

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vancomycin Bendalis 500 mg

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder einer Lösung zum Einnehmen

Vancomycin Bendalis 1000 mg

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 500 mg Vancomycin (als Hydrochlorid) entsprechend

500.000 I.E. Vancomycin.

1 Durchstechflasche enthält 1000 mg Vancomycin (als Hydrochlorid) entsprechend

1.000.000 I.E. Vancomycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Die Durchstechflasche enthält steriles, fast weißes bis hellrosa farbenes homogenes lyophilisiertes Pulver.

Das rekonstituierte Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung besitzt einen pH-Wert von 2,5 - 4,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Intravenöse Anwendung:

Vancomycin Bendalis ist in allen Altersgruppen zur Behandlung folgender Infektionen angezeigt (siehe Abschnitt 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
- Bakteriämie, die mit einer der oben genannten Infektionen assoziiert ist oder bei der eine Verbindung mit einer der oben genannten Infektionen vermutet wird.

Vancomycin Bendalis 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 Bendalis ist in allen Altersgruppen zur Behandlung von *Clostridioides difficile*-Infektion (CDI) indiziert (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und 5.1).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Gegebenfalls 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 therapeutischer Konzentrationen sicherzustellen. Für die nachfolgenden Dosierungen und das Verabreichungsintervall muss die Nierenfunktion berücksichtigt werden.

Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene

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 Serumkonzentration von Vancomycin 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 Vancomycin (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 nachfolgenden Tabelle angegeben. Die Behandlungsdauer sollte in jeden Fall auf die Art und Schwere der Infektion und die individuelle klinische Reaktion angepasst werden.

Indikation	Dauer der Behandlung
Komplizierte Haut- und Weichgewebeerkrankungen	
- 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 beatmungssassoziierter 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 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 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 Anwendung von Arzneimitteln zu beachten, die die Vancomycin-Clearance reduzieren und/oder ihre 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 Auf sättigungs-dosis (25 bis 30 mg/kg) nicht reduziert werden.

Pädiatrische Patienten

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

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

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

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)	Vancomycin - intravenöse 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 Anwendung

Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene

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 Serumkonzentrationen von Vancomycin

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 der Einnahme sollten bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen die Konzentrationen von Vancomycin im Serum 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 Anwendung.

Vancomycin darf nur als ausreichend verdünnte (mindestens 100 ml pro 500 mg Vancomycin), 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 erhalten, obwohl das Risiko von infusionsbedingten Nebenwirkungen mit diesen höheren Konzentrationen ansteigen kann.

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

Herstellung des Konzentrats

Lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche mit 500 mg Vancomycin in 10 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke auf.

Lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche mit 1000 mg Vancomycin in 20 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke auf.

1 ml dieses rekonstituierten Konzentrates enthält 50 mg Vancomycin.

Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung:

Handhabung zum Öffnen der Injektionsflasche zur intravenösen Anwendung

Abb. 1



Halten Sie Ihren Daumen an die Stelle der Kappe, wo sich das Symbol befindet.

Abb. 2



Schieben Sie mit dem Daumen die Kappe nach oben,

Das hergestellte Konzentrat wird mit sterilem Wasser für Injektionszwecke oder mit 9 mg/ml Natriumchlorid-Lösung (0,9%) oder mit 50 mg/ml Glukose-Lösung (5 %) oder mit den in Abschnitt 6.2 genannten kompatiblen Lösungen weiter verdünnt.

Kompatibilität mit Lösungen zur intravenösen Anwendung

Eine 0,4 %ige Vancomycin-Lösung ist mit folgenden Lösungen physikalisch und chemisch kompatibel:

- Glukose Infusionslösung 50 mg/ml (5 %)
- Glukoselösung 50 mg/ml (5 %) mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)
- physiologische Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9 %) Vancomycin 500 mg

Um eine 5 mg/ml gebrauchsfertige Infusionslösung zu erhalten, werden 10 ml des hergestellten Konzentrats mit 90 ml des Lösungsmittels verdünnt.

Vancomycin 1000 mg

Um eine 5 mg/ml gebrauchsfertige Infusionslösung zu erhalten, werden 20 ml des hergestellten Konzentrats mit 180 ml des Lösungsmittels verdünnt.

Die Konzentration an Vancomycin sollte in der gebrauchsfertigen Infusionslösung 2,5 - 5 mg/ml nicht überschreiten.

Aussehen der Infusionslösung

Die Lösung muss unmittelbar vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden. Die Lösung darf nur dann angewendet werden, wenn sie klar und frei von Partikeln ist. Zu den Aufbewahrungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Die benötigte Dosis sollte mittels langsamer intravenöser Infusion, d. h. mit einer Geschwindigkeit von nicht mehr als 10 mg/Minute über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten oder länger erfolgen.

Um Ausfällungen aufgrund des niedrigen pH-Wertes der Vancomycin-haltigen Lösungen zu verhindern, sollten alle intravenös verwendeten Kanülen und Katheter sorgfältig mit isotonischer Kochsalzlösung gespült werden.

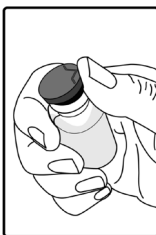
Vancomycin-haltige Lösungen sollten grundsätzlich separat angewendet werden, wenn die chemische und physikalische Kompatibilität mit anderen Infusionslösungen nicht belegt ist (siehe Abschnitt 6.2).

Orale Anwendung

Zubereitung der Lösung zum Einnehmen

Handhabung zum Öffnen der Injektionsflasche

Abb. 1



Halten Sie Ihren Daumen an die Stelle der Kappe, wo sich das Symbol befindet.

Abb. 2



Schieben Sie mit dem Daumen die Kappe nach oben,

Abb. 3



Drücken Sie die Kappe vorsichtig nach hinten.



Abb. 4

Ziehen Sie die Kappe mit dem Aluminiumverschluss vollständig ab.



Abb. 5

Entnehmen Sie den Gummistopfen senkrecht nach oben aus der Injektionsflasche.

Der Inhalt einer Durchstechflasche mit 500 mg Vancomycin kann in 30 ml Wasser aufgelöst und dem Patienten in Teilmengen zu trinken gegeben oder über eine Magensonde zugeführt werden. Der Inhalt einer Durchstechflasche mit 1000 mg Vancomycin kann in 60 ml Wasser aufgelöst und dem Patienten in Teilmengen zu trinken gegeben oder über eine Magensonde zugeführt werden.

Dieser Zubereitung kann man ein Geschmackskorrigens (z. B. handelsübliche Fruchtsirupe) hinzufügen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Vancomycin Bendalis darf nicht intramuskulär angewendet 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.

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.

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), Histamin ähnlichen 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.

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 des Infusionsgabeorts 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 Vancomycin-Serumkonzentration 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 Histamin ähnlichen 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 Vancomycin-Serumspiegels und der Nierenfunktion empfohlen wird.

Anwendung bei älteren Patienten

Der natürliche Abfall der glomerulären Filtration mit zunehmendem Alter kann zu erhöhten Konzentrationen von Vancomycin im Serum 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-diarrhöische 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 Anwendung

Die intravenöse Anwendung von Vancomycin ist für die Behandlung von *Clostridioides difficile*-Infektionen nicht wirksam. Vancomycin sollte für diese Indikation oral angewendet 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 Konzentrationen von Vancomycin im Serum kontrolliert werden.

Nephrotoxizität

Bei der Behandlung von Patienten mit einer zugrundeliegenden Nierenfunktionsstörung oder Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit einem Aminoglykosid oder anderen nephrotoxischen Arzneimitteln 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 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 Einnahme von Vancomycin erhöht die Wahrscheinlichkeit von Vancomycin-resistenten *Enterokokken*-Populationen im Magen-Darm-Trakt. Infolgedessen wird eine umsichtige Verwendung von oralem Vancomycin empfohlen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Achtung:

Bei Patienten mit einer entzündlichen Darminfektion können auch nach Einnahme von Vancomycin klinisch bedeutsame Serumkonzentrationen auftreten vor allem, wenn gleichzeitig eine Nierenfunktionseinschränkung besteht. Dann sind Wechselwirkungen wie nach intravenöser Infusion möglich.

Vancomycin / andere potenziell nieren- bzw. gehörschädigende Arzneimittel

Eine gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Gabe von Vancomycin und anderen potenziell oto- oder nephrotoxischen Arzneimittel (z. B. Piperacillin / Tazobactam) kann die Oto- und/oder Nephrotoxizität verstärken. Besonders bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosiden ist eine sorgfältige Überwachung notwendig. In diesen Fällen ist die Maximaldosis von Vancomycin Bendalis auf 500 mg alle 8 Stunden zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

Vancomycin / Anästhetika

Es gibt Berichte, dass die Häufigkeit der im zeitlichen Zusammenhang mit der intravenösen Vancomycin-Infusion möglichen Nebenwirkungen (wie z. B. Hypotonie, Hautrötung, Erythem, Nesselsucht und Juckreiz) bei gleichzeitiger Gabe von Vancomycin und Narkosemitteln zunimmt, siehe auch Abschnitt 4.8.

Vancomycin / Muskelrelaxantien

Wird Vancomycin unter oder unmittelbar nach Operationen angewendet, kann bei gleichzeitiger Anwendung von Muskelrelaxantien (wie z. B. Succinylcholin) deren Wirkung (neuromuskuläre Blockade) verstärkt und verlängert sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Sicherheit von Vancomycin während der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Tierversuche weisen nicht auf negative Auswirkungen auf die Entwicklung des Embryos, Fötus oder die Gestationsperiode hin.

Vancomycin passiert allerdings die Plazenta, und ein potenzielles Risiko embryonaler und neonataler Ototoxizität und Nephrotoxizität kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte Vancomycin während der Schwangerschaft nur wenn unbedingt erforderlich und nach sorgfältiger Abwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses verabreicht werden.

Stillzeit

Vancomycin geht in die Muttermilch über und sollte daher während der Stillzeit nur verabreicht werden, wenn andere Antibiotika versagt haben. Beim Säugling kann es zu Störungen der Darmflora mit Diarrhö, Sprosspilzbesiedelung und möglicherweise Sensibilisierung kommen.

Unter Erwägung der Wichtigkeit dieses Arzneimittels für die stillende Mutter, sollte die Einstellung des Stillens in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten (Human- oder Tierdaten) zur Wirkung von Vancomycin auf die Fertilität vor.

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

Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst werden.

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“).

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 ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<i>Häufigkeit</i>	<i>Nebenwirkung</i>
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems:	
Selten	Vorübergehende Neutropenie, Agranulozytose, Eosinophilie, Thrombozytopenie, Panzytopenie.
Erkrankungen des Immunsystem:	
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
Nicht	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, toxische epidermale Nekrolyse (TEN), lineare IgA-Dermatose
Nicht bekannt	Eosinophilie und systemische Symptome (DRESS Syndrom), AGEP (Akute generalisierte exanthemische Pustulose)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:	
Häufig	Nierenschädigung, manifestiert vor allem durch erhöhte Serumkreatinin- und Serumharnstoff-Konzentrationen
Selten	Interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen
Nicht	Akute Tubulusnekrose

<i>Häufigkeit</i>	<i>Nebenwirkung</i>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	
Häufig	Phlebitis, 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 und 2 Stunden ab. Vancomycin sollte langsam infundiert werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Nekrose kann nach einer intramuskulären 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

Intoxikationen im strengen Sinne sind unbekannt. Bei bestimmten Risikokonstellationen (z. B. bei stark eingeschränkter Nierenfunktion) kann es zu hohen Serumkonzentrationen und zu ototoxischen und nephrotoxischen Effekten kommen.

a. Maßnahmen bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Hohe Serumkonzentrationen können durch Hämodialyse unter Verwendung von Polysulfonmembranen wirksam reduziert werden, ebenso mit dem Verfahren der Hämofiltration oder Hämo-perfusion mit Polysulfon-Harzen.

Im Übrigen ist bei Überdosierung eine symptomatische Behandlung unter Aufrechterhaltung der Nierenfunktion erforderlich.

b. Notfallmaßnahmen

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie):

Hier muss die Behandlung mit Vancomycin Bendalis sofort abgebrochen werden und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) eingeleitet werden.

Pseudomembranöse Kolitis:

Hier ist eine Beendigung der Therapie mit Vancomycin Bendalis in Abhängigkeit von der Indikation zu erwägen und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Antibiotikum zur systemischen Anwendung; Glycopeptid-Antibiotika

ATC-Code: J01XA01

Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva; Antibiotika

ATC-Code: A07AA09

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. Darüber hinaus beeinträchtigt es die Permeabilität der Bakterienzellmembran und die RNA Synthese.

Pharmakodynamische Wirkungen

Vancomycin zeigt die 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).

Resistenzmechanismus

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) 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
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, 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

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus

Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

Koagulase-negative Staphylokokken

Streptococcus spp.

Enterococcus spp.

Staphylococcus spp.

Anaerobe Mikroorganismen

Clostridium spp. mit Ausnahme von *Clostridium innocuum*

Eubacterium spp.

Peptostreptococcus spp.

Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem bei der Anwendung darstellen können

Enterococcus faecium

Von Natur aus resistente Spezies

Alle Gram-negativen Bakterien

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Erysipelothrix rhusiopathiae

Heterofermentative Laktobazillen

Leuconostoc spp.

Pediococcus spp.

Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen

Clostridium innocuum

Die Prävalenz von erworbenen Resistenzen gegenüber Vancomycin kann örtlich variieren. Für Informationen zur lokalen Resistenzsituation sollte 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 Einnahme normalerweise nicht ins Blut aufgenommen. Allerdings kann es nach Einnahme 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 etwa 60 l/1,73 m² Körperoberfläche. Bei Serumkonzentrationen von 10 mg/l bis 100 mg/l Vancomycin beträgt die Bindung des Arzneimittels an die Plasmaproteine ungefähr 30 - 55 % (mittels Ultrafiltration gemessen).

Vancomycin diffundiert leicht über die Plazenta und verteilt sich im Nabelschnurblut. Bei nicht entzündeten Hirnhäuten passiert Vancomycin die Blut-Hirn-Schranke nur im geringen Ausmaß.

Biotransformation

Es besteht eine sehr geringe Metabolisierung des Arzneimittels. Nach parenteraler Gabe wird es fast vollständig als mikrobiologisch aktive Substanz (etwa 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. Wegen der Ototoxizität der Vancomycin-Therapie ist in solchen Fällen eine adjuvante Überwachung der Plasmakonzentrationen indiziert.

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

Obwohl Vancomycin nicht effizient durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse ausgeschieden wird, gab es Berichte über eine Erhöhung der Vancomycin-Clearance mit Hämo-perfusion und Hämo-filtration.

Nach oraler Einnahme findet sich nur ein Bruchteil der verabreichten Dosis im Urin wieder. Im Gegensatz dazu wurden hohe Vancomycin-Konzentrationen im Stuhl gefunden (> 3.100 mg/kg mit Dosen von 2 g/Tag).

Linearität/Nicht-Linearität

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 die glomeruläre Filtration eliminiert. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verlängert sich die terminale Eliminationshalbwertszeit von Vancomycin und die gesamte Gesamtkörper-Clearance wird reduziert. Folglich sollte die optimale Dosis nach den in Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung angegebenen Dosierungsempfehlungen berechnet werden.

Leberfunktionsstörung

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).

Übergewichtige Patienten

Die Vancomycin-Verteilung kann sich bei übergewichtigen Patienten aufgrund der Zunahme des Verteilungsvolumens, der renalen Clearance und der möglichen Veränderungen der Plasma-proteinbindung ändern. Bei diesen Patientenpopulationen wurde eine höhere Konzentration von Vancomycin im Serum festgestellt als bei gesunden männlichen Erwachsenen erwartet wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Pädiatrische Patienten

Die Pharmakokinetik von Vancomycin hat eine breite interindividuelle Variabilität bei Früh- und Neugeborenen gezeigt. Bei Neugeborenen variiert das Vancomycin Verteilungsvolumen nach intravenöser 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, während die Clearance zwischen 0,33 - 1,87 ml/kg/min variiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität nach wiederholter Gabe, lassen die präklinischen Daten keine Gefahren für den Menschen erkennen, die nicht schon an anderer Stelle dieser Fachinformation genannt wurden.

Begrenzte Daten zum mutagenen Potenzial zeigen negative Ergebnisse. Es liegen keine tierexperimentellen Langzeitstudien in Bezug auf das kanzerogene Potenzial vor. In Teratogenitätsstudien, in denen Ratten und Kaninchen Dosen verabreicht wurden, die annähernd der humanen Dosis bezogen auf die Körperoberfläche (mg/m²) entsprachen, wurden keine direkten oder indirekten teratogenen Wirkungen beobachtet.

Tierstudien zur Anwendung während der Peri-/Postnatalperiode und zu Auswirkungen auf die Fertilität liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid-Lösung 4 % (zur pH-Einstellung)

Salzsäure 3,6 % (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Vancomycin-Lösungen haben einen niedrigen pH-Wert. Dies kann zu chemischer oder physikalischer Instabilität führen, wenn sie mit anderen Substanzen gemischt werden. Jede parenterale Lösung sollte daher vor der Anwendung auf Ausfällungen und Verfärbungen visuell überprüft werden. Trübungen traten auf, wenn Vancomycin-Lösungen mit Lösungen folgender Substanzen gemischt wurden: Aminophyllin, Barbiturate, Benzylpenicilline, Chloramphenicolhydrogensuccinat, Chlorothiazid-Natrium, Dexamethason-21-dihydrogenphosphat-Dinatrium, Heparin-Natrium, Hydrocortison-21-hydrogensuccinat, Methicillin-Natrium, Natriumhydrogenkarbonat, Nitrofurantoin-Natrium, Novobiocin-Natrium, Phenytoin-Natrium, Sulfadiazin-Natrium, Sulfafurazoldiethanolamin.

Vancomycin-Lösungen sind, sofern nicht die chemisch-physikalische Verträglichkeit mit anderen Infusionslösungen erwiesen ist, grundsätzlich getrennt von diesen anzuwenden.

Kombinationstherapie

Im Falle einer Kombinationstherapie von Vancomycin mit anderen Antibiotika/Chemotherapeutika sollen die Arzneimittel getrennt gegeben werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung:

Lösung zum Einnehmen

Die chemische und physikalische Stabilität der in Wasser rekonstituierten Lösung wurde für 48 Stunden bei 25 °C und für 96 Stunden bei 2 °C - 8 °C nachgewiesen.

Infusionslösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 48 Stunden bei 25 °C und für 96 Stunden bei 2 °C - 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Infusionslösung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Klarglas (Glasart I) mit einem grauen Brombutyl-Gummistopfen und blauer (500 mg) oder grüner (1000 mg) Aluminium/Polypropylen Ganzabrisss-Kappe.

Packungsgrößen: 1 und 10 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver muss rekonstituiert und das daraus resultierende Konzentrat muss dann vor der Anwendung weiter verdünnt werden.

Die rekonstituierte Lösung ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt. Reste sind zu verwerfen.

Entsorgung

Die Durchstechflaschen sind zum einmaligen Gebrauch vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu verwerfen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bendalis GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching

8. ZULASSUNGSNUMMER

Vancomycin Bendalis 500 mg:	6614009.00.00
Vancomycin Bendalis 1000 mg:	99760.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Vancomycin Bendalis 500 mg	04.07.2003
Vancomycin Bendalis 1000 mg	12.12.2022

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig