

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vancomycin Dr. Eberth 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Vancomycin Dr. Eberth 1000 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Vancomycinhydrochlorid, das 500 000 I.E. Vancomycin entspricht.

Jede Durchstechflasche enthält 1000 mg Vancomycinhydrochlorid, das 1000 000 I.E. Vancomycin entspricht.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Die Durchstechflasche enthält ein weißes oder cremefarbenes bis leicht pinkfarbenes oder leicht bräunliches Lyophilisat (fest oder pulverförmig).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Intravenöse Anwendung

Vancomycin 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
- 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.

Orale Verabreichung

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Intravenöse Anwendung

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

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die empfohlene Dosis beträgt 15 – 20 mg/kg Körpergewicht alle 8 – 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 rasch die Ziel-Talspiegel der Vancomycin-Serumkonzentration zu erreichen.

Kinder von 28 Tagen bis 11 Jahren:

Die empfohlene Dosis beträgt 10 – 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)].

Perioperative Prophylaxe der bakteriellen Endokarditis in allen Altersgruppen

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

Dauer der Behandlung

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

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

* Ist so lange fortzusetzen, bis eine weitere Wundausschneidung nicht mehr notwendig ist, der Zustand des Patienten sich klinisch verbessert hat und der Patient für 48 – 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: $[\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter in Jahren})] / 72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}$

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

Die übliche Anfangsdosis für erwachsene Patienten beträgt 15 – 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 – 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:

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

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

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

* Der entsprechende Zeitpunkt und die Menge der nachfolgenden Dosen hängen weitgehend von der RRT-Modalität ab und 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.

Orale Anwendung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

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

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

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

Neugeborene, Säuglinge und Kinder bis 11 Jahren

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

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

Kontrolle der Vancomycin-Serumkonzentrationen

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

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

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

Der therapeutische Vancomycin-Talspiegel (Minimum) soll in der Regel 10 – 20 mg/l betragen, abhängig von dem Infektionsort und der Empfindlichkeit des Erregers. Talspiegelwerte von 15 – 20 mg/l werden in der Regel von klinischen Laboratorien

empfohlen, um als empfindlich klassifizierte Pathogene mit einer 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 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 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 Nebenwirkungen mit diesen höheren Konzentrationen ansteigen kann.

Für Hinweise zur Zubereitung der Infusionslösung und zur Handhabung der Flip-off-Kappen siehe Abschnitt 6.6.

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

Zum Einnehmen

Zum Einnehmen nach Auflösen.

Der Inhalt einer Durchstechflasche wird vor der Einnahme in Wasser gelöst und in mehreren Teilmengen getrunken oder über eine Magensonde zugeführt.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung und zur Handhabung der Flip-off-Kappen, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). 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 Monotherapie 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 - 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 arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

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

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

Reaktionen am Verabreichungsort

Schmerzen und Thrombophlebitis können bei vielen Patienten auftreten, die Vancomycin intravenös erhalten, und können gelegentlich schwerwiegend sein. Die Häufigkeit und Schwere der Thrombophlebitis kann durch die langsame Verabreichung des Arzneimittels in Form einer verdünnten Lösung (siehe Abschnitt 4.2) und durch 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 Abschnitte 4.2 und 4.5).

Augenerkrankungen

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

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

Kinder und Jugendliche

Die aktuellen intravenösen Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten können bei einer erheblichen Anzahl von Kindern, insbesondere bei Kindern unter 12 Jahren zu einem subtherapeutischen Vancomycinspiegel führen. Die Sicherheit 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 lebensbedrohlich 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.

Orale Anwendung

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

Eine Untersuchung auf *Clostridioides difficile*-Kolonisation oder Toxine wird bei Kindern, die jünger als 1 Jahr sind, aufgrund einer hohen asymptomatischen Kolonisation nicht empfohlen, es sei denn, dass bei Säuglingen mit Risikofaktoren für Stauungen wie die

Hirschsprung-Krankheit, operierte Analtresie oder andere schwere Motilitätsstörungen, ein starker Durchfall vorliegt. Alternative Ursachen sollen immer gesucht und eine *Clostridioides difficile*-Enterokolitis nachgewiesen sein.

Potential für systemische Resorption

Die Resorption kann bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der Darmschleimhaut oder *Clostridioides difficile*-induzierter pseudomembranöser Kolitis verstärkt sein. Bei diesen Patienten besteht das Risiko 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 sind die Serumvancomycin-Konzentrationen zu kontrollieren.

Nephrotoxizität

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

Ototoxizität

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

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

Andere potentiell nieren- oder gehörschädigende Arzneimittel

Eine gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Gabe von Vancomycin Dr. Eberth und anderen potentiell hör- oder nierenschädigenden Arzneimitteln kann eine Hör- oder Nierenschädigung verstärken.

Zu den nierenschädigenden Arzneimitteln gehören Jod-haltige Kontrastmittel, Aminoglykoside, Organoplatine, Methotrexat in hohen Dosen und einige antiviral wirkenden Arzneimittel wie z.B. Pentamidin, Foscarnet, Aciclovir, Ganciclovir, Famciclovir, Valaciclovir, Valganciclovir, Ciclosporin oder Tacrolimus. Auch NSAR (z. B. Ibuprofen für die Schließung des persistierenden Ductus arteriosus) oder Amphotericin B weisen ein erhöhtes Nephrotoxizitätsrisiko auf (siehe Abschnitt 4.4). Zu den gehörschädigenden Arzneimitteln gehören Aminoglykoside, Organoplatine und einige Diuretika. Insbesondere bei der gleichzeitigen Gabe mit Aminoglykosiden, ist eine sorgfältige Überwachung notwendig. In diesen Fällen ist die Maximaldosis von Vancomycin Dr. Eberth auf 500 mg alle 8 Stunden beschränkt.

Andere potentiell neuro- oder nierenschädigende Arzneimittel

Die gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Verabreichung von Vancomycin mit anderen potentiell neurotoxischen und / oder nephrotoxischen Wirkstoffen, insbesondere Gentamycin, Amphotericin B, Streptomycin, Neomycin, Kanamycin, Amikacin, Tobramycin, Viomycin, Bacitracin, Polymyxin B, Piperacillin / Tazobactam, Colistin und Cisplatin, kann die

Nephrotoxizität und / oder Ototoxizität von Vancomycin potenzieren und erfordert folglich eine sorgfältige Überwachung des Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Anästhetika

Es wurde berichtet, dass die Häufigkeit möglicher Nebenwirkungen (wie Hypotonie, Hautrötungen, Erythema, Urtikaria, verminderte Herzaktivität und Pruritus) ansteigt, wenn Vancomycin gleichzeitig mit Anästhetika gegeben wird. Um infusionsbedingte Nebenwirkung zu vermeiden, sollte Vancomycin Dr. Eberth mindestens 60 Minuten vor Einleitung der Anästhesie verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Muskelrelaxantien

Wenn Vancomycin Dr. Eberth während oder sofort nach einer Operation verabreicht wird, können die Wirkungen gleichzeitig verabreichter Muskelrelaxantien (z.B. Succinylcholin), wie z.B. eine neuromuskuläre Blockade, verstärkt oder verlängert auftreten.

Orale Antikoagulantien

Gleichzeitige Gabe von Vancomycin Dr. Eberth und Warfarin kann dessen blutverdünnende Wirkung erhöhen. Bei Patienten, welche Antibiotika einschließlich Glykopeptide erhalten haben, wurde schon mehrfach über einen Wirkungsanstieg der oralen Antikoagulantien berichtet. Das Risiko kann je nach zugrundeliegender Infektion, Alter und allgemeinem Gesundheitszustand des Patienten unterschiedlich ausfallen, so dass der Einfluss der Glykopeptide auf die Erhöhung des INR (international normalised ratio =) schwierig zu bewerten ist. Es wird daher empfohlen, dass der INR während und kurz nach der gleichzeitigen Gabe von Vancomycin Dr. Eberth und oralen Antikoagulantien regelmäßig überwacht wird.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zur Hemmung der Darmmotilität sowie Protonenpumpenhemmern

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

Andere Arzneimittel, die Neutropenie oder Agranulozytose verursachen können

Die Leukozytenzahl soll in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Bei Patienten mit einer entzündlichen Darminfektion können klinisch signifikante Serumkonzentrationen an Vancomycin sogar nach oraler Anwendung von Vancomycin Dr. Eberth auftreten, insbesondere wenn gleichzeitig eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion vorliegt. Wechselwirkungen wie nach einer intravenösen Infusion sind dann möglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es sind keine adäquaten Daten zum Gebrauch von Vancomycin während der Schwangerschaft verfügbar. Toxikologische Reproduktionsstudien bei Tieren zeigen keine Wirkung auf die Trächtigkeitsdauer oder die Entwicklung des Embryos und des Fötus (siehe Abschnitt 5.3). Allerdings passiert Vancomycin die Plazenta, und ein potentielles Risiko embryonaler und

neonataler Ototoxizität und Nephrotoxizität kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte Vancomycin Dr. Eberth in der Schwangerschaft nur falls unbedingt erforderlich und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden.

Stillzeit

Vancomycin geht in die Muttermilch über. Vorsicht ist geboten, wenn Vancomycin bei stillenden Frauen angewendet wird, da potentielle Nebenwirkungen (Störungen der Darmflora mit Diarrhö, Besiedlung mit Sprosspilzen und möglicherweise Sensibilisierungsreaktionen) beim Säugling auftreten können.

Unter Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels für die stillende Mutter muss entschieden werden, ob das Stillen abgebrochen werden soll oder ob die Vancomycin-Therapie abgebrochen werden soll bzw. von der Vancomycin-Therapie abgesehen werden soll wobei sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Es sind keine Daten verfügbar.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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").

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.

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

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).

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, lineare IgA-Dermatose*, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Nicht bekannt	Eosinophilie und systemische Symptome (DRESS-Syndrom), AGEP (Akute generalisierte exanthematische Pustulose)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:	
Häufig	Nierenschädigung, manifestiert vor allem durch erhöhte Serumkreatinin- und Serumharnstoff-Konzentrationen
Selten	Interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen
Nicht bekannt	Akute Tubulusnekrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	
Häufig	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.

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

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierungsreaktionen umfassen Ototoxizität, Roter-Mann Syndrom und Niereninsuffizienz mit erhöhten Serum-Kreatinin- oder Serum-Harnstoff-Konzentrationen.

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung:

- Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.
- Symptomatische Behandlung unter Aufrechterhaltung der Nierenfunktion ist erforderlich.

- Vancomycin lässt sich mittels Hämodialyse oder Peritoneladialyse nur in geringen Mengen aus dem Blut entfernen. Zur Reduktion der Vancomycin-Serumkonzentration wurde eine Hämofiltration oder eine Hämo-perfusion mit Hilfe von Polysulfon-Harzen angewendet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotikum zur systemischen Anwendung: ATC-Code: J01XA01

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 Tal Spiegel-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 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 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.

Grenzwerte

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

Die Testung von Vancomycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 14.0)

Erreger	S	R
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹⁾	≤2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulase-negative Staphylokokken ¹⁾	≤4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp. (außer <i>E. casseliflavus</i> und <i>E. gallinarum</i> ²⁾)	≤4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ¹⁾	≤2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾	≤2 mg/l	> 2 mg/l
Streptokokken der „Viridans-Gruppe“ ¹⁾	≤2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Clostridioides difficile</i> ³⁾	≤2 mg/l	> 2 mg/l

¹⁾ Nicht-empfindliche Isolate sind selten oder noch nicht berichtet worden. Die Tests zur Identifizierung und Empfindlichkeitsbestimmung müssen für jedes solcher Isolate wiederholt werden und das Isolat muss an ein Referenz-Labor geschickt werden.

²⁾ Beide Spezies sind von Natur aus resistent gegen Vancomycin.

- 3) Der Grenzwert basiert auf dem epidemiologischen Cut-Off-Wert (ECOFF), der wildtypische Isolate von solchen mit verminderter Empfindlichkeit unterscheidet. Der Grenzwert findet Anwendung, wenn eine *C. difficile* Infektion mit oral applizierbarem Vancomycin behandelt werden soll. Es stehen keine klinischen Daten zur Verfügung, die belegen, dass zwischen der Höhe der MHK und dem klinischen Ergebnis ein Zusammenhang besteht.

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 gegenüber Vancomycin empfindlich sind.

Die folgenden Angaben entsprechen den Texten nach dem Artikel 31-Verfahren mit Stand vom 17.11.2017.

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>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 <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> Heterofermentative <i>Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp.
Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Clostridium innocuum</i>
Die Prävalenz von erworbenen Resistenzen gegenüber Vancomycin kann örtlich variieren. Für Informationen zur lokalen Resistenzsituation sollte ein lokales mikrobiologisches Labor kontaktiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Vancomycin wird intravenös zur Behandlung von systemischen Infektionen verabreicht.

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.

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 – 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 Hämo-perfusion und Hämo-filtration.

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 und 1,05 l/kg und die Clearance variiert zwischen 0,33 und 1,87 ml/kg/min.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten welche auf konventionellen Studien zur pharmakologischen Sicherheit und Toxizität nach wiederholter Gabe basieren, zeigen keine spezielle Gefahr für den Menschen.

Zur mutagenen Wirkung liegen nur begrenzte Daten vor, welche jedoch keine Anzeichen einer Gefahr erkennen lassen. Langzeitstudien an Tieren, zur Karzinogenität sind nicht verfügbar.

In Studien zur Teratogenität, in denen Ratten und Kaninchen Dosen verabreicht wurden, welche in etwa den menschlichen Dosierungen bezogen auf die Körperoberfläche (mg/m²) entsprachen, wurden weder direkte noch indirekte teratogene Effekte beobachtet.

Tierstudien zur Anwendung während der perinatalen/postnatalen Periode und zu Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit sind nicht verfügbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Vancomycin-haltige Lösungen besitzen einen niedrigen pH-Wert, was zu chemischer oder physikalischer Instabilität führen kann, wenn es mit anderen Substanzen gemischt wird. Daher sollte jede parenterale Lösung vor der Verabreichung visuell auf Niederschläge oder Verfärbungen untersucht werden. Um Ausfällungen zu vermeiden, sollten Spritzen und intravenöse Katheter zwischen der Gabe von Vancomycin Dr. Eberth und anderen Arzneimitteln mit physiologischer Kochsalzlösung durchgespült werden.

Das Arzneimittel darf außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Mischungen von Lösungen mit Vancomycin und Beta-Laktam-Antibiotika sind physikalisch nicht kompatibel. Die Wahrscheinlichkeit, dass Ausfällungen auftreten steigt mit höheren Konzentrationen an Vancomycin. Es wird empfohlen, die intravenösen Zuleitungen zwischen den Anwendungen dieser Antibiotika in ausreichendem Maß zu spülen. Des Weiteren ist es empfehlenswert, Lösungen mit Vancomycin Dr. Eberth auf 5 mg/ml oder niedriger zu verdünnen.

Vancomycin Dr. Eberth ist für eine intravitreale Injektion nicht zugelassen. Ausfällungen wurden nach intravitrealer Injektion von Vancomycin und Ceftazidim mit separaten Spritzen und Nadeln zur Behandlung einer Endophthalmitis beobachtet. Die Ausfällung im Glaskörper löste sich komplett aber sehr langsam über einen Zeitraum von 2 Monaten auf, wobei sich auch die Sehkraft verbesserte.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

Haltbarkeit nach Zubereitung der Lösung zur Infusion

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung wurde für 24 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Öffnung bzw. Rekonstitution bzw. Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, liegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung in der Verantwortung des Anwenders und sind nicht länger als die oben angegebenen Zeiten für die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vancomycin Dr. Eberth 500 mg:

10 ml klare Typ I Glasdurchstechflasche mit Bromobutyl Gummistopfen und Aluminium-Verschluss mit Flip-off-Kappe

Vancomycin Dr. Eberth 1000 mg:

20 ml klare Typ I Glasdurchstechflasche mit Bromobutyl Gummistopfen und Aluminium-Verschluss mit Flip-off-Kappe

Packungen:

1 Durchstechflasche in einem Karton

5 Durchstechflaschen in einem Karton

10 Durchstechflaschen in einem Karton

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Intravenöse Anwendung

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

Vor der Anwendung müssen parenteral anzuwendende Arzneimittel visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden, sofern Lösung und Behältnis dies zulassen.

Anleitung zum Einführen der Nadel in den Gummistopfen:

Es wird empfohlen, bei der Rekonstitution des Produkts eine Nadel mit einem Durchmesser von 21 Gauge oder weniger zu verwenden, um ein Ausstanzen des Stopfens zu vermeiden.

Die Nadel sollte nur in der Mitte des Gummistopfens und in vertikaler Richtung eingeführt werden.

Herstellung des Konzentrats

Vancomycin Dr. Eberth 500 mg:

Lösen Sie den Inhalt einer 500 mg Vancomycin Dr. Eberth Durchstechflasche in **10 ml** sterilem Wasser für Injektionszwecke.

Vancomycin Dr. Eberth 1000 mg:

Lösen Sie den Inhalt einer 1000 mg Vancomycin Dr. Eberth Durchstechflasche in **20 ml** sterilem Wasser für Injektionszwecke.

Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung

Das hergestellte Konzentrat wird mit sterilem Wasser für Injektionszwecke oder mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Lösung oder mit Glucose 50 mg/ml (5 %)-Lösung weiter verdünnt.

Durchstechflasche mit 500 mg Vancomycin Dr. Eberth:

Um eine 5 mg/ml gebrauchsfertige Infusionslösung zu erhalten, verdünnen Sie **10 ml** des hergestellten Konzentrats mit **90 ml** des Lösungsmittels.

Durchstechflasche mit 1000 mg Vancomycin Dr. Eberth:

Um eine 5 mg/ml gebrauchsfertige Infusionslösung zu erhalten, verdünnen Sie **20 ml** des hergestellten Konzentrats mit **180 ml** des Lösungsmittels.

Die Konzentration an Vancomycin darf in der gebrauchsfertigen Infusionslösung 5 mg/ml nicht überschreiten.

Aussehen der Infusionslösung

Die Lösung muss unmittelbar vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden. Die Lösung darf nur dann angewendet werden, wenn sie klar und praktisch frei von Partikeln ist.

Für Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Die benötigte Dosis sollte langsam mittels intravenöser Infusion, mit einer Rate von **nicht mehr als 10 mg/Minute** über **mindestens 60 Minuten oder länger** erfolgen.

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

Vancomycin-haltige Lösungen werden grundsätzlich separat verabreicht, wenn die chemische und physikalische Kompatibilität mit einer anderen Infusionslösung nicht nachgewiesen ist (siehe Abschnitt 6.2).

Orale Anwendung

Vancomycin Dr. Eberth 500 mg:

Lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche mit Vancomycin Dr. Eberth 500 mg mit Hilfe einer Spritze in 10 ml Wasser auf. Diese Lösung ziehen Sie dann aus der Durchstechflasche auf und geben diese in ein Trinkglas. In das Trinkglas fügen Sie nochmals 20 ml Wasser hinzu.

Vancomycin Dr. Eberth 1000 mg:

Lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche mit Vancomycin Dr. Eberth 1000 mg mit Hilfe einer Spritze in 20 ml Wasser auf. Diese Lösung ziehen Sie dann aus der Durchstechflasche auf und geben diese in ein Trinkglas. In das Trinkglas fügen Sie nochmals 40 ml Wasser hinzu.

Der Zubereitung kann ein Geschmackskorrigens hinzugefügt werden.

Entsorgung

Die Durchstechflaschen sind nur zum einmaligen Gebrauch vorgesehen, Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Deutschland
Tel.: +49 9628 92 37 67-0
Fax: +49 9628 92 37 67-99
info@eberth.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Vancomycin Dr. Eberth 500 mg - Z.Nr.: 137150
Vancomycin Dr. Eberth 1000 mg – Z.Nr.: 137151

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. August 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Februar 2020

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten