Lösungen, die 500 mg Vancomycin enthalten, müssen mit mindestens 100 ml Lösungsmittel verdünnt werden.

Vancomycin AptaPharma 1000 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Rekonstituierte Lösungen, die 1000 mg Vancomycin enthalten, müssen mit mindestens 200 ml Lösungsmittel verdünnt werden.

Geeignete Lösungsmittel sind:

- 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Lösung zur Injektion
- 50 mg/ml (5%) Glucose-Lösung zur Injektion
- Ringer Lactat IV Serum
- Ringer Acetat IV Serum

Die gewünschte Dosis ist als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten zu verabreichen. Bei Verabreichung über einen kürzeren Zeitraum oder bei höherer Konzentration besteht zusätzlich zu einer Thrombophlebitis die Möglichkeit einer ausgeprägten induzierten Hypotonie. Eine schnelle Verabreichung kann auch zu Rötung und einem vorübergehenden Ausschlag an Schultern und Nacken führen.

Kontinuierliche Infusion (soll nur angewendet werden, wenn eine Behandlung mit einer intermittierenden Infusion nicht möglich ist).

Zu einer ausreichend großen Menge 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Lösung, 50 mg/ml (5%) Glucose-Lösung, Ringer-Lactat-IV-Serum oder Ringer-Acetat-IV-Serum sind:

- zwei bis vier Durchstechflaschen mit 500 mg Vancomycin (1-2 g) oder
- ein bis zwei Durchstechflaschen mit 1000 mg Vancomycin (1-2 g)

hinzuzufügen, um eine langsame Verabreichung der gewünschten Tagesdosis durch intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 24 Stunden zu ermöglichen.

Konzentrationen von nicht mehr als 5 mg/ml werden empfohlen. Bei der Notwendigkeit einer Flüssigkeitsbeschränkung, kann bei ausgewählten Patienten eine Konzentration von bis zu 10 mg/ml angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Jede Dosis soll nicht schneller als 10 mg/min verabreicht werden.

Lagerungsbedingungen für das verdünnte Arzneimittel, siehe Abschnitt 6.3 „Dauer der Haltbarkeit“. Vor der Verabreichung müssen die rekonstituierten und verdünnten Lösungen optisch auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Nur klare und farblose Lösungen, die frei von Partikeln sind, dürfen angewendet werden.

Zum Einnehmen

Der Inhalt einer 500 mg Durchstechflasche für parenterale Anwendung kann hierfür verwendet werden.

Der Inhalt einer 1000 mg Durchstechflasche für parenterale Anwendung kann hierfür verwendet werden.

Übliche Aromasirupe können zum Zeitpunkt der Verabreichung der Lösung zur Geschmacksverbesserung zugegeben werden.

Entsorgung:

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ul. 6
1000 Ljubljana
Slowenien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Z.Nr.: 500 mg:

Z.Nr.: 1000 mg:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

07/2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.