VANCOMYCIN DR. EBERTH 1000 mg

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

EBERTH
Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1000 mg Vancomycinhydrochlorid, das 1 000 000 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 zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Patienten im Alter ab 12 Jahre
Die empfohlene Dosis beträgt 15 – 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 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 – 15 mg/kg Körpergewicht alle 6 Stunden (siehe Abschnitt 4.4).

Neugeborene (von der Geburt bis zu 27 Tage nach der Entbindung) und Frühgeborene (von der Geburt bis zum erwarteten Entbindungstag plus 27 Tage)
Für die Festlegung der Dosierungsregime für Neugeborene sollte ein Arzt hinzugezogen werden, der Erfahrung im Umgang mit Neugeborenen hat. Eine Möglichkeit, Vancomycin bei Neugeborenen zu dosieren, ist in der folgenden Tabelle dargestellt (siehe Abschnitt 4.4):

PMA (Wochen)	Dosis (mg/kg)	Intervall der Verabreichung (h)
< 29	15	24
29 – 35	15	12
> 35	15	8

PMA: Postmenstruelles Alter [die Zeit zwischen dem ersten Tag der letzten Menstruation und der Geburt (Gestationsalter) plus die nach der Geburt verstrichene Zeit (postnatales Alter)].

Perioperative Prophylaxe der bakteriellen Endokarditis in allen Altersgruppen
Die empfohlene Dosis ist eine Anfangsdosis von 15 mg/kg vor der Einleitung der Anästhesie. Abhängig von der Dauer der Operation kann eine zweite Vancomycin-Dosis erforderlich sein.

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

Indikation	Dauer der Behandlung
Komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektionen ▸ 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 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 4.5).

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

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

Die übliche Anfangsdosis für erwachsene Patienten beträgt 15 – 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, wäh-

VANCOMYCIN DR. EBERTH **1000 mg**

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

EBERTH
Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel

rend auf die Ergebnisse der Vancomycinspiegel gewartet wird.

Bei kritisch kranken Patienten mit Niereninsuffizienz sollte die anfängliche Aufsättigungsdosis (25 – 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:

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

$$\text{eGFR (ml/min/1,73 m}^2) = \frac{\text{(Höhe cm x 36,2)}}{\text{Serumkreatinin (µmol/l)}}$$

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

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

GFR (ml/min/ 1,73 m²)	**IV Dosis**	**Häufigkeit**
50 – 30	15 mg/kg	alle 12 Stunden
29 – 10	15 mg/kg	alle 24 Stunden
< 10	10 – 15 mg/kg	Nachdosis entsprechend den Spiegeln*
Intermittierende Hämodialyse		
Peritonealdialyse		
Kontinuierliche Nierenersatztherapie	15 mg/kg	Nachdosis entsprechend den Spiegeln*

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

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

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

Orale Verabreichung

Patienten im Alter ab 12 Jahre
Behandlung der *Clostridioides-difficile*-Infektion (CDI):
Die empfohlene Vancomycin-Dosis beträgt 125 mg alle 6 Stunden für 10 Tage beim ersten Auftreten einer nicht-schweren CDI. Diese Dosis kann im Falle einer schweren oder komplizierten Erkrankung auf 500 mg alle 6 Stunden für 10 Tage erhöht werden.
Die maximale Tagesdosis sollte 2 g nicht überschreiten.
Bei Patienten mit mehrfachen Rezidiven kann gegebenenfalls die aktuelle Episode von CDI mit Vancomycin 125 mg viermal täglich für 10 Tage behandelt werden, gefolgt entweder von einer allmählichen Reduzierung der Dosis, d. h. bis zu einer Dosis von 125 mg pro Tag oder von Pulsregimen, d. h. 125 – 500 mg/Tag alle 2 – 3 Tage mindestens 3 Wochen lang.

Neugeborene, Säuglinge und Kinder unter 12 Jahren
Die empfohlene Vancomycin-Dosis beträgt 10 mg/kg oral alle 6 Stunden für 10 Tage. Die maximale Tagesdosis sollte 2 g nicht überschreiten.

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

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

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

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

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

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

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung
Intravenöses Vancomycin wird üblicherweise als intermittierende Infusion verabreicht und die in diesem Abschnitt für die intravenöse Gabe dargestellten Dosierungsempfehlungen entsprechen dieser Art der Verabreichung.
Vancomycin darf nur als ausreichend verdünnte (mindestens 100 ml pro 500 mg oder mindestens 200 ml pro 1000 mg), langsame intravenöse Infusion für mindestens eine Stunde oder mit einer Höchstgeschwindigkeit von 10 mg/min (je nachdem, was länger ist), verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Informationen zur Zubereitung der Lösung und zur Handhabung der Flip-off-Kappen finden Sie in Abschnitt 6.6.

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

Antibakterielles Wirkungsspektrum
Das antibakterielle Wirkungsspektrum von Vancomycin ist auf Gram-positive Organismen beschränkt. Es ist nicht geeignet für den Einsatz

als Monotherapie für die Behandlung bestimmter Arten von Infektionen, es sei denn, der Erreger ist bereits dokumentiert und bekanntermaßen empfindlich oder es besteht der Verdacht, dass der wahrscheinlichste Erreger für die Behandlung mit Vancomycin geeignet wäre.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nephrotoxizität
Vancomycin sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Anurie mit Vorsicht verwendet werden, da die Möglichkeit der Entwicklung von toxischen Wirkungen bei anhaltend hohen Blutkonzentrationen deutlich höher ist. Die Gefahr der Toxizität wird durch hohe Blutkonzentrationen oder eine längere Therapie erhöht.

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

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 Serumvancomycin-Spiegels und der Nierenfunktion empfohlen wird.

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

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

Pseudomembranöse Enterokolitis
Bei schwerem, 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 Überwucherung 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.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte
Bei mit Vancomycin behandelten Patienten wurden Fälle des Kounis-Syndroms berichtet. Das Kounis-Syndrom beschreibt das Auftreten von kardiovaskulären Symptomen, die sekundär zu einer allergischen oder Hypersensitivitäts-Reaktion auftreten, mit einer Verengung der Koronararterien einhergehen und möglicherweise zu einem Myokardinfarkt führen können.

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

Eine Untersuchung auf *Clostridioides-difficile*-Kolonisation oder Toxine wird bei Kindern, die jünger als 1 Jahr sind, aufgrund einer hohen asymptomatischen Kolonisation nicht empfohlen, es sei denn, dass bei Säuglingen mit Risikofaktoren für Staunungen wie die Hirschsprung-Krankheit, operierte Analatresie oder andere schwere Motilitätsstörun-

gen ein starker Durchfall vorliegt. Alternative Ätiologien sollten 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 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.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere potentiell nieren- oder gehörschädigende Arzneimittel
Die gleichzeitige oder anschließende Behandlung mit anderen potentiell ototoxischen oder nephrotoxischen Arzneimitteln kann deren Toxizität verstärken. Nephrotoxische Arzneimittel können jodhaltige Kontrastmittel, Aminoglykoside, Organoplatine, Methotrexat in hohen Dosen und einige antivirale Arzneimittel wie etwa Pentamidin, Foscarnet, Aciclovir, Ganciclovir, Famciclovir, Valaciclovir, Valganciclovir, Ciclosporin oder Tacrolimus sein. Auch NSAR (z. B. Ibuprofen für die Schließung des persistierenden Ductus arteriosus) oder Amphotericin B weisen ein erhöhtes Nephrotoxizitätsrisiko auf (siehe Abschnitt 4.4). Ototoxische Arzneimittel können Aminoglykoside, Organoplatine und einige Diuretika sein. Besonders bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Aminoglykosid ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich. In solchen Fällen muss die Vancomycin-Dosis auf maximal 500 mg alle 8 Stunden verringert werden.

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 das Vorkommen von möglichen Nebenwirkungen (wie Blutdruckabfall, Hautrötungen, Erythem, Urtikaria, verminderte Herztätigkeit und Pruritus) ansteigt, wenn Vancomycin gleichzeitig mit Anästhetika gegeben wird. Um diese infusionsbedingten Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte Vancomycin Dr. Eberth mindestens 60 Minuten vor Verabreichung eines Anästhetikums gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Muskelrelaxantien
Wenn Vancomycin Dr. Eberth während oder sofort nach einer Operation verabreicht wird, können die Wirkungen, wie z. B. ein neuromuskulärer Block, bei gleichzeitig verabreichten Muskelrelaxantien (wie z. B. Succinylcholin) verstärkt oder verlängert auftreten.

Orale Antikoagulantien
Gleichzeitige Gabe von Vancomycin Dr. Eberth und Warfarin kann dessen blutverdünnende Wirkung erhöhen. Es wurde von vielen Fällen berichtet, bei denen die Aktivität des oralen Gerinnungshemmers bei Patienten, die Antibiotika, einschließlich Glykopeptide, erhielten, erhöht war. Das Risiko ist abhängig von der zugrundeliegenden Infektion, dem Alter und dem allgemeinen Patientenstatus, so dass die Wirkung der Glykopeptide auf den Anstieg der International Normalized Ratio (INR) schwer zu bewerten ist. Es wird empfohlen, die INR regelmäßig während und kurz nach der gleichzeitigen Verabreichung von Vancomycin mit einem oralen Antikoagulans zu überwachen.

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.

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 Darmerkrankung können klinisch signifikante Serumkonzentrationen schon nach einer oralen Gabe von Vancomycin Dr. Eberth auftreten, insbesondere wenn gleichzeitig eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion vorliegt. Vergleichbare Wechselwirkungen wie nach einer intravenösen Infusion sind dann möglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Geeignete humane Daten zum Gebrauch von Vancomycin während der Schwangerschaft sind nicht verfügbar. Tierstudien zur Reproduktionstoxikologie zeigen keine Wirkung auf den Reifeprozess oder den Entwicklungsstatus des Embryos oder des Fötus (siehe auch Abschnitt 5.3).
Allerdings geht Vancomycin in die Plazenta über, und ein potentielles Risiko embryonaler und neonataler Ototoxizität und Nephrotoxizität kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte Vancomycin Dr. Eberth in der Schwangerschaft nur unter sorgfältiger Risikoabwägung gegeben werden bzw. wenn es unbedingt erforderlich ist.

Stillzeit
Vancomycin geht in die Muttermilch über. Vorsicht ist geboten, wenn Vancomycin bei stillenden Frauen angewendet wird, da potentielle Nebenwirkungen (wie Störungen der Darmflora mit Diarrhö, Besiedlung mit Hefepilzen und Sensibilisierungsreaktionen) beim Säugling auftreten können.
Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Vancomycin Dr. Eberth verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität
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-Neck-Syndrom").

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

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

VANCOMYCIN DR. EBERTH **1000 mg**

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

EBERTH
Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel

b) 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	
Häufigkeit	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:	
Selten	Vorübergehende Neutropenie *, Agranulozytose, Eosinophilie, Thrombozytopenie, Panzytopenie
Nicht bekannt	Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems:	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen *
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:	
Gelegentlich	Vorübergehende oder bleibende Verschlechterung des Hörvermögens *
Selten	Schwindel, Tinnitus *, Benommenheit
Herzerkrankungen:	
Sehr selten	Herzstillstand
Nicht bekannt	Kounis-Syndrom
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
Leber- und Gallenerkrankungen:	
Häufig	Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:	
Häufig	Rötung des Oberkörpers („Red-Man-Syndrom"), Exanthem und Schleimhautentzündung, Juckreiz, Nesselfieber
Sehr selten	Exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, lineare IgA-Dermatose *, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
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 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 Abschnitte 4.2 und 4.4). Nekrose kann nach intramuskulärer Verabreichung auftreten (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen einer Überdosierungsreaktion zeigen sich in einer Ototoxizität, dem sog. „Red-Man-Syndrom" mit Nierenleistungsstörungen und einem erhöhten Serum-Kreatinin- oder Serum-Harnstoff-Spiegel.

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung:
- Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.
- Eine symptomatische Behandlung unter Aufrechterhaltung der Nierenfunktion ist erforderlich.
- Vancomycin lässt sich durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse nur schlecht aus dem Blut entfernen. Die Serumkonzentrationen können durch Hämodialyse unter Verwendung von Hämofiltration oder Hämoperfusion mit Polysulfon-Harzen verringert werden.

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 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 Ziels, d. h. MHKs ≥ 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; multiresistente Stämme von *Enterococcus faecium* sind besonders alarmierend.

Van-Gene wurden kaum in *Staphylococcus aureus* 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

VANCOMYCIN DR. EBERTH **1000 mg**

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

EBERTH
Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel

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.

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**
Staphylococcus aureus [1)]	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulase-negative Staphylokokken [1)]	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Enterococcus spp. (außer *E. casseliflavus* und *E. gallinarum* [2)])	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) [1)]	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus pneumoniae [1)]	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Streptokokken der „Viridans"-Gruppe [1)]	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Clostridium perfringens	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Clostridioides difficile [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. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Vancomycin in Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11. am Ende dieser Fachinformation.

ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus
Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*
Koagulase-negative Staphylokokken
Streptococcus spp.
Enterococcus spp.
Staphylococcus spp.
Anaerobe Mikroorganismen
Clostridium spp. außer *Clostridium innocuum*
Eubacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
SPEZIES, BEI DENEN EINE ERWORBENE RESISTENZ EIN PROBLEM BEI DER ANWENDUNG DARSTELLEN KÖNNEN
Enterococcus faecium
VON NATUR AUS RESISTENTE SPEZIES
Alle Gram-negativen Bakterien
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Erysipelothrix rhusiopathiae
Heterofermentative *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

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) 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 einer gleichzeitigen Niereninsuffizienz zu einer Akkumulation von Vancomycin führen.

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

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

Biotransformation
Es besteht eine sehr geringe Verstoffwechselung 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.

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. Nierenfunktionsstö-

rungen verzögern die Ausscheidung von Vancomycin. Bei anephrischen Patienten beträgt die mittlere Halbwertszeit 7,5 Tage. Aufgrund der Ototoxizität der Vancomycin-Therapie ist in solchen Fällen eine adjuvante Überwachung der Plasmakonzentrationen indiziert.

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

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

Nach oraler Verabreichung findet sich nur ein Bruchteil der verabreichten Dosis im Urin wieder. Im Gegensatz dazu wurden hohe Vancomycin-Konzentrationen im Stuhl gefunden (> 3100 mg/kg mit Dosen von 2 g/Tag).

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

Charakteristika bei spezifischen Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
Vancomycin wird vorwiegend durch 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 und Art 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 und 1,05 l/kg und die Clearance variiert zwischen 0,33 und 1,87 ml/kg/min.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten zeigen keine spezielle Gefahr für Menschen, wobei diese Daten auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung beruhen.

Begrenzte Daten zum mutagenen Potential zeigen negative Ergebnisse. Es liegen keine tierexperimentellen Langzeitstudien in Bezug auf das kanzerogene Potential vor.

In Studien zur Teratogenität, in denen Ratten und Kaninchen Dosen verabreicht wurden, welche in etwa den menschlichen Dosierungen bezogen auf die Körperoberfläche (mg/m^2) entsprachen, konnte keine direkte oder indirekte teratogene Wirkung beobachtet werden.

Tierstudien während der perinatalen / postnatalen Periode und Untersuchungen zu Wirkungen 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, der zu chemischen und physikalischen Instabilitäten führen kann, wenn diese Lösung mit anderen Substanzen gemischt wird. Daher sollte jede parenterale Lösung visuell auf Niederschläge oder Verfärbungen kurz vor der Gabe untersucht werden. Um Ausfällungen zu vermeiden, sollten Spritzen und intravenöses Besteck immer zwischen der Gabe von Vancomycin Dr. Eberth und anderen Arzneimitteln mit physiologischer Kochsalzlösung gut 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 haben gezeigt, dass diese in physikalischer Hinsicht nicht miteinander kompatibel sind. Die Wahrscheinlichkeit, dass Ausfällungen auftreten, steigt mit der Höhe der Konzentration an Vancomycin. Es wird daher empfohlen, das verwendete Infusionsbesteck zwischen den Anwendungen der beiden 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 nicht für eine intravitreale Injektion zugelassen. Ausfällungen wurden bei der intravitrealen Injektion von Vancomycin und Ceftazidim beobachtet, selbst wenn separate Spritzen und Nadeln zur Behandlung der Endophthalmitis eingesetzt wurden. Die dabei im Glaskörper entstandene Ausfällung löste sich komplett, aber sehr langsam, binnen eines Zeitraums von 2 Monaten auf, wobei sich während dieser Zeit auch die Sehschärfe verbesserte.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

Haltbarkeit der zubereiteten Infusionslösung
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 des Öffnens / der Rekonstitution / des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.
Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die nicht länger als der oben genannte Zeitraum für die chemische und physikalische Stabilität sein sollten.

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

Klare 20-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Brombutyl-Gummistopfen und Aluminium-Verschluss mit Flip-off-Kappe

Packungsgrößen:
1 Durchstechflasche in einer Schachtel
5 Durchstechflaschen in einer Schachtel
10 Durchstechflaschen in einer Schachtel

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

Vor der Anwendung müssen parenterale Arzneimittel visuell sorgfältig auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden, wann immer das Behältnis dies zulässt.

Anleitung zum Einführen der Nadel in den Gummistopfen
Um ein Ausstanzen des Stopfens zu vermeiden, wird empfohlen, beim Einführen der Nadel in den Gummistopfen für die Rekonstitution des Produkts eine Nadel mit einem Durchmesser von 21 Gauge oder weniger zu verwenden.

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

VANCOMYCIN DR. EBERTH **1000 mg**

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

EBERTH
Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel

Herstellung des Konzentrats
Lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche mit Vancomycin Dr. Eberth 1000 mg in 20 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke auf.
1 ml dieses rekonstituierten Konzentrates enthält 50 mg Vancomycin.

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.
Um eine 5 mg/ml gebrauchsfertige Infusionslösung zu erhalten, werden 20 ml des hergestellten Konzentrats mit 180 ml des Lösungsmittels verdünnt.
Die Konzentration an Vancomycin sollte in der gebrauchsfertigen Infusionslösung 5 mg/ml nicht überschreiten.

Aussehen des Konzentrats und 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, farblos bis rosafarben oder hellbraun und praktisch frei von Partikeln ist.

Zu den Aufbewahrungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

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

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

Zum Einnehmen

Herstellung der Lösung
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. Es kann auch ein Geschmackskorrigens hinzugefügt werden.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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. ZULASSUNGSNUMMER

92809.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15.07.2016 / 24.09.2021

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: Mai 2024) finden Sie in folgender Tabelle:

ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Corynebacterium jeikeium °
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis* ° (Streptokokken der Gruppen C & G)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptokokken der „Viridans"-Gruppe °^
Anaerobe Mikroorganismen
Clostridioides difficile °
Peptoniphilus spp. °
Peptostreptococcus spp. °
SPEZIES, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM BEI DER ANWENDUNG DARSTELLEN KÖNNEN
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecium

VON NATUR AUS RESISTENTE SPEZIES
Alle Gram-negativen Bakterien
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus casseliflavus
Enterococcus gallinarum
Andere Mikroorganismen
Chlamydia spp.
Mycoplasma spp.

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
^ Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.