



Datum: 09.10.2017
Kontakt: Ing. Veronika Iro, B.Sc.
Abteilung: REGA
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36247
E-Mail: pv-implementation@ages.at
Unser Zeichen: PHV-10349304-A-170925-EUIM
Ihr Zeichen:

PHV-issue: Vancomycin

Sehr geehrte Damen und Herren,

gemäß Durchführungsbeschluss der Kommission C(2017) 6511 vom 21.9.2017 betreffend Zulassungen für „Vancomycin“ hat die Europäische Kommission gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG entschieden, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die Fach- und Gebrauchsinformation von „Vancomycin“ aufzunehmen.

Die vollständige Kommissionsentscheidung ist unter folgendem Link zu finden:

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho26317.htm#EndOfPage>



Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Angabe in I.E. (siehe auch wissenschaftliche Schlussfolgerungen)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]

Vancomycin-Kapseln sind bei Patienten ab 12 Jahren für die Behandlung von *Clostridium-difficile*-Infektionen (CDI) indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

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

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

Die Behandlungsdauer mit Vancomycin muss möglicherweise an den klinischen Verlauf einzelner Patienten angepasst werden. Wenn möglich ist das Antibiotikum, welches vermutlich die CDI verursacht hat, abzusetzen. Es muss eine ausreichende Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr sichergestellt werden.

Nach oraler Verabreichung ist bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen die Serumkonzentration von Vancomycin zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Aufgrund der sehr geringen systemischen Resorption ist eine Dosisanpassung wahrscheinlich nicht erforderlich, es sei denn, dass eine erhebliche orale Resorption auftritt, die bei entzündlichen Darmerkrankungen oder einer *Clostridium difficile*-induzierten pseudomembranösen Kolitis auftreten kann (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Vancomycin-Kapseln eignen sich nicht für die Behandlung von Kindern unter 12 Jahren oder für Jugendliche, die nicht in der Lage sind, die Kapseln zu schlucken. Bei Kindern unter 12 Jahren soll eine altersgerechte Formulierung verwendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Kapsel muss ungeöffnet und mit viel Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]

Nur zum Einnehmen

Dieses Arzneimittel dient nur zur oralen Anwendung und wird nicht systemisch resorbiert. Oral verabreichte Vancomycin-Kapseln sind für andere Arten von Infektionen nicht wirksam.

Potenzial für systemische Resorption

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

Nephrotoxizität

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

Ototoxizität

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

Entwicklung Antibiotika-resistenter Bakterien

Die Langzeitbehandlung mit Vancomycin kann zu einem Überwuchern von nicht empfindlichen Erregern führen. Eine sorgfältige Überwachung des Patienten ist wichtig. Kommt es während der Therapie zu einer Superinfektion, haben geeignete Maßnahmen zu erfolgen.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel zur Hemmung der Darmmotilität sowie Protonenpumpenhemmer

Die Anwendung von Arzneimitteln zur Hemmung der Darmmotilität ist zu vermeiden und die Anwendung von Protonenpumpenhemmern ist zu überdenken.

(...)

4.8 Nebenwirkungen

[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Resorption von Vancomycin aus dem Magen-Darm-Trakt ist vernachlässigbar. Bei einer schweren Entzündung der Darmschleimhaut, insbesondere in Kombination mit Niereninsuffizienz, können jedoch Nebenwirkungen auftreten, welche für parenteral verabreichtes Vancomycin beschrieben wurden.

Daher sind die unten erwähnten Nebenwirkungen und Häufigkeiten, die sich auf die parenterale Vancomycin-Verabreichung beziehen, miteinbezogen.

Wenn Vancomycin parenteral verabreicht wird, sind die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer zu schnellen intravenösen Infusion von Vancomycin Phlebitis, pseudoallergische Reaktionen und Rötung des Oberkörpers ("Red-Man-Syndrom").

b) Tabellarische Auflistung 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 (die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:	
Selten	Vorübergehende Neutropenie*, Agranulozytose, Eosinophilie, Thrombozytopenie, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems:	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:	
Gelegentlich	Vorübergehender oder bleibender Hörverlust*
Selten	Vertigo, Tinnitus*, Schwindel
Herzerkrankungen:	
Sehr selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen:	
Häufig	Blutdruckabfall
Selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:	
Häufig	Dyspnoe, Stridor
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	
Selten	Übelkeit
Sehr selten	Pseudomembranöse Enterokolitis

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

*siehe Abschnitt c)

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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.

Wenn eine bullöse (blasenbildende) Erkrankung vermutet wird, ist die Behandlung abzubrechen und der Patient von einem Dermatologen zu untersuchen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

[Die folgenden Absätze sollten in diesem Abschnitt wiedergegeben werden:]

(...)

Wirkmechanismus

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

Resistenzmechanismen

Eine erworbene Resistenz gegen Glykopeptide tritt insbesondere bei Enterokokken auf und beruht auf dem Erwerb verschiedener Van-Genkomplexe, was zu einer Umwandlung der Zielstruktur D-Alanyl-D-Alanin in D-Alanyl-D-Laktat oder D-Alanyl-D-Serin führt, an welche Vancomycin nur schlecht bindet. In einigen Ländern werden vor allem bei Enterokokken zunehmend Resistenzen beobachtet; multi-resistente Stämme von *Enterococcus faecium* sind besonders alarmierend.

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

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

Empfindlichkeitsuntersuchung und Grenzwerte

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz kann bei einzelnen Spezies 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 gegenüber Vancomycin empfindlich sind.

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

	Empfindlich	Resistent
<i>Clostridium difficile</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹ Die Grenzwerte basieren auf epidemiologischen Cut-off-Werten (ECOFFs), durch die Wildtyp-Isolate von weniger empfindlichen Isolaten unterschieden werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]

Resorption

Vancomycin wird nach der oralen Verabreichung normalerweise nicht ins Blut aufgenommen. Allerdings kann die Resorption bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der Darmschleimhaut oder mit *Clostridium difficile*-induzierter pseudomembranöser Kolitis verstärkt werden. Dies kann zu einer Vancomycin-Akkumulation bei Patienten mit gleichzeitig beeinträchtigter Nierenfunktion führen.

Elimination

Eine orale Dosis wird fast ausschließlich über die Faeces ausgeschieden. Bei mehrfacher Dosierung von 250 mg alle 8 Stunden für 7 Dosen, betragen die Konzentrationen von Vancomycin in den Faeces bei freiwilligen Probanden in der Mehrzahl der Proben mehr als 100 mg/kg. Es wurden keine Blutkonzentrationen nachgewiesen. Die Rückresorption aus dem Urin hat 0,76% nicht überschritten.

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Angabe in I.E. (siehe auch wissenschaftliche Schlussfolgerungen)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]

*[Für Vancomycin-**Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung** sind die Indikationen wie folgt:]*

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

*[Für **parenterale Formulierungen, die für folgende Indikationen zugelassensind:**]*

- akute bakterielle Meningitis (Hirnhautentzündung)
- Bakteriämie, die mit einer der oben genannten Infektionen assoziiert ist oder bei der eine Verbindung mit einer der oben genannten Infektionen vermutet wird

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.

*[Für **Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen**]*

Orale Anwendung

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

*[Der folgende Wortlaut sollte in diesem Abschnitt bei **allen Arzneispezialitäten, die Vancomycin enthalten** angeführt werden]*

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]

Dosierung

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

Intravenöse Anwendung

Die Anfangsdosis soll 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.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

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

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

Kinder von 28 Tagen bis 11 Jahren:

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

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

Für die Festlegung der Dosierungsregime für Neugeborene und Frühgeborene soll ein Arzt hinzugezogen werden, der Erfahrung im Umgang mit Neugeborenen und Frühgeborenen 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)).

[Für **parenterale Formulierungen, die für die perioperative antibakterielle Prophylaxe zugelassen sind**, ist folgender Wortlaut zu ergänzen:]

Perioperative Prophylaxe der bakteriellen Endokarditis in allen Altersgruppen

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

Dauer der Behandlung

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

Indikation	Dauer der Behandlung
Komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektionen - nicht nekrotisierend - nekrotisierend	7 bis 14 Tage 4 bis 6 Wochen*
Infektionen der Knochen und Gelenke	4 bis 6 Wochen**
Ambulant erworbene Pneumonie	7 bis 14 Tage
Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie	7 bis 14 Tage
Infektiöse Endokarditis	4 bis 6 Wochen***
Akute bakterielle Meningitis [Für parenterale Formulierungen, die für akute bakterielle Meningitis zugelassen sind]	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 sollen längere Behandlungen einer oralen Suppressionstherapie mit geeigneten Antibiotika in Betracht gezogen werden.

*** Die Dauer und die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie basiert auf dem Herzklappentyp und dem Organismus

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Beeinträchtigte Nierenfunktion

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

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

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

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

Erwachsene

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

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

Frauen: 0,85 x-Wert, der anhand der obigen Formel berechnet wurde.

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

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

Kinder und Jugendliche

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

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

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

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

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

GFR (ml/min/1.73 m ²)	IV Dosis	Häufigkeit
50-30	15 mg/kg	alle 12 Stunden
29-10	15 mg/kg	alle 24 Stunden
< 10	10-15 mg/kg	Nachdosierung entsprechend den Spiegeln*
Intermittierende Hämodialyse		
Peritonealdialyse		
Kontinuierliche Nierenersatztherapie	15 mg/kg	Nachdosierung entsprechend den Spiegeln*

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Schwangere Frauen

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

Übergewichtige Patienten

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

*[Für **Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen**, sollte in diesem Abschnitt folgendes ergänzt werden]*

Orale Anwendung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

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

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

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

Neugeborene, Säuglinge und Kinder bis 11 Jahren

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

Die Behandlungsdauer mit Vancomycin muss möglicherweise entsprechend des klinischen Verlaufs jedes einzelnen Patienten angepasst werden. Wenn möglich soll das Antibiotikum, welches vermutlich die CDI verursacht hat, abgesetzt werden. Es muss eine ausreichende Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr sichergestellt werden.

*[Der folgende Wortlaut sollte in Abschnitt 4.2 bei allen **Vancomycin-Pulvern für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und Pulvern zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen** angeführt werden]*

Kontrolle der Vancomycin-Serumkonzentrationen

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

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

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

Der therapeutische Vancomycin-Talspiegel (Minimum) soll in der Regel 10-20 mg/l betragen, abhängig

von dem Infektionsort und der Empfindlichkeit des Erregers. Talspiegelwerte von 15-20mg/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

Zur intravenösen Anwendung

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

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

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

Für Hinweise zur Zubereitung der Infusionslösung siehe Abschnitt 6.6.

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

*[Für **Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen** sollte in diesem Abschnitt folgendes erwähnt werden]*

Zum Einnehmen

[Dieser Abschnitt muss Anweisungen für die Zubereitung und Verabreichung der oralen Lösung enthalten. Darüber hinaus sollten unter Art der Verabreichung und in Abschnitt 6.6 entsprechende Informationen gegeben werden.]

4.3 Gegenanzeigen

[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

Nierenfunktionstests unterzogen werden.

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

Antibakterielles Wirkungsspektrum

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

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

Ototoxizität

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

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

Infusionsbedingte Reaktionen

Eine rasche Bolusgabe (d. h. über mehrere Minuten) kann mit ausgeprägter Hypotonie (einschließlich Schock und selten Herzstillstand), histaminähnlichen Reaktionen und makulopapulösem oder erythematösem Hautausschlag ("Red-Man-Syndrom") einhergehen.

Vancomycin soll langsam in einer verdünnten Lösung (2,5 bis 5,0 mg/ml) mit einer Geschwindigkeit von nicht mehr als 10 mg/min und über einen Zeitraum von nicht weniger als 60 Minuten infundiert werden, um Reaktionen aufgrund einer zu raschen Infusion zu vermeiden. Ein Abbruch der Infusion führt in der Regel zu einer sofortigen Beendigung dieser Reaktionen.

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

Schwere bullöse Reaktionen

Das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) wurde beim Einsatz von Vancomycin (siehe Abschnitt 4.8) berichtet. Wenn Symptome oder Anzeichen von SJS (z. B. progressiver Hautausschlag oft mit Bläschen oder mukosale Läsionen) zu erkennen sind, soll die Vancomycin-Behandlung sofort abgebrochen werden und eine dermatologische Untersuchung erfolgen.

Reaktionen am Verabreichungsort

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

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

Nephrotoxizität

Vancomycin soll bei Patienten mit Niereninsuffizienz, einschließlich Anurie, mit Vorsicht angewendet werden, da bei anhaltend hohen Blutkonzentrationen die Möglichkeit Nebenwirkungsreaktionen zu entwickeln, stark erhöht ist. . Das Toxizitätsrisiko ist bei hohen Blutkonzentrationen oder einer langen Therapiedauer erhöht. Eine regelmäßige Kontrolle des Vancomycin-Blutspiegels wird bei Hochdosis-Therapien und einem längerfristigen Einsatz, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Hörschädigungen sowie bei der gleichzeitigen Einnahme von nephrotoxischen oder ototoxischen Substanzen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

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

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

Anwendung bei älteren Patienten

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

Wechselwirkungen mit Anästhetika

Eine durch ein Anästhetikum induzierte myokardiale Depression kann durch Vancomycin verstärkt werden. Während der Anästhesie müssen die Dosen gut verdünnt und langsam, begleitet von einer sorgfältigen Herzüberwachung verabreicht werden. Lageveränderungen beim Patienten sollen erst durchgeführt werden, wenn die Infusion abgeschlossen ist, um eine posturale Anpassung zu ermöglichen (siehe Abschnitt 4.5).

Pseudomembranöse Enterokolitis

Im Falle von langanhaltenden schweren Durchfällen muss die Möglichkeit einer pseudomembranösen Enterokolitis, welche lebensbedrohend sein kann, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8). Durchfallhemmende Arzneimittel dürfen nicht verabreicht werden.

Superinfektion

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

[Für **Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen**, ist der Wortlaut wie folgt zu verwenden:]

Orale Anwendung

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

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

Potenzial für systemische Resorption

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

Nephrotoxizität

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

Ototoxizität

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

Entwicklung Antibiotika-resistenter Bakterien

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel zur Hemmung der Darmmotilität sowie Protonenpumpenhemmer

Die Anwendung von Arzneimitteln zur Hemmung der Darmmotilität ist zu vermeiden und die Anwendung von Protonenpumpenhemmern ist zu überdenken.

(...)

4.8. Nebenwirkungen

[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

[Für **Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen**, ist der Wortlaut wie folgt zu verwenden:]

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

b) Tabellarische Auflistung 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).

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	Vorübergehender oder bleibender Hörverlust*
Selten	Vertigo, Tinnitus*, Schwindel
Herzerkrankungen:	
Sehr selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen:	
Häufig	Blutdruckabfall
Selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:	
Häufig	Dyspnoe, Stridor
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	
Selten	Übelkeit
Sehr selten	Pseudomembranöse Enterokolitis
Nicht bekannt	Erbrechen, Diarrhö

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

*siehe Abschnitt c)

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Vorübergehende Neutropenie tritt gewöhnlich eine Woche oder später 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 erschwertes Atmen (Giemen) auftreten. Die Reaktionen klingen nach Absetzen der Infusion im Allgemeinen innerhalb von 20 Minuten bis zu 2 Stunden ab. Vancomycin soll langsam infundiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Nekrose kann nach intramuskulärer Verabreichung auftreten (siehe Abschnitt 4.3).

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

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.

Wenn eine blasenbildende Erkrankung vermutet wird, ist die Behandlung abzubrechen und der Patient von einem Dermatologen zu untersuchen

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

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

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

(...)

[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]

Wirkmechanismus

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Resistenzmechanismen

Eine erworbene Resistenz gegen Glykopeptide tritt insbesondere bei Enterokokken auf und beruht auf dem Erwerb verschiedener *Van*-Genkomplexe, was zu einer Umwandlung der Zielstruktur D-Alanyl-D-Alanin in D-Alanyl-D-Laktat oder D-Alanyl-D-Serin führt, an welche Vancomycin nur schlecht bindet. In einigen Ländern werden vor allem bei Enterokokken zunehmend Resistenzen beobachtet; multi-resistente Stämme von *Enterococcus faecium* sind besonders alarmierend.

Van-Gene wurden selten bei *Staphylococcus aureus*- gefunden, wo Veränderungen der Zellwandstruktur zu einer „intermediären“ Empfindlichkeit führen und üblicherweise heterogen sind. Auch von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* Stämmen (MRSA) mit verminderter Empfindlichkeit für Vancomycin wurde berichtet. Die reduzierte Empfindlichkeit oder Resistenz von Staphylokokken gegenüber Vancomycin ist nicht ausreichend geklärt. Verschiedene genetische Elemente und mehrere Mutationen sind 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 auf viele Stämme von *Staphylococcus aureus*, Nicht-Enterokokken der Gruppe von D-Streptokokken, Enterokokken und Streptokokken der *Viridans*-Gruppe. Die Kombination von Vancomycin mit einem Cephalosporin hat eine synergistische Wirkung auf einige Oxacillin-resistente *Staphylococcus epidermidis*- Stämme, und die Kombination von Vancomycin mit Rifampicin hat eine synergistische Wirkung auf *Staphylococcus epidermidis* und eine partielle synergistische Wirkung auf einige *Staphylococcus aureus*-Stämme. Da Vancomycin in Kombination mit einem Cephalosporin auch

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

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

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 erworbenen Resistenz kann bei einzelnen Spezies 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 gegenüber Vancomycin empfindlich sind.

Die von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) 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
<u>Koagulase-negative Staphylokokken</u>	≤ 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
<u>Gram-positive Anaerobier</u>	≤ 2mg/l	> 2 mg/l

¹S. 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 <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> Koagulase-negative Staphylokokken <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
Anaerobe Mikroorganismen <i>Clostridium</i> spp. außer <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem bei der Anwendung darstellen können <i>Enterococcus faecium</i>
Von Natur aus resistente Spezies Alle Gram-negativen Bakterien

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Erysipelothrix rhusiopathiae
Heterofermentative Lactobacillus
Leuconostoc spp.
Pediococcus spp.

Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen

Clostridium innocuum

Die Prävalenz von erworbenen Resistenzen gegenüber Vancomycin kann von Krankenhaus zu Krankenhaus variieren. Für Informationen zur lokalen Resistenzsituation soll ein lokales mikrobiologisches Labor kontaktiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]

Resorption

Vancomycin wird intravenös zur Behandlung von systemischen Infektionen verabreicht.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion führt die intravenöse Infusion mehrerer Dosen von 1 g Vancomycin (15 mg/kg) über 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.

[Für Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, ist der Wortlaut wie folgt zu verwenden:]

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

Verteilung

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

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Obwohl Vancomycin nicht effizient durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse eliminiert wird, gab es

Berichte über eine Erhöhung der Vancomycin-Clearance mit Hämoperfusion und Hämofiltration.

*[Für **Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen**, ist folgender Wortlaut zu verwenden:]*

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 bei 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

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Vancomycin wird vorwiegend durch glomeruläre Filtration eliminiert. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird die terminale Eliminationshalbwertszeit von Vancomycin verlängert und die Gesamtkörper-Clearance reduziert. Folglich soll die optimale Dosis nach den in Abschnitt 4.2 angegebenen Dosierungsempfehlungen berechnet werden.

Beeinträchtigung der Leber

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

Kinder und Jugendliche

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

Packungsbeilage: Information für Anwender

Hinweis: Die bestehende Packungsbeilage wird geändert (Einfügung, Ersetzung oder Löschung des Textes), um den nachfolgenden Wortlaut zu berücksichtigen.

Kapseln

1. Was ist [Produktname] und wofür wird es angewendet?

Vancomycin ist ein Antibiotikum, das zu einer Gruppe von Antibiotika gehört, die "Glykopeptide" genannt werden. Vancomycin wirkt, indem es bestimmte Bakterien abtötet, die Infektionen verursachen.

Vancomycin wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren eingesetzt für die Behandlung von Infektionen der Schleimhaut des Dün- und des Dickdarms mit Schädigung der Schleimhäute (pseudomembranöse Kolitis), verursacht durch das Bakterium *Clostridium difficile*.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [Produktname] beachten

[Produktname] darf nicht angewendet werden,

wenn Sie allergisch gegen Vancomycin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

(...)

Vancomycin soll mit Vorsicht angewendet werden, wenn Sie eine entzündliche Erkrankung des Verdauungstraktes haben (es besteht die Gefahr von Nebenwirkungen, besonders wenn Sie auch unter einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion leiden).

Kinder

Vancomycin Kapseln sind nicht geeignet für Kinder unter 12 Jahren oder für Jugendliche, die nicht in der Lage sind, sie zu schlucken. Für Kinder und Jugendliche, die nicht in der Lage sind dieses Arzneimittel zu schlucken stehen andere Formen dieses Arzneimittels zur Verfügung. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

(...)

Einnahme von [Produktname] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Dies ist besonders wichtig, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen bzw. anwenden:

- Arzneimittel zur Hemmung der Darmmotilität
- Protonenpumpenhemmer (Arzneimittel zur Reduktion der Magensäure)

(...)

3. Wie ist [Produktname] anzuwenden

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)

Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg alle 6 Stunden. In einigen Fällen kann Ihr Arzt entscheiden, Ihnen eine höhere Tagesdosis von bis zu 500 mg alle 6 Stunden zu geben. Eine Tagesdosis von 2 g sollte nicht überschritten werden.

Wenn Sie vorher bereits unter einer Infektion der Schleimhaut des Dün- und des Dickdarms litten, kann es sein, dass Sie eine andere Dosis und andere Behandlungsdauer benötigen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Schlucken Sie die Kapseln unzerkaut mit Wasser.

Die übliche Dauer der Therapie beträgt 10 Tage, kann aber je nach Ansprechen des Patienten auf die Behandlung unterschiedlich sein.

(...)

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Vancomycin kann allergische Reaktionen hervorrufen, obwohl schwere allergische Reaktionen (anaphylaktischer Schock) selten sind. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie plötzlich Keuchen sollten, Atembeschwerden, oder Rötungen im oberen Teil des Körpers, Hautausschlag oder Juckreiz bekommen.

Die Aufnahme von Vancomycin aus dem Magen-Darm-Trakt ist vernachlässigbar. Daher sind Nebenwirkungen nach der Einnahme der Kapseln unwahrscheinlich.

Wenn Sie jedoch eine entzündliche Erkrankung des Verdauungstraktes haben, vor allem wenn Sie zugleich auch an einer Nierenerkrankung leiden, können ähnliche Nebenwirkungen wie bei einer Infusion von Vancomycin auftreten. Daher sind hier auch die Nebenwirkungen und Häufigkeiten enthalten, die für Vancomycin als Infusion berichtet wurden.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Blutdruckabfall
- Atembeschwerden, Geräusche beim Atmen (ein hohes Geräusch verursacht durch Behinderungen des Luftflusses in den oberen Atemwegen)
- Hautausschlag und Entzündung der Mundschleimhäute, Juckreiz, juckender Hautausschlag, Nesselsucht
- Nierenprobleme, die in erster Linie durch Blutuntersuchungen festgestellt werden
- Rötung von Oberkörper und Gesicht, Venenentzündung

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Vorübergehender oder bleibender Hörverlust

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen):

- Abnahme der weißen Blutkörperchen, der roten Blutkörperchen und der Blutplättchen (Blutzellen, die für die Blutgerinnung verantwortlich sind)
- Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen im Blut.
- Verlust des Gleichgewichts, Ohrgeräusche, Schwindel
- Entzündung der Blutgefäße
- Übelkeit (sich schlecht fühlen)
- Entzündung der Nieren und Nierenversagen
- Schmerzen und Muskelkrämpfe in Brust und Rücken
- Fieber, Schüttelfrost

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10000 Behandelten betreffen):

- Plötzlicher Beginn einer schweren allergischen Hautreaktion mit Blasenbildung oder Ablösung der Haut. Dies kann von hohem Fieber und Gelenkschmerzen begleitet sein
- Herzstillstand
- Entzündung des Darms, was Bauchschmerzen und Durchfall verursacht, der mitunter auch Blut enthalten kann

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Erbrechen, Durchfall
- Verwirrung, Schläfrigkeit, Mangel an Energie, Schwellungen, Flüssigkeitsansammlung im Körper, verminderte Urinmenge
- Hautausschlag mit Schwellung oder Schmerzen hinter den Ohren, im Nacken, in der Leistengegend, unter dem Kinn und den Achselhöhlen (geschwollene Lymphknoten), anormale Blut- und Leberwerte
- Hautausschlag mit Blasen und Fieber.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen.

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

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Weiterführende Informationen

Hinweise/medizinische Aufklärung

Antibiotika werden für die Behandlung bakterieller Infektionen eingesetzt und sind gegen virale Infektionen nicht wirksam.

Wenn Ihnen Ihr Arzt Antibiotika verschrieben hat, brauchen Sie diese genau für Ihre derzeitige Krankheit.

Trotz Antibiotikabehandlung können manchmal einige Bakterien überleben und weiterwachsen. Dieses Phänomen nennt man Resistenz: hierdurch können Antibiotika unwirksam werden.

Eine falsche Anwendung von Antibiotika vermehrt Resistenzentwicklungen. Sie können den Bakterien sogar helfen, resistent zu werden, und damit Ihre Heilung verzögern oder die antibiotische Wirkung verringern, wenn Sie folgendes nicht beachten:

- Dosierung
- Zeitplan
- Behandlungsdauer

Um die Wirksamkeit dieses Arzneimittels zu bewahren:

- 1 - nehmen Sie Antibiotika nur, wenn sie Ihnen verschrieben wurden.
- 2 - befolgen Sie genau die Einnahmeanweisungen.
- 3 - verwenden Sie kein Antibiotikum erneut ohne medizinische Verschreibung, selbst wenn Sie eine ähnliche Krankheit behandeln wollen.
- 4 - geben Sie Ihr Antibiotikum niemals einer anderen Person; da es möglicherweise ungeeignet für dessen Krankheit sein kann.
- 5 - geben Sie nach beendeter Behandlung das nicht verwendete Arzneimittel Ihrem Apotheker zurück, um eine sachgerechte Entsorgung zu gewährleisten.

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

1. Was ist [Produktname] und wofür wird es angewendet?

Vancomycin ist ein Antibiotikum, das zu einer Gruppe von Antibiotika gehört, die "Glykopeptide" genannt werden. Vancomycin wirkt, indem es bestimmte Bakterien abtötet die Infektionen verursachen.

Aus Vancomycin Pulver wird eine <Infusionslösung><oder>< eine Lösung zum Einnehmen> zubereitet.

*[für Vancomycin **Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung,**]*

Vancomycin wird in allen Altersgruppen durch Infusion zur Behandlung folgender schwerwiegender Infektionen eingesetzt:

- Infektionen der Haut und des Gewebes unter der Haut.
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Eine Infektion der Lunge, die als "Pneumonie" bezeichnet wird.
- Entzündung der Herzinnenhaut (Endokarditis) und zur Vermeidung von Endokarditis bei Risiko- Patienten, wenn sie schweren chirurgischen Eingriffen unterzogen werden.
- Infektion im zentralen Nervensystem.
- Infektion im Blut im Zusammenhang mit den oben aufgeführten Infektionen.

*[für Vancomycin **Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen]***

Vancomycin kann bei Erwachsenen und Kindern zur Behandlung von Schleimhautinfektionen des Dünn- und Dickdarms mit Schädigung der Schleimhäute (pseudomembranöse Kolitis), verursacht durch das Bakterium *Clostridium difficile* oral verabreicht werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von [Produktname] beachten?

[Produktname] darf nicht angewendet werden,

wenn Sie allergisch gegen Vancomycin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Sie [Produktname] einnehmen bzw. bevor Ihnen [Produktname] verabreicht wird, insbesondere, wenn:

- Sie eine vorherige allergische Reaktion auf das Antibiotikum Teicoplanin hatten, weil dies bedeuten kann, dass Sie auch gegen Vancomycin allergisch sind.
- Sie an einer Hörschädigung leiden, besonders wenn Sie älter sind (Es kann sein, dass Sie während der Behandlung Hörtests benötigen).
- Sie Nierenprobleme haben (Ihr Blut und Ihre Nieren werden während der Behandlung überprüft).
- Sie bereits Vancomycin erhalten

Während der Behandlung mit Vancomycin müssen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal informieren, wenn:

- Sie Vancomycin lange Zeit erhalten (Es kann sein, dass Sie während der Behandlung Untersuchungen Ihrer Blutwerte, ihrer Leber und Nieren benötigen).
- Sie während der Behandlung eine Hautreaktion entwickeln.
- Sie schwere oder anhaltende Durchfälle während oder nach der Anwendung von Vancomycin haben, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt. Durchfall kann ein Anzeichen einer Darmentzündung (pseudomembranöse Kolitis) sein, die als Folge einer Behandlung mit Antibiotika auftreten kann.

Kinder

Vancomycin wird bei Frühgeborenen und Kleinkindern mit besonderer Sorgfalt eingesetzt, weil ihre Nieren nicht vollständig entwickelt sind und sich Vancomycin im Blut ansammeln kann. Es kann sein, dass in dieser Altersgruppe Blutuntersuchungen zur Kontrolle des Vancomycinspiegels im Blut notwendig sind.

Die gleichzeitige Verabreichung von Vancomycin und Anästhetika (Narkosemittel) wurde bei Kindern mit Hautrötungen (Erythem) und allergischen Reaktionen in Verbindung gebracht. Ebenso kann die gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln wie Aminoglykosid-Antibiotika, nicht-steroidalen entzündungshemmenden Mitteln (NSAR, z. B. Ibuprofen) oder Amphotericin B (Arzneimittel zur Bekämpfung von Pilzinfektionen) das Risiko von Nierenschäden erhöhen, so dass daher häufigere Blut- und Nierenuntersuchungen notwendig sein können.

Anwendung von [Produktname] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Dies ist besonders wichtig, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen bzw. anwenden:

- Arzneimittel zur Hemmung der Darmmotilität
- Protonenpumpenhemmer (Arzneimittel zur Reduktion der Magensäure)

(...)

3. Wie ist [Produktname] anzuwenden

Sie werden Vancomycin von medizinischem Fachpersonal erhalten, während Sie im Krankenhaus sind. Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel dieses Arzneimittels Sie jeden Tag erhalten und wie lange die Behandlung dauern wird.

Dosierung

Die Dosis, die Ihnen gegeben wird, hängt von folgenden Faktoren ab:

- Ihrem Alter,
- Ihrem Gewicht,
- der Infektion, die Sie haben,
- wie gut Ihre Nieren funktionieren,
- Ihrem Hörvermögen,
- allen anderen Medikamenten, die Sie vielleicht einnehmen.

Intravenöse Anwendung

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren):

Die Dosierung wird nach Ihrem Körpergewicht berechnet. Die empfohlene Infusionsdosis beträgt 15 bis 20 mg pro kg Körpergewicht. Es wird gewöhnlich alle 8 bis 12 Stunden verabreicht. In einigen Fällen kann Ihr Arzt entscheiden, eine Anfangsdosis von bis zu 30 mg pro kg Körpergewicht zu geben. Eine Tagesdosis von 2 g sollte nicht überschritten werden.

Anwendung bei Kindern

Kinder von einem Monat bis 11 Jahre

Die Dosierung wird nach dem Körpergewicht des Kindes berechnet. Die empfohlene Infusionsdosis beträgt 10 bis 15 mg pro kg Körpergewicht. Es wird gewöhnlich alle 6 Stunden gegeben.

Früh- und Neugeborene (von 0 bis 27 Tage)

Die Dosierung wird nach dem postmenstruellen Alter berechnet (die Zeit zwischen dem ersten Tag der letzten Menstruation und der Geburt (Gestationsalter) plus die nach der Geburt verstrichene Zeit (postnatales Alter)).

Ältere, schwangere Frauen und Patienten mit einer Nierenstörung einschließlich Dialyse-Patienten können eine andere Dosis benötigen.

[Für Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen:]

Orale Anwendung (zum Einnehmen)

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahre)

Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg alle 6 Stunden. In einigen Fällen kann Ihr Arzt entscheiden, Ihnen eine höhere Tagesdosis von bis zu 500 mg alle 6 Stunden zu geben. Eine Tagesdosis von 2 g sollte nicht überschritten werden.

Wenn Sie vorher bereits eine Infektion der Schleimhaut des Dün- und des Dickdarms hatten, können Sie eine andere Dosis und andere Behandlungsdauer benötigen.

Anwendung bei Kindern

Neugeborene, Säuglinge und Kinder bis 11 Jahren

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg pro kg Körpergewicht. Es wird gewöhnlich alle 6 Stunden verabreicht. Eine Tagesdosis von 2 g sollte nicht überschritten werden.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung

Intravenöse Infusion bedeutet, dass das Arzneimittel aus einer Infusionsflasche oder einem Beutel durch einen Schlauch in eines Ihrer Blutgefäße und so in Ihren Körper fließt. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Vancomycin immer in Ihre Vene und nicht in den Muskel geben. Die Infusion in die Vene wird über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten erfolgen.

[Für Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen:]

Zum Einnehmen.

Bei der Behandlung einer Infektion der Schleimhaut des Dün- und des Dickdarms mit Schädigung der Schleimhäute (so genannte pseudomembranöse Kolitis) muss das Arzneimittel als Lösung zum Einnehmen verabreicht werden (Sie nehmen das Arzneimittel durch den Mund ein).

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung hängt von Ihrer Infektion ab und kann mehrere Wochendauern.

Die Therapiedauer kann je nach individueller Reaktion auf die Behandlung für jeden Patienten unterschiedlich sein.

Während der Behandlung können Blutuntersuchungen durchgeführt werden, Sie können gebeten werden, Urinproben abzugeben und werden gegebenenfalls Hörtests unterzogen, um mögliche Nebenwirkungen zu erkennen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Vancomycin kann allergische Reaktionen hervorrufen, obwohl schwere allergische Reaktionen (anaphylaktischer Schock) selten sind. Sagen Sie Ihrem Arzt sofort, wenn Sie plötzlich Keuchen sollten, Atembeschwerden, Rötung im oberen Teil des Körpers, Hautausschlag oder Juckreiz bekommen.

[Für Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen:]

Die Aufnahme von Vancomycin aus dem Magen-Darm-Trakt ist vernachlässigbar. Wenn Sie jedoch eine entzündliche Erkrankung des Verdauungstraktes haben, vor allem wenn Sie auch eine Nierenerkrankung haben, können ähnliche Nebenwirkungen auftreten, wie bei der Infusion von Vancomycin.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Blutdruckabfall
- Atembeschwerden, Geräusche beim Atmen (ein hohes Geräusch verursacht durch Behinderungen des Luftflusses in den oberen Atemwegen)
- Hautausschlag und Entzündung der Mundschleimhäute, Juckreiz, juckender Hautausschlag, Nesselsucht
- Nierenprobleme, die in erster Linie durch Blutuntersuchungen festgestellt werden
- Rötung von Oberkörper und Gesicht, Entzündung einer Vene

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Vorübergehender oder bleibender Hörverlust

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen):

- Abnahme der weißen Blutkörperchen, der roten Blutkörperchen und der Blutplättchen (Blutzellen, die für die Blutgerinnung verantwortlich sind)
Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen im Blut
- Verlust des Gleichgewichts, Ohrgeräusche, Schwindel
- Entzündung der Blutgefäße
- Übelkeit (sich schlecht fühlen)
- Entzündung der Nieren und Nierenversagen
- Schmerzen und Muskelkrämpfe in Brust und Rücken

- Fieber, Schüttelfrost

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10000 Behandelten betreffen):

- Plötzlicher Beginn einer schweren allergischen Hautreaktion mit Blasenbildung oder Ablösung der Haut. Dies kann von hohem Fieber und Gelenkschmerzen begleitet sein
- Herzstillstand
- Entzündung des Darms, was Bauchschmerzen und Durchfall verursacht, der mitunter auch Blut enthalten kann

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Erbrechen, Durchfall
- Verwirrung, Schläfrigkeit, Mangel an Energie, Schwellungen, Flüssigkeitsansammlung im Körper, verminderte Urinmengen
- Hautausschlag mit Schwellung oder Schmerzen hinter den Ohren, im Nacken, in der Leistengegend, unter dem Kinn und den Achselhöhlen (geschwollene Lymphknoten), anormale Blut- und Leberwerte
- Hautausschlag mit Blasen und Fieber.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen.

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

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Weiterführende Informationen

Hinweise/medizinische Aufklärung

Antibiotika werden für die Behandlung bakterieller Infektionen eingesetzt und sind gegen virale Infektionen nicht wirksam.

Wenn Ihnen Ihr Arzt Antibiotika verschrieben hat, brauchen Sie diese genau für Ihre derzeitige Krankheit.

Trotz Antibiotikabehandlung können manchmal einige Bakterien überleben und weiterwachsen. Dieses Phänomen nennt man Resistenz: hierdurch können Antibiotika unwirksam werden.

Eine falsche Anwendung von Antibiotika vermehrt Resistenzentwicklungen. Sie können den Bakterien sogar helfen, resistent zu werden, und damit Ihre Heilung verzögern oder die antibiotische Wirkung verringern, wenn Sie folgendes nicht beachten:

- Dosierung
- Zeitplan
- Behandlungsdauer

Um die Wirksamkeit dieses Arzneimittels zu bewahren:

1 - nehmen Sie Antibiotika nur, wenn sie Ihnen verschrieben wurden.

2 - befolgen Sie genau die Einnahmeanweisungen.

3 - verwenden Sie kein Antibiotikum erneut ohne medizinische Verschreibung, selbst wenn Sie eine ähnliche Krankheit behandeln wollen.