

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vancomycin Noridem 1000 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1000 mg Vancomycinhydrochlorid entsprechend 1.000.000 I.E. Vancomycin.

Nach Rekonstitution mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke enthält das entstandene 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 und Lösung zum Einnehmen.

Ein weißes bis rosafarbenes Pulver.

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 Weichgewebeeinfektionen (cSSTI)
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- ambulant erworbene Pneumonie (CAP)
- im Krankenhaus erworbene Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP)
- infektiöse Endokarditis
- akute bakterielle Meningitis

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 Verabreichung

Vancomycin ist in allen Altersgruppen für die Behandlung von *Clostridioides difficile*-Infektionen (CDI) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1) indiziert.

Die offiziellen Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Gegebenenfalls sollte Vancomycin in Kombination mit anderen antibakteriellen Mitteln verabreicht werden.

Intravenöse Anwendung

Die Anfangsdosis sollte auf dem Gesamtkörpergewicht basieren und nachfolgende Dosisanpassungen auf den Serumkonzentrationen, um das Erreichen therapeutische Konzentrationen sicherzustellen. Für die nachfolgenden Dosierungen und das Verabreichungsintervall muss die Nierenfunktion berücksichtigt werden.

Patienten im Alter ab 12 Jahre

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 verwendet werden, um das schnelle Erreichen des Ziel-Talspiegels der Vancomycin-Serumkonzentration zu erleichtern.

Kleinkinder und Kinder im Alter von einem Monat bis 12 Jahre:

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 sollte 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 sollte 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	7 bis 14 Tage

- nekrotisierend	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***
Akute bakterielle Meningitis	10 bis 21 Tage

* 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 sollten längere Verläufe 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.

Nierenfunktionsstörung

Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sollte eine initiale Anfangsdosis, gefolgt von Bestimmungen der Vancomycinserum-Talspiegeln und entsprechender Festlegung der Folgedosen statt eines geplanten Dosierungsregimes in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder bei Patienten, die einer Nierenersatztherapie (RRT) unterzogen werden.

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 unerwünschten Nebenwirkungen verstärken können (siehe Abschnitt 4.4).

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 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 x-Wert, berechnet nach der obigen Formel.

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 schwerer Niereninsuffizienz (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 sollten 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 sollte die anfängliche Aufsättigungsdosis (25 bis 30 mg/kg) nicht reduziert werden.

Pädiatrische Patienten

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

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

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

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

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

GFR (ml/min/1.73 m²)	IV Dosis	Häufigkeit
50-30	15 mg/kg	alle 12 Stunden
29-10	15 mg/kg	alle 24 Stunden
< 10	10-15 mg/kg	Nachdosis entsprechend den Spiegeln*
Intermittierende Hämodialyse		
Peritonealdialyse		
Kontinuierliche Nierenersatztherapie	15 mg/kg	Nachdosis entsprechend den Spiegeln*

* Der entsprechende Zeitpunkt und die Menge der nachfolgenden Dosen hängen weitgehend von der RRT-Modalität ab und sollten 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 Vancomycinspiegel-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 sollte die Anfangsdosis individuell nach dem Körpergewicht angepasst werden wie bei Patienten, die nicht übergewichtig sind.

Orale Verabreichung

Patienten im Alter ab 12 Jahre

Behandlung der *Clostridioides 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. Die maximale Tagesdosis sollte 2 g nicht überschreiten.

Bei Patienten mit mehrfachen Rezidiven kann gegebenenfalls die aktuelle Episode von CDI mit Vancomycin 125 mg viermal täglich für 10 Tage behandelt werden, gefolgt entweder von einer allmählichen Reduzierung der Dosis, d.h. 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 unter 12 Jahren

Die empfohlene Vancomycin-Dosis beträgt 10 mg/kg oral alle 6 Stunden für 10 Tage. Die maximale Tagesdosis sollte 2 g nicht überschreiten.

Die Behandlungsdauer mit Vancomycin muss möglicherweise auf den klinischen Verlauf jedes einzelnen Patienten angepasst werden. Wenn möglich sollte 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, basierend auf der täglichen Probenahme bei einigen hämodynamisch instabilen Patienten bis mindestens einmal wöchentlich bei stabilen Patienten mit einer Behandlungsreaktion. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion sollte 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 sollten bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen die Vancomycin-Serumkonzentrationen kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Der therapeutische Vancomycin-Talspiegel (Minimum) sollte 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 MHK ≥ 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 Verabreichung.

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 ist), 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.

Informationen zur Zubereitung der Lösung finden Sie in Abschnitt 6.6.

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

Orale Verabreichung

Der Inhalt von Durchstechflaschen zur parenteralen Verabreichung kann verwendet werden.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

Vancomycin sollte 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, sollte die Leukozytenzahl in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Alle Patienten, die Vancomycin erhalten, sollten regelmäßigen Blutuntersuchungen, Urinuntersuchungen, sowie Leber- und Nierenfunktionstests unterzogen werden.

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

Antibakterielles Wirkungsspektrum

Das antibakterielle Wirkungsspektrum von Vancomycin ist auf Gram-positive Organismen beschränkt. Es ist nicht geeignet für den Einsatz als Monotherapie für die Behandlung bestimmter Arten von Infektionen, es sei denn, der Erreger ist bereits dokumentiert und bekanntermaßen empfindlich oder es besteht der Verdacht, dass der wahrscheinlichste Erreger für die Behandlung mit Vancomycin geeignet wäre.

Die rationale Anwendung von Vancomycin sollte 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 sollte auch bei Patienten mit vorherigem Hörverlust vermieden werden. Der Taubheit kann ein Tinnitus vorausgehen. Die Erfahrung mit anderen Antibiotika deutet darauf hin, dass die Taubheit trotz Beendigung der Behandlung progressiv sein kann. Um das Risiko einer Ototoxizität zu reduzieren, sollte der Blutspiegel regelmäßig kontrolliert werden und es wird auch eine regelmäßige Prüfung der Hörfunktion empfohlen.

Ältere Menschen sind besonders anfällig für Hörschäden. Eine Kontrolle der vestibulären und auditiven Funktion bei älteren Patienten sollte während und nach der Behandlung durchgeführt werden. Die gleichzeitige oder sequentielle Verwendung von anderen ototoxischen Substanzen sollte vermieden werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Eine rasche Bolusgabe (d. h. über mehrere Minuten) kann gegebenenfalls mit übermäßiger Hypotonie (einschließlich Schock und selten Herzstillstand), histaminähnlichen Reaktionen und makulopapulösem oder erythematösem Hautausschlag ("Red-Man-Syndrom" oder "Red-Neck-Syndrom") einhergehen. Vancomycin sollte 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 schnelle infusionsbedingte Reaktionen zu vermeiden. Die Beendigung der Infusion führt in der Regel zu einer sofortigen Unterbrechung 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

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 Veränderung der Infusionsstelle in der Regel minimiert werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vancomycin ist für die intrathekale, intralumbare und intraventrikuläre Darreichungsform nicht erwiesen.

Nephrotoxizität

Vancomycin sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Anurie mit Vorsicht verwendet 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 eine längere Therapie erhöht.

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

Pädiatrische Patienten

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 sollte bei Frühgeborenen und Kleinkindern mit besonderer Sorgfalt verwendet werden, weil ihre Nieren unreif sind und die Möglichkeit eines Anstiegs der Serumvancomycin-Konzentration besteht. Die Blutkonzentrationen von Vancomycin sollten 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.

Mikrobielle 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 Verabreichung

Die intravenöse Verabreichung von Vancomycin ist für die Behandlung von *Clostridioides difficile* Infektionen nicht wirksam. Vancomycin sollte für diese Indikation oral verabreicht werden.

Eine Untersuchung auf *Clostridioides 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 sollten immer gesucht und eine *Clostridioides difficile* Enterokolitis nachgewiesen sein.

Potenzial für systemische Resorption

Die Resorption kann bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der Darmschleimhaut oder *Clostridioides difficile*-induzierter pseudomembranöser Kolitis verstärkt sein. Bei diesen Patienten besteht das Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere wenn eine gleichzeitige Nierenfunktionsstörung vorliegt. Je stärker die Nierenfunktionsstörung ist, desto größer ist das Risiko der Entwicklung von Nebenwirkungen, welche während oder nach einer parenteralen Verabreichung von Vancomycin auftreten können. Bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der Darmschleimhaut sollten die Serumvancomycin-Konzentrationen kontrolliert werden.

Nephrotoxizität

Bei der Behandlung von Patienten mit einer zugrunde liegenden Nierenfunktionsstörung oder Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit einem Aminoglykosid oder anderen nephrotoxischen Medikamenten erhalten, sollte die Nierenfunktion regelmäßig kontrolliert werden.

Ototoxizität

Regelmäßige Prüfungen der Hörfunktion können hilfreich sein, um das Risiko einer Ototoxizität bei Patienten mit bestehender Gehörschädigung oder einer begleitenden Therapie mit einem ototoxischen Mittel 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 Verabreichung von Vancomycin erhöht die Wahrscheinlichkeit von Vancomycin-resistenten *Enterokokken*-Populationen im Magen-Darm-Trakt. Infolgedessen wird eine umsichtige Verwendung von oralem Vancomycin empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Vancomycin und Anästhetika wurde mit Erythemen, histamin-artigen Flush-Reaktionen und anaphylaktoiden Reaktionen in Verbindung gebracht.

Es gab Berichte, dass die Häufigkeit infusions-assoziiertes Ereignisse mit der gleichzeitigen Gabe von Anästhetika steigt. Infusions-assoziierte Ereignisse können durch die Gabe von Vancomycin als 60-minütige Infusion vor der Einleitung der Anästhesie minimiert werden.

Die – falls indiziert - gleichzeitige oder sequentielle systemische oder topische Anwendung anderer potentiell neurotoxischer oder nephrotoxischer Arzneimittel wie Piperacillin/Tazobactam, Amphotericin B, Aminoglykosiden, Bacitracin, Polymixin B, Colistin, Viomycin oder Cisplatin erfordert sorgfältige Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Teratologische Studien wurden mit der fünffachen humanen Dosis an Ratten sowie mit der dreifachen humanen Dosis an Kaninchen durchgeführt und zeigten keine Hinweise auf durch Vancomycin verursachte Schäden des Fötus. In einer kontrollierten klinischen Studie wurden die potentielle ototoxischen und nephrotoxischen Effekte von Vancomycinhydrochlorid auf Kinder untersucht, wenn das Arzneimittel schwangeren Frauen aufgrund von durch schwere Staphylokokken-Infektionen komplizierten intravenösen Drogenmissbrauchs verabreicht wurde. Vancomycinhydrochlorid wurde im Nabelschnurblut gefunden. Kein sensorineuraler Hörverlust und keine Nephrotoxizität, die Vancomycin zuzuordnen ist, wurde beobachtet. Ein Kind, dessen Mutter Vancomycin im dritten Trimester erhielt, erlitt Schalleitungsschwerhörigkeit, die nicht auf Vancomycin zurückzuführen war. Da Vancomycin nur im zweiten und dritten Trimester verabreicht wurde, ist nicht bekannt, ob es fötale Schäden verursacht. Vancomycin sollte in der Schwangerschaft nur bei absoluter Notwendigkeit verabreicht werden, die Blutspiegel sollten zur Risikominimierung fötaler Toxizität sorgfältig überwacht werden. Es wurde allerdings berichtet, dass schwangere Patientinnen möglicherweise signifikant erhöhte Dosen zum Erreichen therapeutischer Serumspiegel benötigen.

Stillzeit

Vancomycinhydrochlorid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Vorsicht ist geboten, wenn Vancomycin an eine stillende Frau verabreicht wird. Es ist unwahrscheinlich, dass ein gestilltes Kind signifikante Mengen Vancomycin aus dem Magen-Darm-Trakt absorbieren kann.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Parenterale Formulierung zur oralen Anwendung: 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
Blut-und lymphatisches System:	
Selten	Vorübergehende Neutropenie, Agranulozytose, Eosinophilie, Thrombozytopenie, Panzytopenie.
Erkrankungen des Immunsystems:	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:	
Gelegentlich	Vorübergehende oder bleibende Verschlechterung des Hörvermögens
Selten	Schwindel, Tinnitus, Benommenheit
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
Unbekannt	Erbrechen, Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Rötung des Oberkörpers ("Red-Man-Syndrom"), Exanthem und Schleimhautentzündung, Juckreiz, Nesselfieber
Sehr selten	Exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, lineare IgA-Dermatose, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Unbekannt	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.
Unbekannt	Akute Tubulusnekrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	
Häufig	Venenentzündung, Rötung von Oberkörper und Gesicht
Selten	Arzneimittelfieber, Schüttelfrost, Schmerzen in Brust- und Rückenmuskulatur

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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 sollte langsam infundiert werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Nekrose kann nach intramuskulärer Verabreichung auftreten.

Tinnitus, der möglicherweise einer Taubheit vorangeht, sollte als Indiz für einen Therapieabbruch angesehen werden.

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

Pädiatrische Patienten

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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: Glycopeptid-Antibiotika

ATC-Code: J01XA01 für intravenöse Anwendung und A07AA09 für orale 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 Vorläufereinheiten der Zellwand hemmt. Das Arzneimittel ist bakterizid für sich teilende Mikroorganismen. Sie beeinträchtigen darüber hinaus die Permeabilität der Bakterien-Zellmembran und die RNA-Synthese.

Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Beziehung

Vancomycin zeigt eine konzentrationsunabhängige Aktivität mit der Fläche unter der Konzentrationskurve (AUC), dividiert durch die minimale Hemmkonzentration (MHK) des Zielorganismus als primären prädiktiven 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. Zur Erreichung dieses Ziel, d.h. $MHKs \geq 1,0 \text{ mg/l}$ sind 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 kaum in *Staphylococcus aureus*-Isolaten gefunden, in denen Veränderungen der Zellwandstruktur zu einer „mittelmäßigen“ Empfindlichkeit führen, die sehr häufig heterogen ist. Auch von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* Stämmen (MRSA) mit verminderter Empfindlichkeit für Vancomycin wurde berichtet. Die reduzierte Empfindlichkeit oder Resistenz von Staphylokokken gegenüber Vancomycin ist noch nicht ausreichend verstanden. Verschiedene genetische Elemente und mehrere Mutationen sind dazu erforderlich.

Es besteht keine Kreuzresistenz zwischen Vancomycin und anderen Antibiotika-Klassen. Über eine Kreuzresistenz mit anderen Glykopeptid-Antibiotika, wie z. B. Teicoplanin wurde berichtet. Eine sekundäre Resistenzentwicklung während der Therapie ist selten.

Synergismus

Die Kombination von Vancomycin mit einem Aminoglykosid-Antibiotikum hat eine synergistische Wirkung gegen 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 gegen einige Oxacillin-resistente *Staphylococcus epidermidis*-Stämme, und die Kombination von Vancomycin mit Rifampicin hat eine synergistische Wirkung gegen *Staphylococcus epidermidis* und eine partielle synergistische Wirkung gegen einige *Staphylococcus aureus*-Stämme. Da Vancomycin in Kombination mit einem Cephalosporin auch eine antagonistische Wirkung gegen einige

Staphylococcus epidermidis-Stämme und in Kombination mit Rifampicin gegen einige *Staphylococcus aureus*-Stämme haben kann, sind vorhergehende Synergismus-Tests nützlich.

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

Empfindlichkeitsuntersuchung und Grenzwerte

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

Die Prävalenz der erreichten 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. Diese Information liefert nur annähernde Hinweise darauf, ob Mikroorganismen für Vancomycin empfindlich sind.

Die von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Version 10.0, Januar 2020) festgelegten Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (MHK) sind folgende:

	<u>Empfindlich</u>	<u>Resistent</u>
<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
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Gram-positive Anaerobier (mit Ausnahme von <i>Clostridioides difficile</i>)	≤ 2mg/l	> 2 mg/l
<i>Clostridioides difficile</i> ²	≤ 2mg/l	> 2 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ¹	≤ 2mg/l	> 2 mg/l
Corynebakterium spp.	≤ 2mg/l	> 2 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> und <i>urinae</i>	≤ 1mg/l	> 1 mg/l

1. Nicht-empfindliche Isolate sind selten oder noch nicht berichtet worden. Die Tests zur Identifizierung und Empfindlichkeitsbestimmung müssen für jedes solcher Isolate wiederholt werden und das Isolat muss an ein Referenz-Labor geschickt werden.
2. Die Grenzwerte basieren auf epidemiologischen Cut-Off-Werten (ECOFFs) und gelten für die orale Behandlung von *Clostridioides difficile*-Infektionen mit Vancomycin. Es gibt keine schlüssigen klinischen Daten zur Beziehung zwischen den MHKs und den Behandlungsergebnissen.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>

<p>Koagulase-negative Staphylokokken</p> <p><i>Streptococcus</i> spp.</p> <p><i>Enterococcus</i> spp.</p> <p><i>Staphylococcus</i> spp.</p>
<p>Anaerobe Mikroorganismen</p> <p><i>Clostridioides</i> spp. except <i>Clostridium innocuum</i></p> <p><i>Eubacterium</i> spp.</p> <p><i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>
<p>Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem bei der Anwendung darstellen können</p> <p><i>Enterococcus faecium</i></p>
<p>Von Natur aus resistente Spezies</p> <p>Alle Gram-negativen Bakterien</p>
<p>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</p> <p>Erysipelothrix rhusiopathiae</p> <p>Heterofermentative Lactobacillus</p> <p>Leuconostoc spp.</p> <p>Pediococcus spp.</p> <p>Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen</p> <p>Clostridium innocuum</p>
<p>Die Prävalenz von erworbenen Resistenzen gegenüber Vancomycin kann örtlich variieren. Für Informationen zur lokalen Resistenzsituation sollte ein lokales mikrobiologisches Labor kontaktiert werden.</p>

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 einer gleichzeitigen Niereninsuffizienz zu einer Akkumulation von Vancomycin führen.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 60 l/1,73 m^2 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

Es besteht eine sehr geringe Verstoffwechslung des Arzneimittels. 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.

Eliminierung

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 der Vancomycin-Therapie ist in solchen Fällen eine adjuvante 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 Verabreichung 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

Nierenfunktionsstörung

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 sollte die optimale Dosis nach den in Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung angegebenen Dosierungsempfehlungen berechnet werden.

Leberfunktionsstörung

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

Schwangere:

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

Übergewichtige Patienten

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

Pädiatrische Patienten

Die PK von Vancomycin hat eine breite interindividuelle Variabilität bei Frühgeborenen und Neugeborenen gezeigt. Bei 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 h 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. Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Salzsäure (zur pH-Einstellung).

6.2 Inkompatibilitäten

Vancomycinlösung hat einen niedrigen pH-Wert, wodurch eine chemische oder physikalische Instabilität verursacht werden kann, wenn sie mit anderen Substanzen gemischt wird. Das Mischen mit alkalischen Lösungen ist zu vermeiden. Jede parenterale Lösung muss vor Gebrauch optisch auf Ausfällungen und Verfärbungen überprüft werden.

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 Ceftriaxon 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 Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver wie zum Verkauf verpackt: : 3 Jahre

Nach Rekonstitution/Verdünnung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, unterliegen Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Verwendung der Verantwortung des Anwenders. Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 h bei 2 bis 8 °C gezeigt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver:

Nicht über 25 °C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution/Verdünnung

Bezüglich Lagerungsbedingungen des rekonstituierten/verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3. Parenterale Arzneimittel sollten vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden, wann immer die Lösung oder das Behältnis dies zulassen. Lösungen des Pulvers, die zur oralen Anwendung gedacht sind, können im Kühlschrank (2 – 8 °C) bis zu 96 Stunden aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose 30,5 ml Glas-Durchstechflaschen (Typ I), verschlossen mit Gummistopfen (Typ I) und versiegelt mit Aluminiumdeckeln und einem grünen Kunststoff-Flip-off-Deckel.

Packungsgrößen: 1, 5, 10 und 20.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendeter Inhalt ist zu verwerfen.

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

Zubereitung des rekonstituierten Konzentrats

Zum Zeitpunkt der Anwendung 20 ml Wasser für Injektionszwecke Ph.Eur. hinzufügen. Ein Milliliter der rekonstituierten Lösung enthält 50 mg Vancomycin. Auf diese Weise rekonstituierte Durchstechflaschen ergeben eine Lösung mit einer Konzentration von 50 mg/ml. Bei Rekonstitution mit Wasser entsteht eine klare Lösung.

Lagerungsbedingungen für das rekonstituierte Arzneimittel siehe Abschnitt 6.3 „Dauer der Haltbarkeit“.

EINE WEITERE VERDÜNNUNG IST NÖTIG. Bitte lesen Sie die folgenden Anleitungen.

Intermittierende Infusion ist die bevorzugte Art der Anwendung. Rekonstituierte Lösungen mit 1000 mg Vancomycinhydrochlorid müssen mit mindestens 200 ml 0,9% Natriumchlorid-Lösung oder 5 % Glucose-Lösung verdünnt werden. Die gewünschte Dosis sollte als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von mindestens 60 min verabreicht werden.

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 sollte nur angewendet werden, wenn eine Behandlung mit einer intermittierenden Infusion nicht möglich ist. 2 bis 4 Durchstechflaschen (1 – 2 g) können zu einem ausreichenden Volumen 0,9% Natriumchlorid-Lösung oder 5 % Glucose-Lösung gegeben werden, um die gewünschte Tagesdosis langsam als intravenöse Tropfinfusion über 24 h zu verabreichen.

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

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

Lagerungsbedingungen für das verdünnte Arzneimittel siehe Abschnitt 6.3 „Dauer der Haltbarkeit“.

Vor der Anwendung müssen die rekonstituierten und verdünnten Lösungen optisch auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Nur klare und farblose bis leicht gelblich-braune Lösungen, die frei von Partikeln sind, dürfen verwendet werden.

Orale Verabreichung: Der Inhalt von Durchstechflaschen zur parenteralen Verabreichung kann 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 entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nikosia
Zypern

Mitvertrieb:

DEMO Pharmaceuticals GmbH
Airport Business Center
Am Söldnermoos 17
D-85399 Hallbergmoos
Tel: 0811-555445-0

8. ZULASSUNGSNUMMER

73936.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.01.2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03.11.2015

10. STAND DER INFORMATION

16/06/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig