

### **ANHANG III**

#### **Änderungen der entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Produktmerkmale und der Packungsbeilage**

*Hinweis:*

Diese Änderungen der entsprechenden Abschnitte der Produktinformation sind das Ergebnis des Bewertungsverfahrens.

Die Produktinformationen können nachträglich von den zuständigen Behörden des Mitgliedstaats in Verbindung mit dem Referenzmitgliedstaat gemäß den in Kapitel 4, Titel III der Richtlinie 2001/83/EG festgelegten Verfahren aktualisiert werden.

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **Kapseln zur oralen Anwendung**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

*[Für alle Vancomycin 125 mg Kapseln]*

<{(Ausgewählt) Vancomycin 125mg Kapsel}>

*[Für alle Vancomycin 250 mg Kapseln]*

<{(Ausgewählt) Vancomycin 250mg Kapsel}>

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

*[Für alle Vancomycin 125 mg Kapseln]*

*[Der folgende Wortlaut ist in diesem Abschnitt wiederzugeben]*

Jede Kapsel enthält 125 mg Vancomycinhydrochlorid, das 125.000 I.E. Vancomycin entspricht.

*[Für alle Vancomycin 250 mg Kapseln]*

*[Der folgende Wortlaut ist in diesem Abschnitt wiederzugeben]*

Jede Kapsel enthält 250 mg Vancomycin-Hydrochlorid, das 250.000 I.E. Vancomycin entspricht.

### **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 zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

#### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

*[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]*

##### Dosierung

*Erwachsene und Jugendliche im Alter ab 12 Jahren*

*[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]*

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.

Die Behandlungsdauer mit Vancomycin muss möglicherweise an den klinischen Verlauf einzelner 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.

Nach oraler Verabreichung bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen sollte die Serumkonzentration von Vancomycin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Besondere Patientengruppen

##### *Nierenfunktionsstörung*

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

##### *Pädiatrische Patienten*

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 sollte eine altersgerechte Formulierung verwendet werden.

#### Art der Anwendung

Nur zur oralen Anwendung.

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 sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

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

*[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]*

#### **Nur zur oralen Anwendung**

Dieses Präparat dient nur zur oralen Anwendung und wird nicht systemisch absorbiert. 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 von Nebenwirkungen, insbesondere wenn eine gleichzeitige Nierenfunktionsstörung vorliegt. Je größer die Nierenfunktionsstörung ist, desto größer ist das Risiko von Nebenwirkungen, welche während oder nach einer parenteralen Verabreichung von Vancomycin auftreten können. Bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der Darmschleimhaut sollte die Serumvancomycin-Konzentration kontrolliert werden.

## **Nephrotoxizität**

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

## **Ototoxizität**

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

## **Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zur Hemmung der Darmmotilität sowie Protonenpumpenhemmern**

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

## **Entwicklung Antibiotika-resistenter Bakterien**

Die 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, sollten geeignete Maßnahmen erfolgen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

*[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]*

### 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-Neck-Syndrom").

### 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).

<b>Systemorganklasse</b>	
<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</b>	
Selten	Vorübergehende Neutropenie, Agranulozytose, Eosinophilie, Thrombozytopenie, Panzytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems:</b>	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:</b>	
Gelegentlich	Vorübergehende oder bleibende Verschlechterung des Hörvermögens
Selten	Schwindel, Tinnitus, Benommenheit
<b>Herzerkrankungen</b>	
Sehr selten	Herzstillstand
<b>Gefäßerkrankungen:</b>	
Häufig	Blutdruckabfall
Selten	Vaskulitis
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:</b>	
Häufig	Dyspnoe, Stridor
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</b>	
Selten	Übelkeit
Sehr selten	Pseudomembranöse Enterokolitis
Unbekannt	Erbrechen, Diarrhö
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</b>	
Häufig	Rötung des Oberkörpers ("Red-Man-Syndrom"), Exanthem und Schleimhautentzündung, Juckreiz, Nesselfieber
Sehr selten	Exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, lineare IgA-Dermatose
Unbekannt	Eosinophilie und systemische Symptome (DRESS-Syndrom), AGEP (Akute generalisierte exanthematische Pustulose)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</b>	
Häufig	Nierenschädigung, manifestiert vor allem durch erhöhte Serumkreatinin- und Serumharnstoff-Konzentrationen
Selten	Interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen

Unbekannt	Akute Tubulusnekrose
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</b>	
Häufig	Venenentzündung, Rötung von Oberkörper und Gesicht
Selten	Arzneimittelfieber, Schüttelfrost, Schmerzen in Brust- und Rückenmuskulatur

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Intravenöses Vancomycin sollte langsam infundiert werden. Während oder kurz nach einer schnellen Infusion von Vancomycin können anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen einschließlich erschwertes Atmen (Keuchen) auftreten. Die Reaktionen klingen nach Absetzen der Infusion im Allgemeinen innerhalb von 20 Minuten bis zu 2 Stunden ab. Nekrose kann nach intramuskulärer Verabreichung auftreten.

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

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

Wenn eine bullöse (blasenbildende) Erkrankung vermutet wird, sollte die Verabreichung des Arzneimittels eingestellt und der Patient von einem Dermatologen untersucht werden.

#### Berichte über vermutete Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Das medizinische Fachpersonal wird aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das [in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

*[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]*

*[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 Vorläufereinheiten der Zellwand hemmt. Das Arzneimittel ist bakterizid für sich teilende

Mikroorganismen. Sie beeinträchtigen darüber hinaus die Permeabilität der Bakterien-Zellmembran und die RNA-Synthese.

### Resistenzmechanismen

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

*Van*-Gene wurden kaum in *Staphylococcus aureus*-Isolaten gefunden, in denen Veränderungen der Zellwandstruktur zu einer „mittelmäßigen“ Empfindlichkeit führen, die sehr häufig heterogen ist. Auch von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) mit verminderter Empfindlichkeit für Vancomycin wurde berichtet. Die reduzierte Empfindlichkeit oder Resistenz von Staphylokokken gegenüber Vancomycin ist noch nicht ausreichend verstanden. Verschiedene genetische Elemente und mehrere Mutationen sind dazu erforderlich.

Es besteht keine Kreuzresistenz zwischen Vancomycin und anderen Antibiotika-Klassen. 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 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 sind folgende:

	<b>Empfindlich</b>	<b>Resistent</b>
<i>Clostridium difficile</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L

<sup>1</sup> Die Grenzwerte basieren auf epidemiologischen Cut-off-Werten (ECOFFs), durch die Wildtyp-Populationen von weniger empfindlichen Populationen 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 gleichzeitiger Niereninsuffizienz führen.

### Elimination

Eine orale Dosis wird fast ausschließlich über die Fäkalien ausgeschieden. Bei mehrfacher Dosierung von 250 mg alle 8 Stunden für 7 Dosen, betragen die Fäkal-Konzentrationen von Vancomycin bei

freiwilligen Probanden in der Mehrzahl der Proben 100 mg/kg. Es wurden keine Blutkonzentrationen nachgewiesen und die Ausscheidung über den Urin hat 0,76% nicht überschritten.

## **Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

*[Für alle Vancomycin 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats]*

<{(Ausgewählt) Vancomycin 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats}>

*[Für alle Vancomycin 1000 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats]*

<{(Ausgewählt) Vancomycin 1000 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats}>

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

*[Für alle Vancomycin 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats ist in diesem Abschnitt der folgende Wortlaut wiederzugeben]*

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Vancomycinhydrochlorid, das 500.000 I.E. Vancomycin entspricht.

*[Für alle Vancomycin 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats ist in diesem Abschnitt der folgende Wortlaut wiederzugeben]*

Jede Durchstechflasche enthält 1000 mg Vancomycinhydrochlorid, das 1.000.000 I.E. Vancomycin entspricht.

(...)

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

*[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]*

*[Für Vancomycin-Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats zur parenteralen Verabreichung sollten die Indikationen wie folgt sein:]*

#### Intravenöse Anwendung

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

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

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

- 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 parenterale Formulierungen, die zur intraperitonealen Verwendung zugelassen sind, sollte die Indikation wie folgt sein:]*

#### Intraperitoneale Verabreichung

Vancomycin ist in allen Altersgruppen für die Behandlung der Peritonealdialyse-assoziierten Peritonitis indiziert (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und 5.1).

*[Für parenterale Formulierungen, die zur oralen Anwendung zugelassen sind, sollte die Indikation wie folgt sein:]*

#### Orale Verabreichung

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 für alle Vancomycin enthaltenden Produkte eingeführt werden]*

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

## **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

*[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]*

### Dosierung

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

#### *Intravenöse Anwendung*

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

#### Patienten im Alter ab 12 Jahre

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

Bei schwer erkrankten Patienten kann eine Dosis von 25-30 mg/kg Körpergewicht verwendet werden, um das schnelle Erreichen des Ziel-Talspiegels der Vancomycin-Serumkonzentration zu erleichtern.

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

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

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

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

<b>PMA (Wochen)</b>	<b>Dosis (mg/kg)</b>	<b>Intervall der Verabreichung (h)</b>
<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 der Wortlaut wie folgt:]*

Perioperative Prophylaxe der bakteriellen Endokarditis in allen Altersgruppen

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

*Dauer der Behandlung*

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

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

Akute bakterielle Meningitis ( <i>Für parenterale Formulierungen, die für akute bakterielle Meningitis zugelassen sind</i> )	10 bis 21 Tage
--	----------------

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

\*\* Bei prothetischen Gelenkinfektionen sollten längere Verläufe einer oralen Suppressionstherapie mit geeigneten Antibiotika in Betracht gezogen werden.

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

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

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

Es empfiehlt sich, die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln zu beachten, die die Vancomycin-Clearance reduzieren und/oder ihre unerwünschten Nebenwirkungen verstärken können (siehe Abschnitt 4.4).

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

#### *Erwachsene*

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

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

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

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

Bei kritisch kranken Patienten mit Niereninsuffizienz sollte die anfängliche Aufsättigungsdosis (25 bis 30 mg/kg) nicht reduziert werden.

*Pädiatrische Patienten*

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

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

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

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

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

<b>GFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>IV Dosis</b>	<b>Häufigkeit</b>
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.

*[Für parenterale Formulierungen, die zur intraperitonealen Verabreichung zugelassen sind, ist der Wortlaut wie folgt:]*

## **Intraperitoneale Verabreichung**

Peritonealdialyse-assoziierten Peritonitis Erwachsene

Intermittierende Therapie: die empfohlene Dosis beträgt 15-30 mg/kg bei Langverweilzeit, alle 5-7 Tage.

Kontinuierliche Infusion: Ladedosis von 30 mg/kg, gefolgt von einer Instandhaltungsdosis von 1,5 mg/kg/Beutel bei jedem Austausch.

### Pädiatrische Patienten

Intermittierende Therapie: Anfangsdosis von 30 mg/kg im Langzeitverhalten, gefolgt von 15 mg/kg alle 3-5 Tage während der Langverweilzeit (die zweite Dosis sollte auf dem 2-4 Tage nach der Anfangsdosis erhaltenen Blutspiegelbasieren, siehe Abschnitt 4.4).

Kontinuierliche Infusion: Ladedosis von 1000 mg/l pro Dialysat, gefolgt von 25 mg/l (nach 3-6 Stunden Beladungsdosis) in allen Austauschen.

Zusätzliche Dosen können für Patienten mit automatischer Peritonealdialyse (APD) benötigt werden, da ein schneller Austausch im APD-Verfahren dazu führen kann, dass die Zeit nicht ausreicht, um therapeutische Werte zu erreichen, wenn Vancomycin intraperitoneal intermittierend gegeben wird.

*[Für parenterale Formulierungen, die zur oralen Anwendung zugelassen sind, sollte in diesem Abschnitt folgendes erwähnt werden]*

## **Orale Verabreichung**

*Patienten im Alter ab 12 Jahre*

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. 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.

[Der folgende Wortlaut sollte in Abschnitt 4.2 für alle Vancomycin-Pulver für Konzentrate eingeführt werden]

Kontrolle der Vancomycin-Serumkonzentrationen

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

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

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

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

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

#### Art der Anwendung

##### Intravenöse Anwendung

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

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

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

Informationen zur Zubereitung der Lösung finden Sie in Abschnitt 6.6.

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

*[Für parenterale Formulierungen, die zur intraperitonealen Verabreichung zugelassen sind, ist der Wortlaut wie folgt:]*

##### Intraperitoneale Verabreichung

Intraperitoneale Antibiotika sollten dem Dialysat unter aseptischen Bedingungen zugesetzt werden.

*[Für parenterale Formulierungen, die zur oralen Verabreichung zugelassen sind, sollte in diesem Abschnitt folgendes erwähnt werden]*

##### Orale Verabreichung

*[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 (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

*[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]*

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

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

#### Antibakterielles Wirkungsspektrum

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

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

#### Ototoxizität

Ototoxizität, die vorübergehend oder dauerhaft sein kann (siehe Abschnitt 4.8), wurde bei Patienten mit vorheriger Taubheit berichtet, die übermäßige intravenöse Dosen erhalten haben oder die eine gleichzeitige Behandlung mit einem anderen ototoxischen Wirkstoff wie beispielsweise einem Aminoglykosid erhalten haben. Vancomycin sollte auch bei Patienten mit vorherigem Hörverlust vermieden werden. Der Taubheit kann ein Tinnitus vorausgehen. Die Erfahrung mit anderen Antibiotika deutet darauf hin, dass die Taubheit trotz Beendigung der Behandlung progressiv sein kann. Um das Risiko einer Ototoxizität zu reduzieren, sollte der Blutspiegel regelmäßig kontrolliert werden und es wird auch eine regelmäßige Prüfung der Hörfunktion empfohlen.

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

#### Infusionsbedingte Reaktionen

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

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

#### Schwere 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) vorhanden sind, sollte 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 Veränderung des Infusionsgabeorts in der Regel minimiert werden.

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

*[Für parenterale Formulierungen, die zur intraperitonealen Verabreichung zugelassen sind, ist der Wortlaut wie folgt:]*

Die Gabe von Vancomycin durch intraperitoneale Injektion während der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse wurde mit einem Syndrom der chemischen Peritonitis in Zusammenhang gebracht.

#### 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).

### Pädiatrische Patienten

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

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

*[Für parenterale Formulierungen, die zur intraperitonealen Verabreichung zugelassen sind, ist der Wortlaut wie folgt:]*

Für die intraperitoneale Behandlung der mit einer Peritonealdialyse verbundenen Bauchfellentzündung (PDP) bei Kindern mit Nierenrestfunktion sollte eine intermittierende Therapie nur indiziert sein, wenn der Serumvancomycinspiegel zeitnah kontrolliert werden kann.

### Anwendung bei älteren Patienten

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

### Wechselwirkungen mit Anästhetika

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

### Pseudomembranöse Enterokolitis

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

### Mikrobielle Superinfektion

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

*[Für parenterale Formulierungen, die zur oralen Anwendung zugelassen sind, ist der Wortlaut wie folgt zu verwenden:]*

### Orale Verabreichung

Die intravenöse Verabreichung von Vancomycin ist für die Behandlung von *Clostridium difficile* Infektionen nicht wirksam. Vancomycin sollte 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 Ätiologien sollten 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 von Nebenwirkungen, insbesondere wenn eine gleichzeitige Nierenfunktionsstörung vorliegt. Je stärker die Nierenfunktionsstörung ist, desto größer ist das Risiko der Entwicklung von Nebenwirkungen, welche während oder nach einer parenteralen Verabreichung von Vancomycin auftreten können.. Bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der Darmschleimhaut sollten die Serumvancomycin-Konzentrationen kontrolliert werden.

#### **Nephrotoxizität**

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

#### **Ototoxizität**

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

#### **Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zur Hemmung der Darmmotilität sowie Protonenpumpenhemmern**

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

#### **Entwicklung Antibiotika-resistenter Bakterien**

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

#### **4.8. Unerwünschte Nebenwirkungen**

*[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:]*

##### 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").

*[Für parenterale Formulierungen, die zur oralen Anwendung zugelassen sind, ist der Wortlaut wie folgt zu verwenden:]*

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.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<b>Systemorganklasse</b>	
<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<b>Blut-und lymphatisches System:</b>	
Selten	Vorübergehende Neutropenie, Agranulozytose, Eosinophilie, Thrombozytopenie, Panzytopenie.
<b>Erkrankungen des Immunsystems:</b>	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:</b>	
Gelegentlich	Vorübergehende oder bleibende Verschlechterung des Hörvermögens
Selten	Schwindel, Tinnitus, Benommenheit
<b>Herzerkrankungen</b>	
Sehr selten	Herzstillstand
<b>Gefäßerkrankungen:</b>	
Häufig	Blutdruckabfall
Selten	Vaskulitis
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig	Dyspnoe, Stridor
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</b>	
Selten	Übelkeit
Sehr selten	Pseudomembranöse Enterokolitis
Unbekannt	Erbrechen, Diarrhö
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig	Rötung des Oberkörpers ("Red-Man-Syndrom"), Exanthem und

	Schleimhautentzündung, Juckreiz, Nesselfieber
Sehr selten	Exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, lineare IgA-Dermatose
Unbekannt	Eosinophilie und systemische Symptome (DRESS-Syndrom), AGEP (Akute generalisierte exanthematische Pustulose)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</b>	
Häufig	Nierenschädigung, manifestiert vor allem durch erhöhte Serumkreatinin- und Serumharnstoff-Konzentrationen
Selten	Interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen.
Unbekannt	Akute Tubulusnekrose
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</b>	
Häufig	Venenentzündung, Rötung von Oberkörper und Gesicht
Selten	Arzneimittelfieber, Schüttelfrost, Schmerzen in Brust- und Rückenmuskulatur

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

Wenn eine blasenbildende Erkrankung vermutet wird, sollte die Verabreichung des Arzneimittels eingestellt und der Patient von einem Dermatologen untersucht werden

#### 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.

#### Berichte über vermutete Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Das medizinische Fachpersonal wird aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das [in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 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 Vorläufereinheiten der Zellwand hemmt. Das Arzneimittel ist bakterizid für sich teilende Mikroorganismen. Sie beeinträchtigen darüber hinaus die Permeabilität der Bakterien-Zellmembran und die RNA-Synthese.

### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Beziehung

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

### Resistenzmechanismen

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

*Van*-Gene wurden kaum in *Staphylococcus aureus*-Isolaten gefunden, in denen Veränderungen der Zellwandstruktur zu einer „mittelmäßigen“ Empfindlichkeit führen, die sehr häufig heterogen ist. Auch von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* Stämmen (MRSA) mit verminderter Empfindlichkeit für Vancomycin wurde berichtet. Die reduzierte Empfindlichkeit oder Resistenz von Staphylokokken gegenüber Vancomycin ist noch nicht ausreichend verstanden. Verschiedene genetische Elemente und mehrere Mutationen sind dazu erforderlich.

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

### Synergismus

Die Kombination von Vancomycin mit einem Aminoglykosid-Antibiotikum hat eine synergistische Wirkung gegen viele Stämme von *Staphylococcus aureus*, Nicht-Enterokokken der Gruppe von D-Streptokokken, Enterokokken und Streptokokken der *Viridans*-Gruppe. Die Kombination von Vancomycin mit einem Cephalosporin hat eine synergistische Wirkung gegen einige Oxacillin-resistente *Staphylococcus epidermidis*- Stämme, und die Kombination von Vancomycin mit Rifampicin hat eine synergistische Wirkung gegen *Staphylococcus epidermidis* und eine partielle synergistische Wirkung

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

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

Empfindlichkeitsuntersuchung und Grenzwerte

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

Die Prävalenz der erreichten Resistenz gegenüber einzelnen Spezies kann geografisch und zeitlich variieren. Örtliche Informationen zu Resistenzen sind daher wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Erforderlichenfalls ist Expertenrat einzuholen, wenn die örtliche Prävalenz der Resistenz die Nützlichkeit des Wirkstoffs zumindest bei einigen Arten von Infektionen infrage stellt. Diese Information liefert nur annähernde Hinweise darauf, ob Mikroorganismen für Vancomycin empfindlich sind.

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

	<u>Empfindlich</u>	<u>Resistent</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<u>Koagulase-negative Staphylokokken</u>	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Streptococcus spp.</i> (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

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

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> Koagulase-negative Staphylokokken <i>Streptococcus spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i>
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b> <i>Clostridium spp.</i> except <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<b>Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b> <i>Enterococcus faecium</i>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b> 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 örtlich variieren. Für Informationen zur lokalen Resistenzsituation sollte 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.

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.

*[Für parenterale Formulierungen, die zur intraperitonealen Verabreichung zugelassen sind, ist der Wortlaut wie folgt:]*

Wenn Vancomycin während der Peritonealdialyse intraperitoneal verabreicht wird, erreichen etwa 30-65% während der ersten 6 Stunden den systemischen Zyklus. Nach intraperitonealer Verabreichung von 30 mg/kg werden Serumspiegel von ca. 10 mg/l erreicht.

*[Für parenterale Formulierungen, die zur oralen Anwendung zugelassen sind, 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 einer gleichzeitigen Niereninsuffizienz zu einer Akkumulation von Vancomycin führen.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 60 l/1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Bei Serumkonzentrationen von Vancomycin von 10 mg/l bis 100 mg/l beträgt die Bindung des Arzneimittels an Plasmaproteine etwa 30-55% (mittels Ultrafiltration gemessen).

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

### Biotransformation

Es besteht eine sehr geringe Verstoffwechslung des Arzneimittels. Nach der parenteralen Verabreichung wird es fast vollständig als mikrobiologisch aktive Substanz (ca. 75-90% innerhalb von 24 Stunden) durch glomeruläre Filtration über die Nieren ausgeschieden.

#### Eliminierung

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

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

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

*[Für parenterale Formulierungen, die zur oralen Anwendung zugelassen sind, 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 mit Dosen von 2 g/Tag).

#### Linearität/Nichtlinearität

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

#### Charakteristika bei spezifischen Patientengruppen

##### *Nierenfunktionsstörung*

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

##### *Leberfunktionsstörung*

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

##### *Schwangere:*

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

##### *Übergewichtige Patienten*

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

#### Pädiatrische Patienten

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

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

**Packungsbeilage: Information für den Anwender**

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

**PACKUNGSBEILAGE**

[Für alle Vancomycin 125 mg Kapseln]

<{ (Ausgewählt) Vancomycin 125mg Kapsel} >

[Für alle Vancomycin 250 mg Kapseln]

<{ (Ausgewählt) Vancomycin 250mg Kapsel} >

[ist national auszufüllen]

## 1. Was ist Vancomycin und wofür wird es angewendet?

Vancomycin ist ein Antibiotikum, das zu einer Gruppe von Antibiotika gehört, die "Glykopeptide" genannt werden. Vancomycin wird zur Beseitigung bestimmter Bakterien verwendet, die Infektionen verursachen.

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

## 2. Was müssen Sie vor der Anwendung von [Produktname] beachten

**Vancomycin darf nicht angewendet werden,**

wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Vancomycin oder einen der Bestandteile von Vancomycin sind (aufgelistet in Abschnitt 6).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Vancomycin sollte 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).

Vancomycin Kapseln sind nicht geeignet für Kinder unter 12 Jahren oder für Jugendliche, die nicht in der Lage sind, sie zu schlucken. Andere Formen dieses Arzneimittels können für Kinder besser geeignet sein. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## 3. Wie ist [Produktname] anzuwenden

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes oder Apothekers ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz 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. Die maximale Tagesdosis sollte 2 g nicht überschreiten.

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

## **Art der Anwendung**

Nur zur oralen Anwendung.

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. Mögliche Nebenwirkungen**

*[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 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 unerwünschte 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 (können bei 1 von 10 Patienten auftreten)**

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

### **Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei bis 1 von 100 Patienten auftreten):**

- Vorübergehende oder bleibende Verschlechterung des Hörvermögens

### **Seltene Nebenwirkungen (können bei 1 von 1000 Patienten auftreten):**

- Abnahme der weißen Blutkörperchen, der roten Blutkörperchen und der Blutplättchen (Blutzellen, die für die Blutgerinnung verantwortlich sind)  
Anstieg der weißen 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 (können bei 1 von 10.000 Patienten auftreten):**

- 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, vermindertes Urinieren
- Hautausschlag mit Schwellung oder Schmerzen hinter den Ohren, im Nacken, in der Leistengegend, unter dem Kinn und den Achselhöhlen (geschwollene Lymphknoten), anormale Blut- und Leberfunktionstests
- 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 in Anlage V angeführte nationale Meldesystem berichten. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen zur Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**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 deren Krankheit sein kann.

5 - geben Sie nach beendeter Behandlung das nicht verwendete Medikament Ihrem Apotheker zurück, um eine sachgerechte Entsorgung zu gewährleisten.

*[Für alle Vancomycin 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats]*

<{(Ausgewählt) Vancomycin 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats}>

*[Für alle Vancomycin 1000 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats]*

<{(Ausgewählt) Vancomycin 1000 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats}>

*[ist national auszufüllen]*

## **1. Was ist Vancomycin und wofür wird es angewendet?**

Vancomycin ist ein Antibiotikum, das zu einer Gruppe von Antibiotika gehört, die "Glykopeptide" genannt werden. Vancomycin wird zur Beseitigung bestimmter Bakterien verwendet, die Infektionen verursachen.

Vancomycin Pulver wird zu einer <Infusionslösung><oder><oralen Lösung> aufbereitet.

*[für Vancomycinpulver zur Herstellung eines Infusionskonzentrats, das zur intravenösen Anwendung zugelassen ist]*

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 parenterale Formulierungen, die für die intraperitoneale Verwendung zugelassen sind:]*

- Bei Patienten, die eine Peritonealdialyse erhalten, wird Vancomycin bei Erwachsenen und Kindern zur Behandlung von Infektionen im Zusammenhang mit der Peritonealdialyse eingesetzt.

*[für Vancomycinpulver zur Herstellung eines Infusionskonzentrats, das zur oralen Anwendung zugelassen ist]*

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

## 2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Vancomycin beachten?

### Vancomycin darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Vancomycin oder einen der Bestandteile von Vancomycin sind (aufgelistet in Abschnitt 6).

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Vor der Behandlung mit Vancomycin müssen Sie Ihren Arzt oder Krankenhaus-Apotheker oder Krankenschwester informieren:

- wenn Sie eine vorherige allergische Reaktion auf das Antibiotikum Teicoplanin hatten, weil dies bedeuten könnte, dass Sie auch gegen Vancomycin allergisch sind.
- wenn Sie an einer Hörschädigung leiden, besonders wenn Sie älter sind (Sie könnten Hörtests während der Behandlung benötigen).
- wenn Sie Nierenprobleme haben (Ihre Blutwerte und Nieren werden während der Behandlung überprüft).
- wenn Sie Vancomycin für die Behandlung von Diarrhöe in Verbindung mit einer *Clostridium difficile*-Infektion infundiert, statt oral verabreicht bekommen.

Vor der Behandlung mit Vancomycin müssen Sie Ihren Arzt oder Krankenhaus-Apotheker oder Krankenschwester informieren:

- wenn Sie Vancomycin lange Zeit erhalten (Sie könnten während der Behandlung Untersuchungen Ihrer Blutwerte, ihrer Leber und Nieren benötigen).
- wenn Sie während der Behandlung eine Hautreaktion entwickeln.
- wenn 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 könne. Diese Altersgruppe könnte Blutuntersuchungen zur Kontrolle des Vancomycinspiegel im Blut benötigen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Vancomycin und Anästhetika 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 (NSAIDs, 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.

## 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 übliche Infusionsdosis beträgt 15 bis 20 mg für jedes 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 für jedes kg Körpergewicht zu geben. Die maximale Tagesdosis sollte 2 g nicht überschreiten.

### **Anwendung bei Kindern**

#### *Kinder im Alter von einem Monat bis 12 Jahre*

Die Dosierung wird nach Ihrem Körpergewicht berechnet. Die übliche Infusionsdosis beträgt 10 bis 15 mg für jedes 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 und Patienten mit einer Nierenstörung einschließlich Dialyse-Patienten können eine andere Dosis benötigen.

*[Für parenterale Formulierungen, die für die intraperitoneale Verwendung zugelassen sind:]*

## **Intraperitoneale Verabreichung**

### **Erwachsene und Kinder**

Bei der Behandlung von Infektionen im Zusammenhang mit Peritonealdialyse, wird Ihr Arzt entscheiden, wieviel Vancomycin Sie genau benötigen.

*[Für parenterale Formulierungen, die zur oralen Anwendung zugelassen sind:]*

## **Orale Verabreichung**

### **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. Die maximale Tagesdosis sollte 2 g nicht überschreiten.

Wenn Sie vorher bereits eine Infektion der Schleimhaut des Dün- und des Dickdarms hatten, können Sie eine unterschiedliche Dosis und unterschiedliche Dauer der Therapie benötigen.

### **Anwendung bei Kindern**

*Neugeborene, Säuglinge und Kinder unter 12 Jahren*

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg pro kg Körpergewicht. Es wird gewöhnlich alle 6 Stunden verabreicht. Die maximale Tagesdosis sollte 2 g nicht überschreiten.

### **Art der Anwendung**

Intravenöse Infusion bedeutet, dass das Arzneimittel aus einer Infusionsflasche oder einem Beutel durch einen Schlauch in eines Ihrer Blutgefäße und Ihren Körper fließt. Ihr Arzt/ Ihre Ärztin oder Krankenschwester/-pfleger wird Vancomycin immer in Ihr Blut und nicht in den Muskel geben.

Vancomycin wird für mindestens 60 Minuten in die Vene infundiert.

*[Für parenterale Formulierungen, die für die intraperitoneale Verwendung zugelassen sind:]*

Bei der Behandlung von Infektionen im Zusammenhang mit Peritonealdialyse wird Vancomycin der Dialysatlösung im Langzeitaustausch zugesetzt.

*[Für parenterale Formulierungen, die zur oralen Anwendung zugelassen sind:]*

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 zur oralen Anwendung verabreicht werden (Sie nehmen die Medizin durch den Mund ein).

*Dauer der Behandlung*

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

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 nach Anzeichen von möglichen Nebenwirkungen zu suchen.

## **4. Mögliche Nebenwirkungen**

*[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 parenterale Formulierungen, die zur oralen Anwendung zugelassen sind:]

Die Resorption 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 (können bei 1 von 10 Patienten auftreten)**

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

**Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei bis 1 von 100 Patienten auftreten):**

- Vorübergehende oder bleibende Verschlechterung des Hörvermögens

**Seltene Nebenwirkungen (können bei 1 von 1000 Patienten auftreten):**

- Abnahme der weißen Blutkörperchen, der roten Blutkörperchen und der Blutplättchen (Blutzellen, die für die Blutgerinnung verantwortlich sind)  
Anstieg der weißen 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 (können bei 1 von 10.000 Patienten auftreten):**

- 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):**

- Krank sein (Erbrechen), Durchfall
- Verwirrung, Schläfrigkeit, Mangel an Energie, Schwellungen, Flüssigkeitsansammlung im Körper, vermindertes Urinieren
- Hautausschlag mit Schwellung oder Schmerzen hinter den Ohren, im Nacken, in der Leistengegend, unter dem Kinn und den Achselhöhlen (geschwollene Lymphknoten), anormale Blut- und Leberfunktionstests

- 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 in Anlage V angeführte nationale Meldesystem berichten. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen zur Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **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.