Vancomycin Hikma 500 mg-Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine 500 mg Durchstechflasche enthält:
500 mg Vancomycin (als Vancomycin-Hydrochlorid) entsprechen nicht weniger als 525.000 IE.
Nach Rekonstitution in 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die resultierende Infusionslösung 50 mg/ml Vancomycin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Homogenes weißes bis gelblich weißes gefriergetrocknetes Pulver.
Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung liegt bei 2,5 – 4,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vancomycin, intravenös verabreicht, ist indiziert zur Behandlung bei schweren, möglicherweise lebensbedrohenden Infektionen durch empfindlichen Gram-positive Erreger, die nicht mit anderen weniger toxischen Antibiotika wie Penicillinen und Cephalosporinen behandelt werden können oder auf diese nicht angesprochen haben.
Vancomycin sollte für diese Fälle mit spezifischer Indikation vorbehalten werden, um das Risiko von Resistenzbildung zu minimieren.
Vancomycin wird angewendet zur Behandlung der folgenden schweren Infektionen verursacht durch empfindliche Mirkoorgansimen (siehe Abschnitt 5.1):

– Endokarditis
– Knocheninfektionen (Osteomyelitis)
– Pneumonie
– Weichteilinfektionen

Eine durch Enterokokken, Streptococcus viridans oder Streptococcus bovis hervorgerufene Endokarditis sollte mit einer Kombination aus Vancomycin und einem Aminoglykosid behandelt werden.
Bei Patienten mit hohem Risiko für bakterielle Endokarditis kann Vancomycin zur perioperativen Prophylaxe gegen bakterielle Endokarditis eingesetzt werden, wenn sie sich großen chirurgischen Eingriffen (z.B. Herz- und Gefäßoperationen usw.) unterziehen müssen und kein geeignetes Betalactam-Antibiotikum bekommen können.
Die offiziellen Leitlinien zur sachgerechten Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vancomycin Hikma- Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird über eine intravenöse Infusion verabreicht. Jede Dosis sollte mit einer Infusionsgeschwindigkeit von nicht mehr als 10 mg/min oder über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten (je nachdem was länger dauert) gegeben werden.
Die Dosis muss individuell entsprechend dem Gewicht, Alter und der Nierenfunktion eingestellt werden.
Dosierungen
Patienten mit normaler Nierenfunktion
Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre
Die empfohlene intravenöse Tagesdosis beträgt 2.000 mg, aufgeteilt auf Dosen von 500 mg alle 6 Stunden oder 1000 mg alle 12 Stunden.
Bei bakterieller Endokarditis ist das allgemein anerkannte Dosisregime 1000 mg Vancomycin intravenös alle 12 Stunden für 4 Wochen, entweder allein oder in Kombination mit anderen Antibiotika (Gentamicin plus Rifampin, Gentamicin, Streptomycin). Enterokkokken-Endokarditis wird über 6 Wochen mit Vancomycin in Kombination mit einem Aminoglykosid behandelt, entsprechend den nationalen Empfehlungen.
Perioperative Prophylaxe gegen eine bakterielle Endokarditis:
Erwachsene erhalten vor dem chirurgischen Eingriff (vor der Narkoseeinleitung) intravenös 1000 mg Vancomycin und abhängig von Operationsdauer und -typ kann eine Dosis von 1000 mg Vancomycin intravenös. 12 Stunden postoperativ verabreicht werden.
Kinder und Jugendliche
Kinder von einem Monat bis zu 12 Jahre:
Die empfohlene intravenöse Dosis beträgt 10 mg/kg, alle 6 Stunden oder 20 mg/kg alle 12 Stunden.
Säuglinge und Neugeborene:
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 15 mg/kg, gefolgt von 10 mg/kg alle 12 Stunden während der ersten Lebenswoche und danach alle 8 Stunden bis zu einem Alter von 1 Monat. Eine sorgfältige Überwachung der Serumkonzentration von Vancomycin wird empfohlen (siehe unten).
Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten:
Aufgrund der nachlassenden Nierenfunktion im Alter können bei älteren Patienten niedrigere Erhaltungsdo-

sen erforderlich sein.

Schwergewichtige Patienten:

Eine Änderung der üblichen Tagesdosierungen kann erforderlich sein.

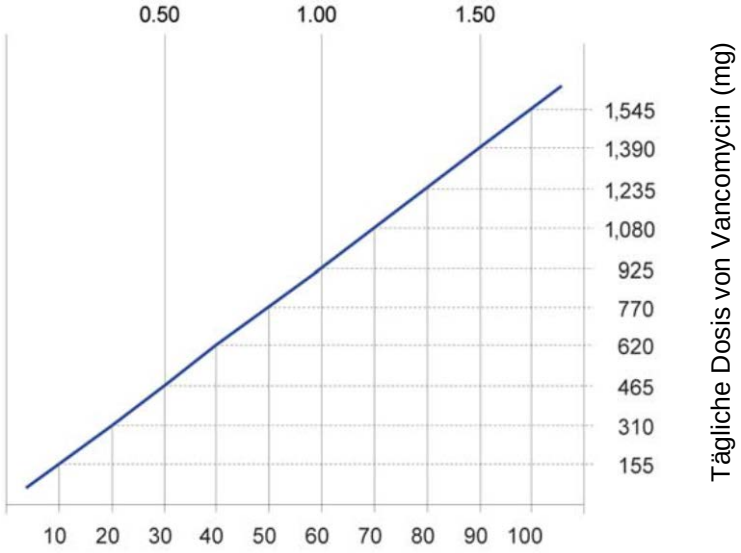
Patienten mit Leberinsuffizienz

Es gibt keinen Nachweis, dass die Dosis bei Patienten mit Leberinsuffizienz reduziert werden muss.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen muss die Dosis angepasst werden und das folgende Nomogramm kann als Orientierungshilfe dienen. Die sorgfältige Überwachung der Serumkonzentration von Vancomycin wird empfohlen (siehe unten).

Kreatinin-Clearance (ml/s)



Kreatinin-Clearance (ml/min)

Dosis Nomogramm für Erwachsene mit gehinderter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörungen darf die Anfangsdosis nicht unter 15 mg/kg liegen. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollte vorzugsweise eine Erhaltungsdosis zwischen 250 mg und 1 g im Abstand von mehreren Tagen gegeben werden, anstatt niedrigere Tagesdosen zu verabreichen.

Patienten mit Anurie (praktisch keine Nierenfunktion mehr) sollten bis zum Erreichen der therapeutischen Serumkonzentration eine Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht erhalten. Die Erhaltungsdosen betragen 1,9 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden. Zur Vereinfachung, können erwachsene Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen statt einer täglichen Dosis eine Erhaltungsdosis von 250 – 1000 mg in Abständen von mehreren Tagen erhalten.

Dosierung bei Hämodialyse

Für Patienten mit völlig fehlender Nierenfunktion, selbst bei regelmäßiger Hämodialyse, ist die folgende Dosierung möglich:

Sättigungsdosis 1000 mg, Erhaltungsdosis 1000 mg alle 7 bis 10 Tage.

Bei Verwendung von Polysulfon-Membranen für die Hämodialyse („High-Flux-Dialyse“) verkürzt sich die Halbwertszeit von Vancomycin. Bei regelmäßig hämodialysierten Patienten kann eine zusätzliche Erhaltungsdosis erforderlich werden.

Überwachung der Vancomycin Serumkonzentrationen

Die Serumkonzentration von Vancomycin sollte am zweiten Tag der Behandlung direkt vor der nächsten Dosis sowie eine Stunde nach der Infusion kontrolliert werden. Die therapeutischen Blutspiegel von Vancomycin sollten eine Stunde nach dem Ende der Infusion zwischen 30 und 40 mg/l (maximal 50 mg/l) liegen, die Talspiegel (kurz vor der nächsten Verabreichung) sollte zwischen 5 und 10 mg/l oder entsprechend den lokalen Empfehlungen liegen.

Die Konzentrationen sollten normalerweise zwei- oder dreimal pro Woche kontrolliert werden.

Art der Anwendung

Ausreichend verdünntes parenterales Vancomycin (mindestens 100 ml für 500 mg oder mindestens 200 ml für 1000 mg) sollte als langsame intravenöse Infusion (höchstens 10 mg/Minute über eine Dauer von mindestens 60 Minuten) gegeben werden.

Bei Patienten, bei denen die Flüssigkeitsaufnahme begrenzt werden muss, kann eine Konzentration von 500 mg/50 ml oder 1000 mg/100 ml verwendet werden. Bei diesen höheren Konzentrationen kann das Risiko infusionsbedingter Nebenwirkungen erhöht sein.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer hängt von der Schwere der Infektion sowie vom klinischen und bakteriologischen

Verlauf ab.

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 akuter Anurie oder einer Schädigung der Cochlea darf Vancomycin nur wenn absolut notwendig angewendet werden oder wenn keine sicheren Alternativen zur Verfügung stehen.

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Anaphylaxie) muss die Behandlung mit Vancomycin sofort abgebrochen werden und die üblichen geeigneten Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden (z.B. Antihistaminika, Kortikosteroide und falls notwendig, künstliche Beatmung).

Bei rascher Bolusinfusion (z. B. über einige Minuten) können ein verstärkter Blutdruckabfall (bis hin zum Schock und - selten - Herzstillstand), histaminartige Reaktionen und makulopapulöse oder erythematöse Exantheme (Red-Man-Syndrom oder Red-Neck-Syndrom) auftreten. Vancomycin ist in einer verdünnten Lösung (2,5 bis 5,0 g/l) über eine Zeitdauer von mindestens 60 Minuten und mit einer Geschwindigkkeit von nicht mehr als 10 mg/min zu infundieren, um Reaktionen durch eine zu rasche Infusion zu vermeiden. Bei Abbruch der Infusion kommen diese Reaktionen in der Regel sofort zum Stillstand.

Vancomycin darf wegen des Nekroserisikos nur als intravenöse Injektion verabreicht werden. Das Risiko von venösen Irritationen wird minimiert, wenn das Arzneimittel in Form einer verdünnten Lösung verabreicht und die Injektionsstelle gewechselt wird.

Die Verabreichung von Vancomycin durch intraperitoneale Injektion während einer kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse wurde mit dem chemischen Peritonitis Syndrom in Verbindung gebracht.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Nephrotoxizität: Vancomycin muss bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit Vorsicht eingesetzt werden, da bei anhaltend hohen Blutkonzentrationen die Möglichkeit für toxische Wirkungen wesentlich höher ist. Bei der Behandlung dieser Patienten und solcher, die eine gleichzeitige Behandlung mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln erhalten (z.B. Aminoglykoside), müssen serielle Tests der Nierenfunktion durchgeführt und das geeignete Dosisregime eingehalten werden, um das Risiko einer Nephrotoxizität auf ein Minimum zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit vorbestehender Schwerhörigkeit:

Ototoxizität: Über eine Ototoxizität, die vorübergehend oder andauernd auftritt (siehe Abschnitt 4.8) wurde in Patienten mit vorbestehender Schwerhörigkeit beichtet, die eine hohe intravenöse Dosis oder gleichzeitig ein anderes ototoxisches Arzneimittel wie ein Aminoglykosid erhielten. Einer Gehörlosigkeit kann ein Tinnitus vorausgehen. Erfahrungen mit anderen Antibiotika legen nahe, dass sich die Gehörlosigkeit trotz Beenden der Behandlung weiter verschlimmert. Um das Ototoxizitätsrisiko gering zu halten, sollten die Blutspiegel in regelmäßigen Zeitabständen bestimmt werden; darüber hinaus wird auch die regelmäßige Untersuchung der Gehörfunktion empfohlen.

Vorsichtsmaßnahmen

Vancomycin wirkt stark gewebereizend und verursacht bei intramuskulärer Injektion Nekrosen an der Injektionsstelle. Bei vielen Patienten treten bei Infusion von Vancomycin - gelegentlich schwere - Schmerzen und Thrombophlebitiden auf. Häufigkeit und Schwere einer Thrombophlebitis können dadurch minimiert werden, dass das Arzneimittel sehr langsam und in verdünnter Lösung verabreicht wird (siehe Abschnitt 6.6). Die Infusionsstellen sollten regelmäßig gewechselt werden. Die Häufigkeit infusionsbezogener Reaktionen (Hypotonie, Flush, Erythem, Urticaria und Pruritus) nimmt bei gleichzeitiger Anwendung von Anästhetika zu. Dies kann vermieden werden, wenn Vancomycin mehr als 60 Minuten vor Einleitung der Narkose infundiert wird.

Da Fälle von Kreuzallergien berichtet wurden, ist Vancomycin bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Teicoplanin mit Vorsicht anzuwenden.

Eine Anästhetika-induzierte Myokarddepression kann durch Vancomycin verstärkt werden. Während der Anästhesie muss die Dosis unter enger Überwachung der Herzfunktion gut verdünnt und langsam verabreicht werden. Ein Positionswechsel sollte bis zur Vollendung der Infusion verschoben werden, um die posturale Anpassung zu ermöglichen.

Bei Patienten, die Vancomycin als Langzeittherapie erhalten oder zusätzlich mit einem Arzneimittel, das eine Neutropenie oder Agranulozytose hervorrufen kann, behandelt werden, sollte regelmäßig ein Blutbild durchgeführt werden.

Bei allen Patienten, die Vancomycin erhalten, sollte das Blutbild, der Urin, die Leber und Nierenwerte regelmäßig kontrolliert werden.

Eine längere Anwendung von Vancomycin kann zu einer Überwucherung mit nichtempfindlichen Keimen führen. Diesbezüglich ist eine sorgfältige Beobachtung des Patienten wichtig. Wenn während der Therapie eine Superinfektion auftritt, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

Über eine pseudomembranöse Colitis wurde bei fast allen Antibiotika einschließlich Vancomycin berichtet, die in ihrem Schweregrad von leicht bis lebensbedrohend reichen kann. An diese Diagnose sollte daher unbedingt gedacht werden, wenn Patienten im Anschluss an die Anwendung von Vancomycin eine Diarrhö

entwickeln. Antiperistaltika sind kontraindiziert.
Die regelmäßige Kontrolle der Vancomycin-Blutspiegel ist bei Langzeittherapie angezeigt, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder beeinträchtigtem Hörvermögen sowie bei gleichzeitiger Anwendung von nephrotoxischen beziehungsweise ototoxischen Wirkstoffen.
Vancomycin sollte für Fälle mit spezifischer Indikation vorbehalten werden um das Risiko von Resistenzbildung zu minimieren.
Wenn Vancomycin zur empirischen Behandlung von Infektionen, bei denen auch gram-negative Bakterien in Verdacht stehen, eingesetzt wird, muss die Behandlung mit einem geeigneten antimikrobiellen Agens gegen diese Bakterien verbunden sein.
Die Dosis ist auf der Basis der Serumspiegel zu titrieren. Die Blutspiegel sind zu überwachen und die Nierenwerte regelmäßig zu kontrollieren.
Als allgemeine Empfehlung gilt, die Spiegel 2 – 3 mal wöchentlich zu kontrollieren.
Ältere Patienten sind besonders für einen Gehörschaden anfällig und es sollten daher aufeinander folgende Tests der Gehörfunktion durchgeführt werden, wenn sie über 60 Jahre alt sind. Eine begleitende oder sequentielle Anwendung anderer neurotoxischer Substanzen sollte vermieden werden.

Kinder und Jugendliche

Vancomycin sollte bei frühgeborenen Säuglingen und Kindern, aufgrund ihrer renalen Unreife und des möglichen Anstiegs der Serumkonzentration von Vancomycin, mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Die Vancomycinkonzentrationen im Blut sollten daher sorgfältig überwacht werden. Der gleichzeitige Einsatz von Vancomycin und Anästhetika bei Kindern wurde mit Erythemen und anaphylaktoiden Reaktionen in Verbindung gebracht. Falls die Verabreichung von Vancomycin als Operationsprophylaxe erforderlich ist, empfiehlt es sich, das Anästhetikum erst nach Beendigung der Vancomycin-Infusion zu verabreichen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere nephrotoxische oder ototoxische Arzneimittel

Die gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Anwendung von anderen potentiell neuro- oder nephrotoxischen Arzneimitteln insbesondere Gentamycin, Amphotericin B, Streptomycin, Neomycin, Kanamycin, Amikacin, Tobramycin, Viomycin, Bacitracin, Polymixin B, Colistin oder Cisplatin) kann die Nephrotoxizität und/oder Ototoxizität von Vancomycin verstärken und erfordert dementsprechend eine sorgfältige Überwachung des Patienten.
Aufgrund der synergistischen Wirkung (z.B. mit Gentamycin) muss die Höchstdosis in diesen Fällen auf 500 mg alle 8 Stunden begrenzt werden.

Anästhetika

Die gleichzeitige Anwendung von Vancomycin und Anästhetika wurde mit dem Auftreten von Erythemen, histaminartigen Flush-Reaktionen und anaphylaktoiden Reaktionen in Zusammenhang gebracht. Dies kann durch die Verabreichung von Vancomycin über 60 Minuten vor der Narkoseeinleitung reduziert werden.

Muskelrelaxantien

Wenn Vancomycin während oder direkt anch einem Eingriff gegeben wird, kann die Wirkung (neuromuskuläre Blockade) von Muskelrelaxanzien (z.B. Succinylcholin), die gleichzeitig gegeben werden verstärkt oder verlängert sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Sicherheit der Anwendung von Vancomycin während der Schwangerschaft beim Menschen vor. Studien zur Reproduktionstoxizität bei Tieren deuten nicht darauf hin, dass die Entwicklung des Embryos, Föten oder die Schwangerschaft beeinflusst wird (siehe Abschnitt 5.3).
Vancomycin passiert jedoch die Plazentaschranke, weshalb ein potenzielles Risiko für eine embryonale und neonatale Ototoxizität und Nephrotoxizität nicht ausgeschlossen werden kann. Vancomycin darf daher in der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Notwendigkeit und nach einer sorgfältigen Risiko-Nutzen- Abwägung angewendet werden.
In einer Studie wurden bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit dem Arzneimittel behandelt wurden, keine Gehörverluste oder Nephrotoxizität berichtet. Ein Säugling, dessen Mutter Vancomycin im dritten Trimenon erhielt, entwickelte eine Schallleitungsschwerhörigkeit, wobei der direkte Zusammenhang nicht nachgewiesen wurde.

Stillzeit

Vancomycin wird mit der Muttermilch ausgeschieden und darf daher während der Stillzeit nur verabreicht werden, wenn andere Antibiotika versagt haben. Vancomycin muss aufgrund von potentiellen Nebenwirkungen für den Säugling (Störungen der Darmflora mit Diarrhö, Kolonisierung durch hefeartige Pilze und möglicherweise Sensibilisierung) stillenden Müttern nur mit Vorsicht verabreicht werden.
Angesichts der Bedeutung dieses Arzneimittels für die stillende Mutter sollte die Entscheidung in Betracht gezogen werden, das Stillen zu beenden.
Vancomycin wird in die Muttermilch abgegeben und wir daher stillenden Frauen nicht empfohlen.

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

Vancomycin hat keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fä-

higkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die folgenden Nebenwirkungen sind entsprechend der MedDRA-Systemorganklassen und der folgenden Häufigkeitsdefinitionen aufgeführt:

Sehr häufig: ≥1/10,
Häufig: ≥1/100, <1/10,
Gelegentlich: ≥1/1000, <1/100,
Selten: ≥1/10.000, <1/1000,
Sehr selten: <1/10.000,
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Phlebitis und pseudo-allergische Reaktionen im Zusammenhang mit einer zu schnellen intravenösen Anwendung (als Infusionen) von Vancomycin.

Häufig	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
		Thrombozytopenie Neutropenie Agranulozytose Eosinophilie		
Erkrankungen des Immunsystems				
		Anaphylaktische Reaktionen Überempfindlichkeitsreaktionen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
	transiente oder permanente Taubheit	Tinnitus Schwindel		
Herzerkrankungen				
			Herzstillstand	
Gefäßerkrankungen				
Blutdruckabfall, Thrombophlebitis		Vaskulitis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Dyspnoe Stridor				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
		Übelkeit,	Pseudomembranöse Enterokolitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Exanthem und Mukositis, Pruritus, Urtikaria			Exfoliative Dermatitis Stevens-Johnson Syndrom Lyell's syndrome lineare IgA-bullöse Dermatose	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Niereninsuffizienz, die sich hauptsächlich durch erhöhtes Serumkreatinin oder harnstoffkonzentrationen manifestiert		interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Rötung von Oberkörper und Gesicht, Schmerzen und Krämpfe von Brust- und Rückenmuskeln		Arzneimittelfieber, Schüttelfrost		

Während oder kurz nach einer schnellen Infusion können anaphylaktische Reaktionen auftreten. Die Reaktionen klingen im Allgemeinen binnen 20 Minuten bis 2 Stunden nach Beendigung der Infusion ab.

Ototoxizität wurde vor allem bei Patienten beobachtet, die hohe Dosen, oder die gleichzeitig andere ototoxi-

sche Arzneimittel erhielten, oder die eine bereits bestehende Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder des Gehörs aufwiesen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung wurde über Toxizität berichtet. Die intravenöse Verabreichung von 500 mg an ein 2-jähriges Kind führte zu einer tödlichen Intoxikation. Die Verabreichung von insgesamt 56 g über 10 Tage an einen Erwachsenen führte zu Niereninsuffizienz. Bei bestimmten Risikokonstellationen (z.B. bei schwerer Nierenfunktionsstörung) können hohe Serumkonzentrationen und oto- sowie nephrotoxische Wirkungen auftreten.

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

- Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.
- Eine symptomatische Behandlung unter Aufrechterhaltung der Nierenfunktion ist erforderlich.
- Vancomycin wird durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse kaum aus dem Blut ausgewaschen. Hämofiltration oder Hämoperfusion mit Polysulfon-Harzen wurden angewendet, um die Serumkonzentrationen von Vancomycin zu senken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glykopeptid-Antibiotika
ATC-Code: J01XA01

Wirkmechanismus

Vancomycin ist ein Glykopeptid-Antibiotikum. Vancomycin hat eine bakterizide Wirkung auf wuchernde Keime, indem es die Biosynthese der Zellwand blockiert. Zusätzlich beeinträchtigt es die Permeabilität der bakteriellen Zellmembran und der RNS-Synthese.

Resistenzmechanismen

Die erworbene Resistenz gegenüber Glykopeptiden basiert auf dem Erwerb verschiedener van- Genkomplexe. Van-Gene kommen bei Staphylococcus aureus selten vor. Dort führen Veränderungen der Zellwandstruktur zu einer üblicherweise heterogenen „intermediären Empfindlichkeit“, was meistens heterogen ist.

Es gibt keine Kreuzresistenz zwischen Vancomycin und anderen Antibiotika, es kommen jedoch Kreuzresistenzen mit anderen Glykopeptid Antibiotika wie Teicoplanin vor. Sekundäre Resistenzbildung während einer Therapie sind selten.

In einigen Ländern wird ein Resistenzanstieg vor allem für Enterokokken beobachtet. Multiresistente Stämme von Enterococcus faecium sind besonders alarmierend.

Synergien

Die Kombination von Vancomycin und einem Aminoglycosid hat einen synergistischen Effekt auf viele Staphylococcus aureus Stämme, den nicht zu den Enterokokken gehörenden D-Streptokokken, Enterokokken und Streptokokken der Viridans-Gruppe. Die Kombination von Vancomycin mit Cephalosporin hat einen synergistischen Effekt auf einige Oxacillin-resistente Staphylococcus epidermidis Stämme. Die Kombination von Vancomycin und Rifampicin hat einen synergistischen Effekt gegen Staphylococcus epidermidis und einen partiellen synergistischen Effekt gegen Staphylococcus aureus Stämme. Da Vancomycin in Kombination mit einem Cephalosporin auch einen antagonistischen Effekt gegen einige Staphylococcus epidermidis Stämme hat und in Kombination mit Rifampicin gegen Staphylococcus aureus Stämme, ist ein vorheriges Testen auf Synergien nützlich.

Proben für Bakterienkulturen sollten genommen werden, um den Erreger zu isolieren und zu identifizieren, um seine Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin zu bestimmen.

Grenzwerte (Breakpoints)

Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) empfohlen von der EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) für Staphylococcus spp. und Streptococcus spp sind:

	Empfindlich	Resistent
Staphylococcus spp	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Enterococcus spp.	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
Streptococcus spp.	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L

Streptococcus pneumoniae	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Gram-positive anaerobes	≤ 2 mg/L	≤ 2 mg/L
Nicht-speziesbedingt*	≤ 2 mg/L	> 4 mg/L

* Nicht speziesspezifische Breakpoints wurden vorwiegend auf der Basis von PK/PD-Daten bestimmt und sind unabhängig von den MHK-Verteilungen einzelner Spezies. Sie sind nur bei den Arten anzuwenden, denen keine speziesspezifischen Breakpoints zugeteilt wurden, jedoch nicht bei den Arten, für die eine Resistenztestung nicht empfohlen wird.

Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Arten kann örtlich und im Verlauf der Zeit unterschiedlich sein. Deshalb sind Informationen über die lokale Resistenzsituation insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen vorteilhaft. Nach Bedarf sollten Fachleute hinzugezogen werden, wenn zumindest bei einigen Arten von Infektionen aufgrund der örtlichen Resistenzsituation nicht sicher von einer Wirksamkeit des Arzneimittels ausgegangen werden kann.

Vancomycin hat ein enges Wirkspektrum.

Klassen

Allgemein empfindliche Arten

Gram-positive aerobe Arten

Bacillus spp.
Enterococcus spp.
Enterococcus faecalis
Listeria spp.
Rhodococcus equi
Staphylococcus spp.
Staphylococcus aureus
Staphylococcus coagulase negative
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus spp.
Streptococcus pneumonia
Corynebacterium spp.

Arten, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen könnte

Enterococcus faecium
Streptococcus bovis
Streptococcus viridans

Natürlich resistent

Gram-negative aerobe Arten

Cocci und bacilli
Chlamydia spp.
Mycobacteria
Mycoplasma spp.
Rickettsia spp.
Treponema spp.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung:

Nach intravenöser Verabreichung verteilt sich Vancomycin fast im gesamten Gewebe und diffundiert in die pleurale, perikardiale, aszitische und synoviale Flüssigkeit, sowie in den Herzmuskel und die Herzklappen. Vergleichbar hohe Konzentrationen werden im Blutplasma erreicht. Daten über die Konzentrationen von Vancomycin in den Knochen (spongiosa, compacta) variieren stark. Das sichtbare Verteilungsvolumen im Steady-State wird mit 0,43 (bis 0,9) l/kg angegeben. In nicht entzündeten Hirnhäuten passiert Vancomycin nur geringfügig die Blut-Hirn-Schranke. Vancomycin ist an Plasmaproteine zu 30 bis 55 % oder sogar höher gebunden.

Elimination:

Vancomycin wird nur in geringem Ausmaß metabolisiert. Nach parenteraler Verabreichung wird es über glomeruläre Filtration über die Nieren fast komplett als mikrobiologisch wirksame Substanz (ca. 75 % bis 90 % in 24 Stunden) ausgeschieden. Die biliäre Ausscheidung ist nicht signifikant (unter 5 % je Dosis).

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion liegt die Halbwertzeit im Serum bei ca. 4 bis 6 (5 bis 11) Stunden, bei Kindern bei 2,2 bis 3 Stunden. Bei beeinträchtigter Nierenfunktion kann sich die Halbwertzeit von Vancomycin verlängern (bis zu 7,5 Tagen). Aufgrund der Ototoxizität von Vancomycin ist in solchen Fällen eine Therapie unterstützende Überwachung der Plasmakonzentrationen indiziert.

Durchschnittliche Plasmakonzentrationen nach einer intravenösen Infusion von 1000 mg Vancomycinüber 60 Minuten liegen bei ca. 63 mg/l nach Beendigung der Infusion, ca. 23 mg/l nach 2 Stundenund ca. 8 mg/l nach 11 Stunden.

Die Clearance von Vancomycin im Plasma entspricht in etwa der glomulären Filtrationsrate.

Die systemische und die renale Clearance können in älteren Patienten herabgesetzt sein.
Wie Studien in anephrischen Patienten zeigen, scheint die metabolische Clerance sehr niedrig zu sein.
Bei Menschen wurden bisher keine Vancomycin-Metaboliten nachgewiesen.
Falls Vancomycin während einer peritonealen Dialyse über den intraperitonealen Weg verabreicht wird, erreichen ca. 60 % die systemische Zirkulation innerhalb von 6 Stunden. Nach einer intraperitonealen Verabreichung von 30 mg/kg KG, werden Serumspiegel von ca. 10 mg/l erreicht.
Bei oraler Anwendung wird hochpolares Vancomycin praktisch nicht resorbiert. Nach dem Einnehmen findet man das Arzneimittel in aktiver Form in den Fäzes wieder. Daher ist es ein geeignetes Chemotherapeutikum bei pseudomembranöser Kolitis und Staphylokokkenkolitis.
Vancomycin diffundiert durch die Plazenta und verteilt sich im Nabelschnurblut.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die nichtklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Limitierte Daten zu mutagenen Wirkungen zeigen negative Ergebnisse, Langzeitstudien bei Tieren zum karzinogenen Potenzial sind nicht verfügbar. In Teratogenitätsstudien, wo Ratten und Kaninchen auf der Basis ihrer Körperfläche (mg/m^2) annährend so hohe Dosen wie Menschen erhielten, konnte keine direkte oder indirekte teratogene Wirkung beobachtet werden.
Tierstudien zur Anwendung in der perinatalen/postnatalen Periode und zu den Auswirkungen auf die Fertilität sind nicht verfügbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Die Vancomycin-Lösung hat einen niedrigen pH-Wert, wodurch eine chemische oder physikalische Instabilität verursacht werden kann, wenn sie mit anderen Substanzen gemischt wird. Jede parenterale Lösung muss vor Gebrauch auf Ausfällungen und Verfärbungen optisch überprüft werden.
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Kombinierte Therapie:

Bei einer Kombitherapie von Vancomycin mit einem anderen Antibiotikum oder einem Chemotherapeutikum müssen die Zubereitung separat verabreicht werden.
Mischungen aus Lösungen von Vancomycin und Betalaktam-Antibiotika haben sich als physikalisch inkompatibel erwiesen. Die Präzipitationswahrscheinlichkeit erhöht sich bei einer höheren Vancomycinkonzentration. Es wird empfohlen, die intravenösen Schläuche zwischen der Verabreichung dieser beiden Antibiotika auf geeignete Weise zu spülen. Es wird ebenfalls empfohlen, die Vancomycinlösungen auf 5 mg/ml oder weniger zu verdünnen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver:

2 Jahre.

Rekonstituiertes Konzentrat:

Nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke ist das Konzentrat umgehend zu verwenden.

Weiter verdünnte Lösungen:

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 48 Stunden bei 2 – 8 °C und 25 °C von Natriumchlorid 9 mg/ ml (0,9%) Injektionslösung und Glucose 50 mg/ml (5%) Injektionslösung gezeigt.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort angewendet werden, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung haben unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden. Wenn die Lösung nicht sofort angewendet wird, ist der Benutzer für die Lagerzeit und Bedingungen nach Anbruch vor der Anwendung verantwortlich. Sie sollte aber nicht länger als 24 Stunden bei 2 – 8 °C betragen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver vor dem Öffnen: Nicht über 25 °C lagern.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Rekonstituiertes Konzentrat und verdünntes Produkt:

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Durchstechflasche, Type I, von 10 oder 20 ml mit Gummistopfen und Aluminiumkappe und Flipp-off-artiger, leicht zu öffnender Plastikverschluss.

Packungsgrößen:

500 mg Durchstechflasche

Pulver in 10 ml Durchstechflasche, Schachtel mit 1 oder 10 Durchstechflaschen.

1000 mg Durchstechflasche

Pulver in 20 ml Durchstechflasche, Schachtel mit 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Produkt muss rekonstitiert werden und die entstandene Lösung vor Anwendung sofort weiter verdünnt werden.

Herstellung des rekonstituierten Konzentrats

500 mg Vancomycin-Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in 10 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke auflösen.

1000 mg Vancomycin-Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in 20 ml Wasser für Injektionszwecke auflösen.

Ein ml der rekonstituierten Lösung enthält 50 mg Vancomycin.

Aussehen der rekonstituierten Lösung

Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar und farblos bis leicht gelbbraun ohne sichtbare Partikel.

Aufbewahrungsbedingungen der rekonstituierten Lösung: siehe Fachinformation Abschnitt 6.3.

Herstellung der fertigen verdünnten Infusionslösung

Das rekonstitiuierte Konzentrat mit 50 mg/ml Vancomycin muss weiter verdünnt werden.

Geeignete Verdünnungslösungen sind:

Natriumchlorid Lösung 9 mg(ml (0,9%) Injektionslösung.

Glucoselösung 50 mg/ml (5%) Injektionslösung.

Intermittierende Infusion:

Das rekonstituierte Konzentrat mit 500 mg (50 mg/ml) Vancomycin ist mit mindestens 100 ml Lösung weiterzuverdünnen (auf 5 mg/ml).

Das rekonstituierte Konzentrat mit 1000 mg (50 mg/ml) Vancomycin ist mit mindestens 200 ml Lösung weiterzuverdünnen (auf 5 mg/ml).

Die Vancomycin-Konzentration in der Infusionslösung sollte 5 mg/ml nicht überschreiten.

Die gewünschte Dosis ist als langsame intravenöse Infusion mit einer Geschwindigkeit von maximal 10 mg/Minute über eine Dauer von mindestens 60 Minuten oder noch länger zu verabreichen.

Kontinuierliche Infusion:

Ist nur anzuwenden, wenn die Behandlung mit intermittierender Infusion nicht möglich ist. 1000 mg bis 2000 mg gelöstes Vancomycin werden in einer ausreichenden Menge einer geeigneten Verdünnungslösung verdünnt und über eine Tropfinfusion gegeben, so dass der Patient die verordenete Dosis innerhalb von 24 Stunden erhält.

Aussehen der verdünnten Lösung

Nach der Verdünnung ist die Lösung klar und ohne sichtbare Partikel.

Aufbewahrungsbedingungen der verdünnten Lösung: siehe Fachinformation Abschnitt 6.3.

Vor der Verabreichung müssen die rekonstituierten und verdünnten Lösungen einer visuellen Kontrolle auf Partikel und Verfärbungen unterzogen werden. Nur klare und farblose Lösungen ohne Partikel dürfen angewendet werden.

Entsorgung

Die Durchstechflaschen sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel muss entsorgt werden.

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

7. Inhaber der Zulassung

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, Nr. 8, 8A – 8B
Fervença
2705 – 906 Terrugem SNT
Portugal

8. Zulassungsnummer

1–31669

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

23. Oktober 2012

10. Stand der Information

April 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.