

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vanco-ratiopharm® 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Vanco-ratiopharm® 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Vanco-ratiopharm® 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Vancomycin (als Vancomycinhydrochlorid) entsprechend 500.000 I.E.

Vanco-ratiopharm® 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 1.000 mg Vancomycin (als Vancomycinhydrochlorid) entsprechend 1.000.000 I.E.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weiß bis cremefarben.

Nach der Rekonstitution hat die erhaltene Lösung einen pH-Wert von etwa 3.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Die intravenöse Gabe von Vancomycin ist bei den folgenden schweren Infektionen indiziert, die durch gegen Vancomycin empfindliche Gram-positive Bakterien verursacht wurden, die mit anderen Antibiotika nicht behandelbar sind, auf diese nicht ansprechen oder gegen diese resistent sind, wie Penicilline und Cephalosporine (siehe Abschnitt 5.1).

- Endokarditis
- Infektionen der Knochen (Osteomyelitis)
- Pneumonie
- Weichteilinfektionen

Gegebenenfalls sollte Vancomycin in Kombination mit anderen antibakteriellen Wirkstoffen angewendet werden. Insbesondere gilt dies für die Behandlung von Endokarditis.

Vancomycin kann zur perioperativen Prophylaxe einer bakteriellen Endokarditis bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer bakteriellen Endokarditis angewendet werden, wenn sich diese einem größeren chirurgischen Eingriff, beispielsweise einer Herz- oder Gefäßoperation usw., unterziehen müssen und kein geeignetes Betalactam-Antibiotikum erhalten können.

Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Parenteral darf Vancomycin nur als langsame intravenöse Infusion (nicht mehr als 10 mg/min – über mindestens 60 min) und in ausreichender Verdünnung (mindestens 100 ml/500 mg oder mindestens 200 ml/1.000 mg) gegeben werden.

Patienten, bei denen die Flüssigkeitsaufnahme eingeschränkt werden muss, kann

auch eine Lösung von 500 mg/50 ml oder 1.000 mg/100 ml gegeben werden. Bei dieser höheren Konzentration kann das Risiko infusionsbedingter Nebenwirkungen erhöht sein. Infusionsbedingte Reaktionen können jedoch bei jeder Geschwindigkeit oder Konzentration auftreten.

Die Dosis muss individuell entsprechend dem Gewicht, dem Alter und der Nierenfunktion angepasst werden. Die Vancomycin-Serumkonzentration kann überwacht werden, um die Dosisanpassung zu erleichtern.

Hinweise zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung siehe Abschnitt 6.6.

Dosierung

Intravenöse Anwendung (Infusion) bei Patienten mit normaler Nierenfunktion:

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren:

Die empfohlene intravenöse Tagesdosis beträgt 2.000 mg verteilt auf Gaben von jeweils 500 mg alle 6 Stunden oder 1.000 mg alle 12 Stunden. Alternativ können zwei- bis viermal täglich 30–40 mg/kg/Tag gegeben werden.

Die übliche Dosierung bei einer bakteriellen Endokarditis beträgt 1.000 mg Vancomycin i. v. alle 12 Stunden über 4 Wochen, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antibiotika, wie Gentamicin und Rifampicin, Gentamicin, Streptomycin. Eine Enterokokken-Endokarditis wird 6 Wochen lang mit Vancomycin in Kombination mit einem Aminoglykosid behandelt. Offizielle Richtlinien sind dabei zu beachten.

Kinder und Jugendliche

Kinder über 1 Monat bis 12 Jahre:

Die übliche intravenöse Dosis beträgt 10 mg/kg pro Gabe alle 6 Stunden (Tagesdosis: 40 mg/kg Körpergewicht). Jede Dosis sollte über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten infundiert werden.

Reife Neugeborene:

- 0.–7. Lebenstag:
Anfangsdosis 15 mg/kg, gefolgt von 10 mg/kg alle 12 Stunden.

- 7.–30. Lebenstag:
Anfangsdosis 15 mg/kg, gefolgt von 10 mg/kg alle 8 Stunden.

Jede Dosis sollte über 60 Minuten infundiert werden. Bei diesen Patienten kann eine engmaschige Überwachung der Vancomycin-Serumkonzentration nötig sein.

Schwangerschaft:

Es liegen Berichte über signifikant höhere Dosierungen vor, die bei schwangeren Frauen zum Erreichen therapeutischer Serumkonzentrationen erforderlich sein können (siehe Abschnitt 4.6).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

Aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion kann eine Dosisreduzierung erforderlich sein, die größer als erwartet ist, siehe nachstehend.

Übergewichtige Patienten:

Eine Anpassung der üblichen Tagesdosis kann erforderlich sein.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Es liegen keine Hinweise vor, dass die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion herabgesetzt werden muss.

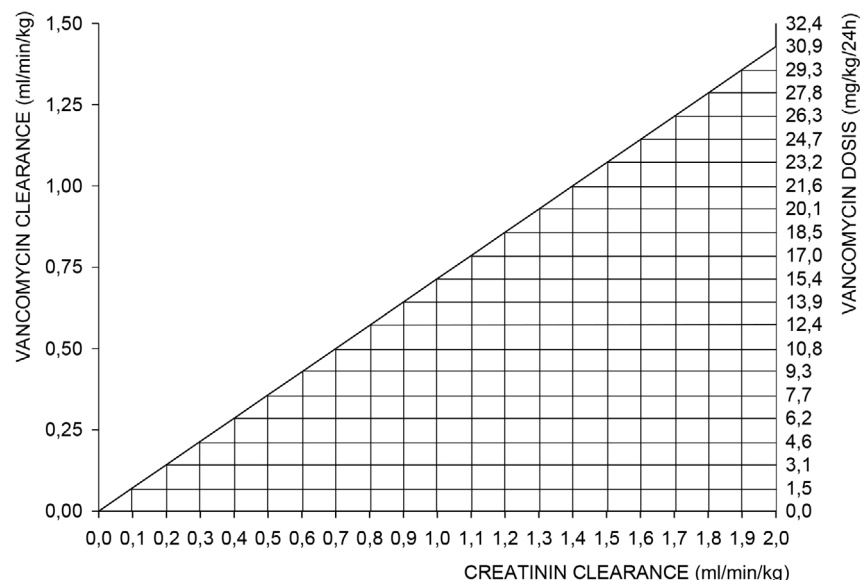
Eingeschränkte Nierenfunktion:

Dosisanpassungen sind erforderlich, um toxische Serumkonzentrationen zu verhindern. Bei Frühgeborenen und älteren Patienten kann aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion eine Dosisreduzierung erforderlich sein, die größer als erwartet ist. Bei diesen Patientengruppen ist eine regelmäßige Überwachung der Serumkonzentration angeraten, da insbesondere nach einer längeren Therapie eine Akkumulation beobachtet wurde.

Die Vancomycin-Serumkonzentration kann mithilfe von mikrobiologischen Assays, Radioimmunoassay, Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassay, Fluoreszenz-Immunoassay oder Hochdruckflüssigkeitschromatographie bestimmt werden.

Siehe Abbildung

Das folgende Nomogramm auf der Grundlage der Kreatinin-Clearance dient als Leitlinie für die Dosisanpassung:



Nomogramm der Dosierung von Vancomycin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Das Nomogramm ist nicht anwendbar auf Patienten mit Anurie (mit praktisch nicht vorhandener Nierenfunktion) unter Dialyse. Diesen Patienten sollte eine Ladungsdosis von 15 mg/kg zum schnellen Erreichen therapeutischer Serumkonzentrationen gegeben werden. Die Erhaltungsdosis beträgt 1,9 mg/kg/24 Stunden.

Bei erwachsenen Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion kann zur Vereinfachung statt der täglichen Dosis eine Erhaltungsdosis von 250 bis 1.000 mg in Abständen von mehreren Tagen gegeben werden. Bei Anurie ist eine Dosis von 1.000 mg alle sieben bis zehn Tage empfohlen.

Wenn nur der Serumkreatininwert bekannt ist, lässt sich der Wert für die Kreatinin-Clearance anhand der folgenden Formel errechnen:

Männer:

$$\frac{\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter (Jahre)})}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/100 ml)}}$$

Frauen: $0,85 \times$ (oberer Wert für Männer)

Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung siehe Abschnitt 6.6.

Überwachung der Vancomycin-Serumkonzentration:

Die Serumkonzentration von Vancomycin sollte am 2. Tag der Behandlung unmittelbar vor Anwendung der nächsten Dosis und 1 Stunde nach der Infusion überprüft werden. Therapeutische Vancomycinkonzentrationen im Blut sollten 1 Stunde nach Ende der Infusion zwischen 30 und 40 mg/l (maximal 50 mg/l) liegen, die Talspiegel (unmittelbar vor der nächsten Gabe) zwischen 5 und 10 mg/l.

Die Serumkonzentration sollte normalerweise zwei- bis dreimal pro Woche überprüft werden.

Dauer der Anwendung:

Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Schwere der Infektion sowie nach dem klinischen und bakteriologischen Verlauf.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Bei rascher Bolusgabe, z.B. innerhalb weniger Minuten, kann es zu starkem Blutdruckabfall einschließlich Schock und gelegentlich zu Herzstillstand, histaminähnlichen Reaktionen sowie makulopapulösem oder erythematösem Hautausschlag („red man“ oder „red neck“) kommen. Um diese durch eine schnelle Infusion bedingten Erscheinungen zu vermeiden, darf Vancomycin nur ausreichend verdünnt über einen Zeitraum von nicht weniger als 60 Minuten infundiert werden. Die Reaktionen klingen nach Absetzen der Infusion im Allgemeinen prompt

wieder ab (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8).

Vancomycin ist potenziell oto- und nephrotoxisch und darf deswegen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nur mit Vorsicht gegeben werden. Die Dosis muss dabei der Nierenfunktionseinschränkung angepasst werden. Das Toxizitätsrisiko wird durch hohe Serumkonzentrationen und eine längere Anwendung wesentlich erhöht. Deswegen sollten die Blutwerte regelmäßig überwacht und Nierenfunktionstests durchgeführt werden.

Bei Patienten mit bekannten Gehörschäden sollte die Gabe von Vancomycin vermieden werden. Wenn Vancomycin für solche Patienten notwendig ist, sollte die Dosis durch regelmäßige Bestimmung der Serumkonzentration des Arzneimittels entsprechend festgelegt werden. Einer beginnenden Taubheit kann ein Tinnitus vorausgehen.

Das Risiko von Gehörschädigungen ist bei älteren Patienten größer. Erfahrungen mit anderen Antibiotika legen nahe, dass die Taubheit trotz Absetzens der Behandlung progredient ist.

Anwendung bei pädiatrischen Patienten: Bei Frühgeborenen und Neugeborenen kann es ratsam sein, die gewünschte Vancomycin-Serumkonzentration zu bestätigen.

Die gleichzeitige Gabe von Vancomycin und Narkosemitteln wurde bei Kindern mit Erythem und histaminähnlicher Hautrötung in Verbindung gebracht.

Anwendung bei älteren Patienten: Die natürliche Abnahme der glomerulären Filtrationsrate mit zunehmendem Lebensalter kann zu erhöhten Vancomycin-Serumkonzentrationen führen, wenn die Dosis nicht angepasst wird (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsichtsmaßnahmen

Bei längerer Anwendungsdauer von Vancomycin ist insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mit Beeinträchtigung des Hörvermögens bzw. bei der gleichzeitigen Anwendung von nephro- oder ototoxischen Substanzen eine regelmäßige Überwachung des Blutspiegels angezeigt.

Die Dosierung muss auf der Grundlage der Serumkonzentration angepasst werden. Die Blutwerte müssen regelmäßig überwacht und Nierenfunktionstests durchgeführt werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Personen nach dem 60. Lebensjahr müssen regelmäßig die Gehörfunktion überprüft und die Vancomycin-Serumkonzentration bestimmt werden. Bei allen mit Vancomycin behandelten Patienten sollten regelmäßig Blut- und Urinuntersuchungen sowie Nierenfunktionstests durchgeführt werden.

Vancomycin verursacht starke Gewebereizungen und darf wegen des Nekrosesrisikos an der Injektionsstelle nie intramuskulär, sondern immer nur intravenös angewendet werden. Bei zahlreichen mit Vancomycin behandelten Patienten treten zum Teil schwere Schmerzen an der Injektionsstelle und Thrombophlebitis auf.

Häufigkeit und Schweregrad einer Thrombophlebitis können durch die langsame Gabe des Arzneimittels als verdünnte Lösung (2,5 bis 5,0 g/l) und durch Änderung der Injektionsstelle auf ein Minimum begrenzt werden.

Eine längere Anwendung von Vancomycin kann zu einem übermäßigen Wachstum (Überwucherung) nicht empfindlicher Organismen führen. Die sorgfältige Beobachtung des Patienten ist hier von ausschlaggebender Bedeutung. Im Falle einer Superinfektion während der Therapie sind angemessene Maßnahmen zu ergreifen. Es liegen einige wenige Berichte über eine durch *C. difficile* verursachte pseudomembranöse Kolitis bei Patienten unter der Behandlung mit Vancomycin i. v. vor.

Da Fälle von Kreuzüberempfindlichkeit bekannt sind, muss Vancomycin bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Teicoplanin mit Vorsicht gegeben werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Vancomycin und Narkosemitteln wurde mit Erythem, histaminähnlicher Hautrötung und anaphylaktoiden Reaktionen in Verbindung gebracht. Es liegen Berichte vor, dass die Häufigkeit von infusionsbedingten Reaktionen mit der gleichzeitigen Gabe von Narkosemittel zunimmt. Infusionsbedingte Reaktionen lassen sich auf ein Mindestmaß beschränken, wenn man Vancomycin mindestens 60 Minuten vor Einleitung der Anästhesie infundiert.

Die gleichzeitige oder sequenzielle, systemische oder topische Anwendung anderer potenziell ototoxischer, neurotoxischer oder nephrotoxischer Arzneimittel, wie Amphotericin B, Aminoglykoside, Bacitracin, Polymyxin B, Colistin, Viomycin oder Cisplatin, verlangt, wenn indiziert, eine engmaschige Überwachung.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Vancomycin und Muskelrelaxanzien kann die Wirkung einer neuromuskulären Blockade verstärkt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Vancomycin bei Schwangeren vor. Reproduktionstoxizitätsstudien mit Tieren haben keine Hinweise auf Auswirkungen auf Schwangerschaft oder embryonale und fetale Entwicklung ergeben (siehe Abschnitt 5.3). Vancomycin passiert jedoch die Plazenta, sodass ein potenzielles Risiko embryonaler und neonataler Ototoxizität und Nephrotoxizität nicht auszuschließen ist. Vancomycin sollte daher bei schwangeren Frauen nur unter strenger Indikationsstellung und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit:

Vancomycin geht in die Muttermilch über und sollte daher in der Stillzeit nur bei Versagen anderer Antibiotika angewendet werden. Vancomycin sollte stillenden Frauen nur mit Vorsicht gegeben werden, da es

beim Säugling zu Störungen der Darmflora mit Durchfällen, Sprosspilzbesiedelung und möglicherweise auch zu einer Sensibilisierung kommen kann.

Dabei ist angesichts der Bedeutung des Arzneimittels für eine stillende Frau ein Abbruch des Stillens zu erwägen.

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

Vancomycin hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen sind gemäß der MedDRA Häufigkeitskonvention wie folgt 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).

Intravenöse Infusion:

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Venenentzündungen und pseudoallergische Reaktionen im Zusammenhang mit einer zu raschen intravenösen Infusion von Vancomycin.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Selten: Thrombozytopenie, Neutropenie, Agranulozytosen, Eosinophilie

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Vorübergehende oder bleibende Verschlechterung des Hörvermögens
Selten: Schwindel, Tinnitus

Herzerkrankungen:

Sehr selten: Herzstillstand

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Blutdruckabfall
Selten: Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

Häufig: Dyspnö, Stridor

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Selten: Übelkeit
Sehr selten: Pseudomembranöse Enterokolitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Exanthem und Schleimhautentzündung, Juckreiz, Nesselfieber
Sehr selten: Exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, lineare IgA-Dermatose
Nicht bekannt: Über Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) wurde nach Markteinführung berichtet.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig: Nierenschädigung, manifestiert vor allem durch erhöhte Serumkreatinin-Konzentrationen

Selten: Interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Venenentzündung, Rötung von Oberkörper und Gesicht

Selten: Arzneimittelfieber, Schüttelfrost, Schmerzen in Brust- und Rückenmuskulatur

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen:

Während und kurz nach der raschen Infusion können anaphylaktoide Reaktionen wie Blutdruckabfall, Atemnot, Nesselfieber oder Juckreiz auftreten. Es kann auch zu Hautrötung am Oberkörper („red man“), zu Schmerzen und Krämpfen der Brust- oder Rückenmuskulatur kommen.

Die Reaktionen klingen nach Absetzen der Infusion im Allgemeinen innerhalb von 20 Minuten bis zu 2 Stunden ab. Vancomycin ist langsam über mehr als 60 Minuten zu infundieren (siehe Abschnitt 4.4).

Die Verschlechterung des Hörvermögens kann vorübergehend oder bleibend sein. Sie kommt hauptsächlich bei Patienten nach einer Überdosierung, bei Patienten mit bereits beeinträchtigtem Hörvermögen und bei der gleichzeitigen Gabe anderer ototoxischer Arzneimittel wie Aminoglykoside vor.

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

Eine Supportivtherapie unter Aufrechterhaltung der glomerulären Filtration ist ratsam. Vancomycin wird mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse nur schlecht aus dem Blut entfernt. Hämo-perfusion mit Amberlit-Harz XAD-4 ist laut Berichten nur begrenzt von Nutzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotikum zur systemischen Anwendung aus der Gruppe der Glykopeptid-Antibiotika, ATC-Code: J01XA01

Wirkmechanismus

Vancomycin ist ein zyklisches 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.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit von Vancomycin gilt als zeitabhängig.

Resistenzmechanismen

Eine erworbene Resistenz gegen Glykopeptide tritt insbesondere bei Enterococci auf und beruht auf dem Erwerb verschiedener Van-Genotypen, 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.

Über eine Kreuzresistenz mancher Van-Genotypen mit Teicoplanin ist berichtet worden.

Van-Genotypen wurden in *Staphylococcus aureus* kaum gefunden, wo Veränderungen der Zellwandstruktur zu mittelmäßiger Empfindlichkeit führen, welche sehr häufig heterogen ist.

Empfindlichkeit

Vancomycin ist insbesondere bei Grampositiven Bakterien wie Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken, Pneumokokken und Clostridia und Diphtheroiden wirksam. Bei Gram-negativen Bakterien besteht keine Wirkung.

Die Prävalenz einer 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.

Grenzwerte

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Empfehlungen

	Empfindlich	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Gram-positive anaerobe Mikroorganismen	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Nicht spezies-spezifisch*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

* Nicht spezies-spezifische Grenzwerte wurden in erster Linie auf der Basis von pharmakokinetischen bzw. pharmakodynamischen Daten ermittelt und sind von der MHK-Verteilung spezifischer Spezies unabhängig. Sie dürfen nur für Spezies verwendet werden, für die kein spezies-spezifischer Grenzwert vorliegt. Die Verwendung für Spezies, für die ein Empfindlichkeitstest nicht empfehlenswert ist, ist nicht zulässig.

Klassen
Üblicherweise empfindliche Spezies
Gram-positive Bakterien <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus coagulase negative</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Clostridium</i> spp.
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können
<i>Enterococcus faecium</i>
Von Natur aus resistent
Gram-negative Bakterien <i>Chlamydia</i> spp. Mikobakterien <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Vancomycin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2015):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Corynebacterium jeikeium</i> °
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> ° (Streptokokken der Gruppen C & G)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe°^
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Clostridium difficile</i> °
<i>Peptoniphilus</i> spp.°
<i>Peptostreptococcus</i> spp.°

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecium</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Alle Gram-negativen Bakterien
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Vancomycin wird intravenös zur Behandlung von systemischen Infektionen gegeben. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ergibt die intravenöse Anwendung mehrerer Dosen von 1 g Vancomycin (15 mg/kg) über 60 Minuten ungefähre durchschnittliche Plasmakonzentrationen von 50–60 µg/ml, 20–25 µg/ml und 5–10 µg/ml unmittelbar, 2 Stunden bzw. 11 Stunden nach Ende der Infusion. Die intravenöse Anwendung mehrerer Dosen von 500 mg über 30 Minuten ergibt durchschnittliche Plasmakonzentrationen von etwa 40–50 mg/l, 19–20 mg/l und 10–11 mg/l unmittelbar, 2 Stunden bzw. 11 Stunden nach Ende der Infusion.

Die Plasmakonzentrationen nach mehreren Dosen sind denen einer Einzeldosis ähnlich.

Bei oraler Gabe wird das hochpolare Vancomycin praktisch nicht resorbiert. Es erscheint nach oraler Zufuhr in aktiver Form im Stuhl und stellt deshalb für die pseudomembranöse Enterokolitis und Staphylokokken-Enterokolitis ein geeignetes Chemotherapeutikum dar.

Verteilung

Bei Serumkonzentrationen von 10 mg/l bis 100 mg/l bindet Vancomycin, gemessen mittels Ultrafiltration, zu etwa 30–55 % an Plasmaprotein.

Nach i. v.-Gabe von Vancomycinhydrochlorid werden Hemmkonzentrationen auch in Pleura-, Perikard-, Aszites- und Synovialflüssigkeit, im Urin und der Peritonealdialyseflüssigkeit sowie im Gewebe des Herzhohls gefunden.

Bei nicht entzündeten Meningen passiert Vancomycin die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Umfang.

Elimination

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt die Halbwertszeit im Serum etwa 4–6 Stunden. In den ersten 24 Stunden werden rund 80 % der gegebenen Vancomycin-Dosis durch glomeruläre Filtration über den Urin ausgeschieden. Bei eingeschränkter

Nierenfunktion ist die Ausscheidung von Vancomycin verzögert. Bei anephrischen Patienten beträgt die mittlere Halbwertszeit 7,5 Tage. Es wird nur zu einem geringen Teil metabolisiert. Wird Vancomycin während einer Peritonealdialyse intraperitoneal gegeben, so gelangen während 6 Stunden rund 35–60 % in den systemischen Kreislauf. Nach intraperitonealer Injektion von 30 mg/kg werden Serumspiegel von etwa 8 mg/l erreicht. Vancomycin wird mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse zwar nicht wirksam eliminiert, es liegen jedoch Berichte über eine erhöhte Vancomycin-Clearance unter Hämoerfusion oder Hämofiltration vor. Die gesamte systemische und renale Clearance von Vancomycin kann bei älteren Patienten vermindert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Begrenzte Daten über mutagene Effekte zeigen negative Ergebnisse, Langzeit-Tierstudien zum kanzerogenen Potenzial liegen nicht vor. In Teratogenitätsstudien mit Ratten und Kaninchen, die ausgehend von der Körperfläche (mg/m²) Dosierungen erhielten, die denen für Menschen entsprachen, wurden weder direkte noch indirekte teratogene Effekte beobachtet.

Tierstudien zur Anwendung in der perinatalen und postnatalen Phase und bezüglich der Auswirkungen auf die Fertilität liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Vancomycin-Lösungen haben einen niedrigen pH-Wert. Dies kann zu chemischer oder physikalischer Instabilität führen, wenn sie mit anderen Substanzen gemischt werden. Das Mischen mit alkalischen Lösungen ist zu vermeiden.

Jede parenterale Lösung sollte vor der Anwendung visuell auf Ausfällungen und Verfärbungen überprüft werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

2 Jahre

Rekonstituiertes Konzentrat:

Das rekonstituierte Konzentrat ist unmittelbar nach der Rekonstitution weiter zu verdünnen.

Verdünnte Lösung:

Aus mikrobiologischer und chemisch-physikalischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Nicht über 25 °C lagern.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Rekonstituiertes Konzentrat und verdünnte

Lösung:

Aufbewahrungsbedingungen des rekonstituierten Konzentrats und der verdünnten Lösung, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vanco-ratiopharm® 500 mg:

10 ml Durchstechflasche
farbloses Glas, Typ 1, mit silikonbeschichtetem Chlorbutylgummi-Stopfen, Typ 1, und grauer Abrisskappe aus Aluminium/Polypropylen.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

Vanco-ratiopharm® 1000 mg:

20 ml Durchstechflasche
farbloses Glas, Typ 1, mit silikonbeschichtetem Chlorbutylgummi-Stopfen, Typ 1, und grüner Abrisskappe aus Aluminium/Polypropylen.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel muss rekonstituiert und das gebildete Konzentrat vor der Anwendung weiter verdünnt werden.

Zubereitung des rekonstituierten Konzentrats:

Vanco-ratiopharm® 500 mg:

Der Inhalt jeder 500 mg Durchstechflasche wird in 10 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke aufgelöst.

Vanco-ratiopharm® 1000 mg:

Der Inhalt jeder 1.000 mg Durchstechflasche wird in 20 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke aufgelöst

Aussehen des rekonstituierten Konzentrats:

Klare, farblose und partikelfreie Lösung.

1 ml rekonstituiertes Konzentrat enthält 50 mg Vancomycin.

Aufbewahrungsbedingungen des rekonstituierten Konzentrats, siehe Abschnitt 6.3.

Zubereitung der verdünnten Infusionslösung:

Das rekonstituierte Konzentrat mit 50 mg/ml Vancomycin ist unmittelbar nach der Rekonstitution weiter zu verdünnen.

Geeignete Verdünnungsmittel:

Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %), Natriumchlorid- (9 mg/ml (0,9 %)) und Glucose- (50 mg/ml (5 %)) Injektionslösung oder Ringer-Acetat-Injektionslösung.

Die rekonstituierten und die verdünnten Lösungen müssen vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Nur klare, farblose und partikelfreie Lösungen sind zu verwenden.

Intermittierende Infusion:

Vanco-ratiopharm® 500 mg:

Das rekonstituierte Konzentrat mit 500 mg Vancomycin (50 mg/ml) ist unmittelbar nach der Rekonstitution mit mindestens 100 ml Verdünnungsmittel weiter zu verdünnen.

Vanco-ratiopharm® 1000 mg:

Das rekonstituierte Konzentrat mit 1.000 mg Vancomycin (50 mg/ml) ist unmittelbar nach der Rekonstitution mit mindestens 200 ml Verdünnungsmittel weiter zu verdünnen.

Die Vancomycinkonzentration der Infusionslösung darf nicht mehr als 5 mg/ml betragen.

Die gewünschte Dosis sollte langsam mit einer Geschwindigkeit von nicht mehr als 10 mg/min über mindestens 60 Minuten oder sogar länger intravenös angewendet werden.

Aufbewahrungsbedingungen der verdünnten Lösung, siehe Abschnitt 6.3.

Entsorgung

Durchstechflaschen sind ausschließlich für den einmaligen Gebrauch. Nicht verwendete Arzneimittel ist zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Vanco-ratiopharm® 500 mg
82751.00.00

Vanco-ratiopharm® 1000 mg
82752.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. Juni 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Juni 2015

10. STAND DER INFORMATION

August 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt