Vancomycin CNP 1000 mg-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche enthält 1.000 mg Vancomycin (als Hydrochlorid).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.
Feines Pulver, weiß mit einem rosa bis braunem Schimmer.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Schwere Infektionen, verursacht durch grampositive, Vancomycin-empfindliche Bakterien, die nicht mit anderen Antibiotika behandelt werden können oder nicht auf diese ansprachen, oder die resistent gegenüber diesen Antibiotika wie Penicilline und Cefalosporine sind.

- Endokarditis
- Infektionen der Knochen (Osteitis, Osteomyelitis) und Gelenke
- Infektionen der unteren Atemwege (Pneumonie / durch Bakterien verursachte nosokomiale Pneumonie (NP))
- Weichteilinfektionen.

Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die in Assoziation mit einer der o.g. Infektionen steht oder für die ein Verdacht auf Assoziation mit diesen besteht.
Eine durch Enterokokken, Streptococcus viridans oder S. bovis verursachte Endokarditis sollte mit einer Kombination aus Vancomycin und einem Aminoglykosid behandelt werden.
Vancomycin kann verwendet werden zur perioperativen Prophylaxe gegen eine bakterielle Endokarditis und bei Patienten mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung einer bakteriellen Endokarditis im Falle eines größeren chirurgischen Eingriffes (z.B. Herz- und Gefäßoperationen, etc.) und denen kein geeignetes Betalactam-Antibiotikum verabreicht werden kann.
Die offiziellen Richtlinien für die korrekte Anwendung antibakterieller Wirkstoffe sollten beachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung sollte individuell unter Berücksichtigung von Körpergewicht, Alter und Nierenfunktion angepasst werden.

Patienten mit normaler Nierenfunktion, Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren

Die übliche intravenöse Dosis beträgt 500 mg alle 6 Stunden oder 1 g alle 12 Stunden. Unter bestimmten Umständen und bei schweren und lebensbedrohlichen Infektionen kann eine Menge von 15-20 mg/kg Körpergewicht alle 8-12 Stunden zur Erreichung eines optimalen Talspiegels in Erwägung gezogen werden (siehe "Überwachung der Vancomycin-Serumkonzentrationen" innerhalb dieses Abschnittes und in Abschnitt 5.1).
Die übliche Dosierung bei einer bakteriellen Endokarditis beträgt 1000 mg Vancomycin i.v. alle 12 Stunden über 4 Wochen entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antibiotika (Gentamicin plus Rifampicin, Gentamicin, Streptomycin).
Eine Enterokken-Endokarditis wird 6 Wochen lang mit Vancomycin in Kombination mit einem Aminiglykosid behandelt. Offizielle Richtlinien sind dabei zu beachten.

Perioperative Phrophylaxe gegen bakterielle Endokarditis:

Erwachsene erhalten 1000 mg Vancomycin intravenös vor dem Eingriff (vor Einleitung der Anästhesie) und je nach Dauer und Art der Operation, kann 12 Stunden nach dem Eingriff eine Dosis von 1000 mg Vancomycin i.v. verabreicht werden.

Ältere Patienten

Die natürliche Abnahme der glomerulären Filtrationsrate mit zunehmendem Lebensalter kann zu erhöhten Vancomycin-Serumkonzentrationen führen, wenn die Dosis nicht angepasst wird (s. Tabelle für die Dosierung im Fall von eingeschränkter Nierenfunktion).

Kinder und Jugendliche

Kinder (1 Monat bis 12 Jahre)

Die übliche intravenöse Tagesdosis beträgt 40 mg/kg Körpergewicht, meistens verteilt auf 4 Einzelgaben, d.h. 10 mg/kg Körpergewicht alle 6 Stunden. Die Dosis kann auf 60 mg/kg Körpergewicht pro Tag erhöht werden (siehe Kapitel 5.1).

Kleinkinder bis zu einem Monat

Für junge Kleinkinder und Neugeborene kann die Dosis geringer sein. Es wird eine Initialdosis von 15 mg/kg Körpergewicht und eine Erhaltungsdosis von 10 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden in der ersten Lebenswoche und dann alle 8 Stunden bis zum Alter von einem Monat empfohlen. Eine Überwachung der Serumkonzentrationen kann erforderlich sein.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis an die Ausscheidungsleistung der Nieren angepasst werden. Eine Bestimmung der Vancomycin-Serumkonzentrationen kann dazu - besonders bei schwerkranken Patienten mit wechselnder Nierenleistung - hilfreich sein.
Die folgende Dosierungstabelle für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann als Orientierung dienen. Die Initialdosis sollte mindestens 15 mg/kg betragen.

Kreatinin-Clearance [ml/min]	***Vancomycin-Dosis [mg/24 Stunden]***
> 100	2000-1500
100-70	1500-1000
70-30	1000-500
20	300
10	150

Patienten mit Anurie
Die Intialdosis zum Erreichen therapeutischer Serumkonzentrationen beträgt 15 mg/kg Körpergewicht. Die Erhaltungsdosis beträgt etwa 1,9 mg/kg/24 Std. Bei erwachsenen Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion kann zur Vereinfachung statt der täglichen Dosis eine Erhaltungsdosis von 250 bis 1000 mg in Abständen von mehreren Tagen gegeben werden.
Dosierung bei Hämodialyse
Bei Patienten mit Anurie und mit regelmäßiger Hämodialyse, ist folgende Dosierung möglich: Sättigungsdosis 1000 mg, Erhaltungsdosis 1000 mg alle 7 - 10 Tage.
Werden zur Hämodialyse Polysulfonmembranen verwendet ("high flux dialysis"), verkürzt sich die Halbwertszeit von Vancomycin. Bei Patienten, die regelmäßig hämodialysiert werden, kann eine zusätzliche Erhaltungsdosis erforderlich sein.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Dosis bei Patienten mit Leberinsuffizienz reduziert werden muss.
Überwachung der Vancomycin-Serumkonzentrationen:
Die Serumkonzentration von Vancomycin sollte am 2. Tag der Behandlung unmittelbar vor Verabreichung der nächsten Dosis und eine Stunde nach der Infusion überprüft werden. Die therapeutischen Vancomycin-Blutspiegel sollten eine Stunde nach Ende der Infusion zwischen 30 und 40 mg/l (max. 50 mg/l), der minimale Blutspiegel (kurz vor der nächsten Administration) zwischen 5 und i ≥ 10 mg/l liegen. Abhängig vom Infektionsort und der Empfindlichkeit der Erregers können Talspiegelwerte von 15-20 mg/l notwendig sein, um eine Wirkung zu erzielen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Die Serumkonzentration sollte normalerweise zwei- bis dreimal pro Woche überprüft werden.
Art der Anwendung
Parenteral soll Vancomycin nur als langsame intravenöse Infusion (nicht mehr als 10 mg/min, Einzeldosen auch von weniger als 600 mg über mindestens 60 min) und in ausreichender Verdünnung (mindestens 100 ml pro 500 mg bzw. mindestens 200 ml pro 1000 mg) verabreicht werden.
Patienten, bei denen die Flüssigkeitsaufnahme eingeschränkt werden muss, kann auch eine Lösung von 500 mg/50 ml bzw. von 1000 mg/100 ml gegeben werden. Bei dieser höheren Konzentration kann das Risiko infusionsbedingter Nebenwirkungen erhöht sein.
Für Hinweise zur Zubereitung der Infusionslösung siehe Abschnitt 6.6.
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 .

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Warnhinweise:
Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxis) muss die Behandlung mit Vancomycin sofort abgebrochen und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden (z. B. Anthistaminika, Kortikosteride, und – falls nötig – künstliche Beatmung).
Bei akuter Anurie sowie bei Vorschädigung des Cochlea-Apparates darf Vancomycin nur bei vitaler Indikation infundiert werden.
Rasche Bolusgabe (d.h. innerhalb mehrerer Minuten) kann übermäßige Hypotonie (einschließlich Schock und, selten, Herzstillstand), histaminartige Reaktionen und makulopapulären bzw. erythematösen Ausschlag ('Roter Mann-Syndrom' oder 'Roter-Hals-Syndrom') zur Folge haben.
Vancomycin sollte langsam als verdünnte Lösung (2,5 bis 5,0 g/l) mit einer maximalen Rate von 10 mg/min und über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten infundiert werden, um

Reaktionen, die durch eine zu schnelle Infusion verursacht werden, zu vermeiden. Beim Beenden der Infusion gehen diese Reaktionen für gewöhnlich sofort zurück.
Wegen der Gefahr von Nekrosen darf Vancomycin nur intravenös verabreicht werden. Das Risiko von venösen Irritationen wird minimiert, wenn das Arzneimittel in Form einer verdünnten Lösung verabreicht und die Injektionsstelle gewechselt wird.
Bei Verabreichung von Vancomycin als intraperitoneale Injektion während kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse wurde ein Zusammenhang mit einem Syndrom chemischer Peritonitis beobachtet.
Vancomycin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden, da die Wahrscheinlichkeit toxischer Effekte im Falle anhaltend hoher Konzentration im Blut viel höher ist. Die Dosis sollte entsprechend des Grades der renalen Beeinträchtigung reduziert werden. Das Toxizitätsrisiko wird durch hohe Konzentrationen im Blut bzw. länger andauernde Therapie deutlich erhöht. Der Blutspiegel sollte überwacht und Nierenfunktionstests sollten regelmäßig durchgeführt werden. Zusätzliche Vorsicht ist geboten, wenn Vancomycin gleichzeitig mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln angewendet wird.
Bei Patienten mit vorhergehender Taubheit, die überhöhte intravenöse Dosen erhielten, oder die gleichzeitig mit einem anderen ototoxischen Wirkstoff wie etwa Aminoglykosid behandelt wurden, wurde über eine vorübergehende bzw. permanente Ototoxizität berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einer Taubheit kann ein Tinnitus vorausgehen. Erfahrungen mit anderen Antibiotika lassen vermuten, dass die Taubheit trotz einer Einstellung der Behandlung weiter voranschreiten kann. Um das Risiko einer Ototoxizität zu reduzieren, sollte der Vancomycin-Spiegel im Blut regelmäßig bestimmt werden und die regelmäßige Überprüfung der Gehörfunktionen wird empfohlen.
Vancomycin sollte nicht bei Patienten mit vorbestehenden Gehörschäden angewendet werden. Wenn Vancomycin bei solchen Patienten angewendet wird, sollte die Dosis durch regelmäßige Überprüfung der Wirkstoff-Konzentration im Blut angepasst werden. Das Risiko von Gehörschäden ist bei älteren Patienten größer.
Vorsichtsmaßnahmen:
Vancomycin verursacht starke Gewebereizungen und verursacht bei intramuskulärer Injektion Nekrosen an der Injektionsstelle. Bei zahlreichen mit Vancomycin behandelten Patienten treten zum Teil schwere Schmerzen an der Injektionsstelle sowie Thrombophlebitis auf. Häufigkeit und Schweregrad einer Thrombophlebitis können durch die langsame Gabe des Arzneimittels als verdünnte Lösung (siehe Abschnitt 6.6) und durch regelmäßige Änderung der Injektionsstelle auf ein Minimum begrenzt werden. Die Häufigkeit von infusionsbedingten Reaktionen (Hypotonie, Flush, Erythem, Urtikaria und Pruritus) steigt mit der gleichzeitigen Verabreichung von Anästhetika. Dies kann durch ein Verabreichen von Vancomycin als Infusion mindestens 60 Minuten vor der Anästhesie-Einleitung reduziert werden.
Da Fälle von Kreuzallergien bekannt sind, muss Vancomycin bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Teicoplanin mit Vorsicht gegeben werden.
Eine Anästhetika-induzierte myokardiale Depression kann durch Vancomycin verstärkt werden. Während der Anästhesie müssen die Dosen gut verdünnt und langsam unter sorgfältiger kardialer Überwachung verabreicht werden. Lagerungswechsel sollten erst dann erfolgen, wenn die Infusion abgeschlossen ist, um eine posturale Anpassung zu ermöglichen.
Bei Patienten, die Vancomycin über einen längeren Zeitraum oder gleichzeitig mit anderen Medikamenten, die eine Neutropenie oder Agranulozytose verursachen können, verabreicht bekommen, sollte in regelmäßigen Abständen die Leukozytenzahl überwacht werden. Bei allen mit Vancomycin behandelten Patienten sollten regelmäßig Blut- und Harnuntersuchungen sowie Leber- und Nierenfunktionstests durchgeführt werden.
Ältere Menschen sind besonders anfällig für Hörschäden, weshalb bei Patienten, die über 60 Jahre alt sind, regelmäßige Tests des Hörvermögens durchgeführt werden sollten. Die gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Anwendung anderer neurotoxischer Substanzen sollte vermieden werden.
Regelmäßige Überwachung der Vancomycin-Konzentration im Blut ist notwendig bei hochdosierter Therapie und längerfristiger Anwendung, besonders bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder Gehörschäden sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit nephrotoxischen bzw. ototoxischen Wirkstoffen (siehe Abschnitt 4.2).
Wenn Vancomycin über einen längeren Zeitraum hinweg oder mit Arzneimitteln, die möglicherweise zu Neutropenie führen, verabreicht wird, muss eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes erfolgen.
Pädiatrische Anwendung: Vancomycin sollte bei Frühgeborenen und bei Kindern wegen ihrer noch nicht voll ausgebildeten Nierenfunktion und des möglichen Anstiegs der Vancomycin-Serumkonzentrationen mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Die Vancomycin-Konzentrationen im Blut sollten aus diesem Grund sorgfältig überwacht werden. Gleichzeitige Gabe von Vancomycin und Anästhetika wurde mit Erythem und histamin-ähnlichem Flush bei

Kindern in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.5).
Die Häufigkeit infusionsbedingter Reaktionen (Hypotonie, Flush, Erythem, Urtikaria und Pruritus) erhöht sich bei gleichzeitiger Gabe von Anästhetika (siehe Abschnitt 4.5).
Im Falle schwerer anhaltender Diarrhöe muss die Möglichkeit einer gegebenfalls lebensbedrohlichen pseudomembranösen Enterokolitis in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8). Es dürfen keine Arzneimittel gegen Diarrhöe verabreicht werden.
Eine Langzeitanwendung von Vancomycin kann eine Überwucherung mit resistenten Mikroorganismen verursachen. Eine engmaschige Überwachung des Patienten ist wichtig. Kommt es im Rahmen der Therapie zu einer Superinfektion, sollten geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere potentiell nieren- bzw. gehörschädigende Medikamente

Eine gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Gabe von Vancomycin und anderen potentiell oto- oder nephrotoxischen Medikamenten kann die Oto- und/oder Nephrotoxizität verstärken. Besonders bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosiden ist eine sorgfältige Überwachung notwendig. In diesen Fällen muss die Maximaldosis auf 500 mg Vancomycin alle 8 Stunden begrenzt werden.

Anästhetika

Es gibt Berichte, dass die Häufigkeit der möglichen Nebenwirkungen (wie z. B. Hypotonie, Hautrötung, Erythem, Urtikaria und Pruritus) bei gleichzeitiger Gabe von Vancomycin und Anästhetika zunimmt. Um diese Erscheinungen zu vermeiden, sollte Vancomycin mindestens 60 Minuten vor Einleitung der Anästhesie verabreicht werden.

Muskelrelaxantien

Wird Vancomycin während oder unmittelbar nach Operationen verabreicht, können die Wirkungen gleichzeitig verabreichter Muskelrelaxantien (z. B. Succinylcholin), wie etwa eine neuromuskuläre Blockade, verstärkt oder verlängert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten Daten zu einer Anwendung von Vancomycin während der Schwangerschaft vor. Tierversuche haben keine Hinweise auf Auswirkungen auf die Schwangerschaftsdauer oder die Entwicklung des Embryos und Fötus ergeben (siehe Abschnitt 5.3).
Jedoch passiert Vancomycin die Plazenta und ein mögliches Risiko embryonaler und neonataler Oto- und Nephrotoxizität kann nicht ausgeschlossen werden. Vancomycin sollte daher während der Schwangerschaft nur falls unbedingt notwendig und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Vancomycin geht in die Muttermilch über und sollte daher während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika keine Wirkung gezeigt haben. Vancomycin sollte aufgrund der potenziell beim Säugling auftretenden Nebenwirkungen (Störungen der Darmflora mit Durchfällen, Sprosspilzbesiedlung und möglicherweise Sensibilisierung) bei stillenden Müttern nur mit Vorsicht angewendet werden. Nach Abwägung der Erfordernis des Medikamentes für die stillende Mutter sollte es in Betracht gezogen werden, das Stillen einzustellen.

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

Vancomycin hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	(≥1/10)
Häufig:	(≥1/100, <1/10),
Gelegentlich:	(≥1/1.000, <1/100)
Selten:	(≥1/10.000, <1/1.000),
Sehr selten:	(<1/10.000),
nicht bekannt:	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten:	Agranulozytose, Neutropenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten:	Anaphylaktische Reaktionen und Hypersensitivitäts-Reaktionen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich:	Vorübergehende oder anhaltende Einschränkung der Gehörfunktion

Selten:	Tinnitus, Schwindel
Herzerkrankungen	
Sehr selten:	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie, Thrombophlebitis
Sehr selten:	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe, Stridor
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Selten:	Übelkeit
Sehr selten:	Pseudomembranöse Enterokolitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Exanthem und Schleimhautentzündungen, Pruritus, Urtikaria
Selten:	IgA-induzierte bullöse Dermatose
Sehr selten:	Schwere Hauterkrankungen mit lebensbedrohlichen allgemeinen Symptomen (z.B. exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom oder Lyell's-Syndrom , AGEP (Akute generalisierte exanthematische Pustulose)
Nicht bekannt	DRESS (Arzneimittel-Reaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Niereninsuffizienz, manifestiert vor allem durch erhöhte Serumkreatinin- oder Serumharnstoff-Konzentrationen
Selten:	Interstitielle Nephritis und/oder akutes Nierenversagen
Nicht bekannt	Akute tubuläre Nekrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Phlebitis, Rötung des Oberkörpers ('Roter Hals-' oder 'Roter Mann-Syndrom'), Schmerzen und Krämpfe in Brust- und Rückenmuskulatur
Selten:	Arzneimittelfieber und Schüttelfrost

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
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
Berichte über Toxizität durch Überdosierung von Vancomycin liegen vor. Bei einem zweijährigen Kind führte die intravenöse Gabe von 500 mg zu einer letalen Vergiftung. Die Verabreichung von 56 g innerhalb von 10 Tagen führte bei einem Erwachsenen zu Niereninsuffizienz.
Bei bestimmten Risikokonstellationen (z. B. bei stark eingeschränkter Nierenfunktion) kann es zu hohen Serumkonzentrationen und zu ototoxischen und nephrotoxischen Effekten kommen.
Maßnahmen bei Überdosierung:
- Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.
- Eine symptomatische Behandlung unter Aufrechterhaltung der Nierenfunktion ist erforderlich.
- Vancomycin wird durch Hämo- und Peritonialdialyse nur in geringen Mengen aus dem Blut entfernt. Zur Reduktion der Serumkonzentrationen von Vancomycin wurde Hämofiltration oder Hämoperfusion mit Polysulfon-Harzen angewendet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Glycopeptid-Antibiotika
ATC-Code: J01XA01
Wirkmechanismus:
Vancomycin ist ein trizyklisches Glycopeptid-Antibiotikum, das die Synthese der Zellwand senstitiver

Erreger hemmt, indem es mit hoher Affinität an den D-Alanyl-D-Alanin-Terminus der Zellwand-Vorläuferstrukturen bindet. Das Medikament wirkt bakterizid auf sich teilende Mikroorganismen.

PK/PD-Verhältnis:

Vancomycin weist eine konzentrationsabhängige Aktivität auf, wobei der Bereich unterhalb der Konzentrationskurve (AUC) dividiert durch die minimale Hemmkonzentration (MHK) des Zielorganismus den primär prädiktiven Wert für die Wirksamkeit bildet. Auf Grundlage von Informationen, die durch in-vitro- und Tierversuche sowie, in eingeschränktem Maß, Versuchen am Menschen erlangt wurden, wurde ein AUC/MHK-Verhältnis von 400 als PK/PD-Zielwert in Hinblick auf die klinische Wirksamkeit von Vancomycin festgelegt. Um diesen Zielwert bei einer MHK von >0.5 mg/l zu erreichen, muss eine Dosierung im höheren Bereich erfolgen und hohe Talspiegel-Serumkonzentrationen (15 - 20 mg/l) sind nötig (siehe Abschnitt 4.2).

Resistenzmechanismen:

Eine erworbene Glykopeptid-Resistenz basiert auf dem Erwerb verschiedener Van-Gen-Komplexe und der Variation von D-Alanyl-D-Alanin zu D-Alanyl-D-Laktat oder D-Analyl-D-Serin, die Vancomycin nur gering binden, da eine entscheidende Stelle zur Wasserstoffbindung fehlt. Diese Form der Resistenz wird vor allem bei Enterococcus faecium beobachtet.

Die verringerte Sensibilität bzw. die Resistenz gegenüber Vancomycin bei Staphylococcus ist nicht genau aufgeklärt. Mehrere genetische Elemente und mehrfache Mutationen sind erforderlich.

Eine Kreuz-Resistenz mit Teicoplanin wurde berichtet.

Empfindlichkeit

Vancomycin wirkt gegen gram-positive Bakterien. Gram-negative Bakterien sind resistent.

Die MHK-Grenzwerte, die empfindliche von resistenten Organismen trennen, sind wie folgt:

EUCAST-Empfehlungen (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

	Sensibel	Resistent
Staphylococcus spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Enterococcus spp.[1]	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Streptococcus spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Gram-positive Anaerobier	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
nicht spezies-spezifische Grenzwerte[2]	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

[1] Der S/I-Grenzwert für Vancomycin wurde auf 4 mg/l erhöht, um eine Trennung der Wildtyp-MHK-Streuung mancher Spezies zu verhindern.

[2] Nicht-spezies-spezifische Grenzwerte wurden hauptsächlich auf Grundlage von PK/PD-Daten festgelegt und hängen nicht mit der MHK-Streuung spezifischer Spezies zusammen. Sie sind nur anwendbar bei Spezies, denen kein spezies-spezifischer Grenzwert zugeteilt wurde und nicht bei den Spezies, bei denen eine Sensibilitätsprüfung nicht empfohlen wird.

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz bestimmter Spezies kann örtlich und im zeitlichen Verlauf variieren und lokale Informationen über die Resistenzsituation sind wünschenswert, insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen. Falls erforderlich sollte Expertenrat eingeholt werden, wenn die lokale Prävalenz der Resistenz dazu führt, dass die Wirksamkeit der Substanz bei mindestens einigen Infektionstypen in Frage gestellt ist.

Üblicherweise empfindliche Spezies:
Gram-positiv
Enterococcus faecalis.
Staphylococcus aureus
Staphylococcus Koagulase-negativ
Streptococcus spp.
Streptococcus pneumoniae.
Clostridium spp
Spezies, bei denen die erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann:
Enterococcus faecium
Natürlicherweise resistente Spezies:
Gram-negative Bakterien
Chlamydia spp.
Mykobakterien
Mycoplasma spp.
Rickettsia spp.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen nach der intravenösen Infusion von 1 g Vancomycin

über 60 min betrugen am Ende der Infusion etwa 63 mg/l, nach 2 h etwa 23 mg/l und nach 11 h etwa 8 mg/l.
Wird Vancomycin während einer Peritonealdialyse intraperitoneal gegeben, so gelangen während der ersten 6 Stunden ca. 60% in den systemischen Kreislauf. Nach intraperitonealer Gabe von 30 mg/kg werden Serumspiegel von ca. 10 mg/l erreicht.

Verteilung

Vancomycin verteilt sich nach intravenöser Gabe in fast allen Geweben. In Pleura-, Perikard-, Aszites- und Synovialflüssigkeit sowie im Herzmuskel und in den Herzklappen werden ähnlich hohe Konzentrationen wie im Blutplasma erreicht. Das scheinbare Verteilungsvolumen im "steady state" wird mit 0,43 (bis zu 0,9) l/kg angegeben. Bei nicht entzündeten Meningen passiert Vancomycin die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Umfang.

Elimination

Vancomycin wird zu 55% an Plasmaproteine gebunden. Es wird nur zu einem geringen Teil metabolisiert. Nach parenteraler Gabe wird es fast vollständig als mikrobiologisch aktive Substanz (ca. 70 - 80% innerhalb von 24 Stunden) durch glomeruläre Filtration über die Nieren ausgeschieden. Die biliäre Ausscheidung ist unbedeutend (weniger als 5% einer Dosis).
Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt die Halbwertzeit im Serum ca. 4 - 6 Stunden, bei Kindern 2,2 bis 3 Stunden. Eingeschränkte Nierenfunktion kann den Aussscheidungsprozess verlängern (bis auf 7,5 Tage).
Die Clearance von Vancomycin aus dem Plasma korreliert annähernd mit der glomerulären Filtrationsrate. Die gesamte systemische und renale Clearance von Vancomycin kann bei älteren Patienten vermindert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten, die auf konventionellen Studien zur pharmakologischen Sicherheit und auf der Toxizität nach wiederholter Gabe basieren, zeigen keine spezielle Gefährdung für den Menschen.
Zur mutagenen Wirkung sind nur begrenzte Daten verfügbar, sie zeigen keine Hinweise einer Gefährdung. Langzeitstudien an Tieren zur Karzinogenität sind nicht verfügbar. In Teratogenitäts-Studien, bei denen Ratten und Kaninchen Dosen verabreicht wurden, die ungefähr der menschlichen Dosis auf Basis der Körperoberfläche (mg/m^2) entsprechen, wurden weder direkte noch indirekte teratogene Effekte beobachtet.
Tierstudien zur Anwendung in der Peri-/Postnatalperiode und zu 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 es mit anderen Substanzen gemischt wird. Deshalb sollte jede parenterale Lösung vor der Verabreichung visuell auf Ausfällungen und Verfärbungen überprüft werden. Um Ausfällungen zu vermeiden, sollten Spritzen und intravenöse Katheter zwischen der Gabe von Vancomycin CNP und anderen Arzneimitteln mit einer physiologischen Natriumchlorid-Lösung gespült werden.
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
Mischungen von Lösungen von Vancomycin und Betalactam-Antibiotika sind physikalisch nicht kompatibel. Die Wahrscheinlichkeit von Ausfällungen nimmt mit höheren Konzentrationen von Vancomycin zu. Es wird empfohlen, die intravenösen Zuleitungen zwischen der Verabreichung dieser Antibiotika ausreichend zu spülen. Ebenso wird empfohlen, die Vancomycin-Lösung auf 5 mg/ml oder weniger zu verdünnen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Haltbarkeit der zubereiteten Infusionslösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung wurde bei Aufbewahrung für 96 Stunden bei 2-8°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Gesamtdauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2-8°C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Durchstechflasche 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

Durchstechflaschen aus farblosem Typ I-Glas mit Bromobutyl Gummi-Stopfen und Flip-top-Kappe.
Packungen mit 1 Durchstechflasche oder 5 Durchstechflaschen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Herstellung des Konzentrats:

Der Inhalt einer Durchstechflasche mit 500 mg Vancomycin wird in 10 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke aufgelöst.
Der Inhalt einer Durchstechflasche mit 1000 mg Vancomycin wird in 20 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke aufgelöst.
Ein ml der gebrauchsfertigen Lösung enthält 50 mg Vancomycin.

Herstellung der Infusionslösung

Das Konzentrat kann mit sterilem Wasser für Injektionszwecke, 9 mg/ml Natriumchlorid oder 50 mg/ml Glukose verdünnt werden.
Durchstechflache mit 500 mg Vancomycin: Um eine Infusionslösung mit 5 mg/ml herzustellen, werden 10 ml Konzentrat mit 90 ml des Lösungsmittels verdünnt.
Durchstechflache mit 1000 mg Vancomycin: Um eine Infusionslösung mit 5 mg/ml herzustellen, werden 10 ml Konzentrat mit 180 ml des Lösungsmittels verdünnt.
Die Vancomycinkonzentration in der Infusionslösung darf 2,5-5 mg/ml nicht überschreiten.

Aussehen der Infusionslösung

Die Infusionslösung ist vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung zu kontrollieren.
Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar und frei von Partikeln ist.
Aufbewahrungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Verabreichung:

Die gewünschte Dosis sollte langsam als intravenöse Infusion mit einer Geschwindigkeit von maximal 10 mg/Minute über mindestens 60 Minuten oder länger verabreicht werden.
Um Ausfällungen aufgrund des niedrigen pH-Werts von Vancomycinhydrochlorid-Lösungen zu vermeiden, sollten alle intravenösen Kanülen und Katheter mit einer Kochsalzlösung gespült werden.
Vancomycin-Lösungen werden grundsätzlich getrennt verabreicht, wenn die chemische und physikalische Kompatibilität mit einer anderen Infusionslösung nicht nachgewiesen ist (siehe Abschnitt 6.2).

Entsorgung

Durchstechflasche nur einmal verwenden. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu verwerfen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

CNP Pharma GmbH
Marienplatz 10-12
94081 Fürstenzell
Deutschland

8. Zulassungsnummer

1–31043

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

1. Februar 2012.

10. Stand der Information

September 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.