

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vancomycin Pfizer 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Vancomycin (als Vancomycinhydrochlorid) entsprechend 500.000 I.E.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

‘Ein weiß bis cremefarbener, poröser Kuchen’

Nach der Rekonstitution wird eine Lösung mit einem pH-Wert von etwa 3 erhalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Intravenöses Vancomycin ist bei folgenden durch vancomycinempfindliche, grampositive Bakterien verursachten, schweren Infektionen angezeigt, die nicht mit anderen Antibiotika wie Penicillinen und Cephalosporinen behandelt werden können oder bei denen diese nicht angeschlagen haben bzw. die Erreger dagegen resistent sind (siehe Abschnitt 5.1).

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

Im Bedarfsfall sollte Vancomycin zusammen mit anderen Antibiotika angewendet werden. Dies gilt im Besonderen für die Behandlung einer Endokarditis.

Vancomycin kann zur perioperativen Prophylaxe gegen bakterielle Endokarditis eingesetzt werden, wenn bei den Patienten durch größere chirurgische Eingriffe (z. B. Herz- und Gefäßoperationen) ein hohes Risiko für eine bakterielle Endokarditis besteht und sie kein geeignetes Beta-Lactam-Antibiotikum vertragen.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Intravenöse Anwendung (Infusion) bei Patienten mit normaler Nierenfunktion

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre:

Die empfohlene intravenöse Tagesdosis beträgt 2000 mg, aufgeteilt in Dosen zu 500 mg alle 6 Stunden oder 1000 mg alle 12 Stunden. Oder es werden 30 - 40 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf täglich 2 bis 4 Verabreichungen, gegeben.

Bei bakterieller Endokarditis umfasst das allgemein anerkannte Behandlungsschema die intravenöse Gabe von 1000 mg Vancomycin alle 12 Stunden über 4 Wochen, entweder allein oder in Kombination mit anderen Antibiotika (Gentamicin plus Rifampicin, Gentamicin, Streptomycin). Eine Enterokokkenendokarditis wird über 6 Wochen mit Vancomycin in Kombination mit einem Aminoglykosid behandelt. Es sind die offiziellen Leitlinien zu beachten.

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter von 1 Monat bis 12 Jahren

Die übliche intravenöse Dosierung beträgt 10 mg/kg pro Dosis, die alle 6 Stunden gegeben wird (gesamte Tagesdosis: 40 mg/kg Körpergewicht). Jede Dosis sollte über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten gegeben werden.

Neugeborene (keine Frühgeburten):

Alter 0 - 7 Tage: Eine Anfangsdosis von 15 mg/kg, danach 10 mg/kg alle 12 Stunden

Alter 7 - 30 Tage: Eine Anfangsdosis von 15 mg/kg, danach 10 mg/kg alle 8 Stunden

Jede Dosis sollte über 60 Minuten gegeben werden. Eine engmaschige Überwachung der Vancomycinserumkonzentrationen kann bei diesen Patienten gerechtfertigt sein.

Besondere Patientengruppen

Schwangerschaft:

Es wurde berichtet, dass zum Erreichen therapeutischer Serumkonzentrationen bei schwangeren Patientinnen deutlich höhere Dosen erforderlich sind – siehe Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit.

Ältere Patienten:

Aufgrund schwächerer Nierenfunktion kann eine Dosisreduktion in größerem Ausmaß als erwartet notwendig sein (siehe unten).

Adipöse Patienten:

Es könnte eine Änderung der üblichen Tagesdosis erforderlich sein.

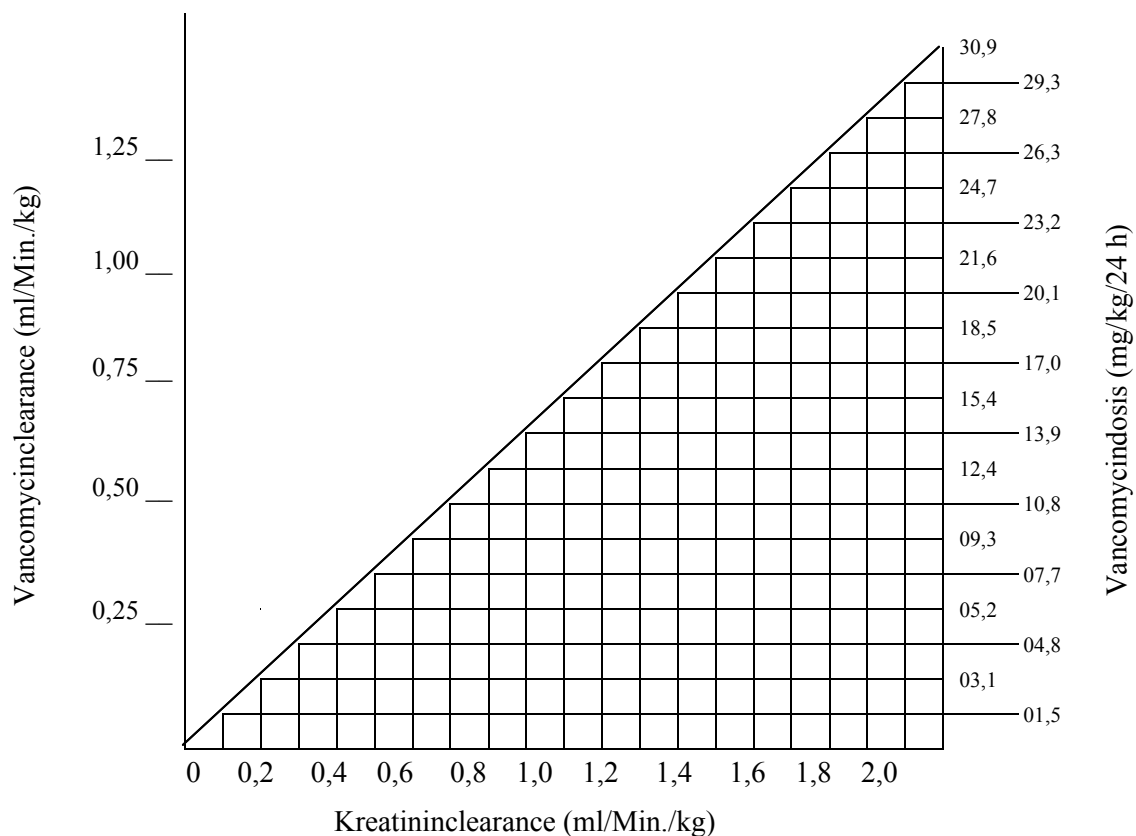
Patienten mit Leberinsuffizienz:

Es gibt keine Hinweise, dass bei Patienten mit Leberinsuffizienz die Dosis gesenkt werden muss.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Um toxische Serumspiegel zu vermeiden, müssen Dosisanpassungen vorgenommen werden. Bei Frühgeborenen und älteren Patienten kann aufgrund der schwächeren Nierenfunktion eine Dosisreduktion in größerem Ausmaß als erwartet notwendig sein. Bei diesen Patienten ist eine regelmäßige Überwachung der Serumspiegel angeraten, da – vor allem nach längerer Behandlung – eine Anreicherung berichtet wurde.

Die Vancomycinserumkonzentrationen können mittels eines mikrobiologischen Assays, Radioimmunoassays, Fluoreszenzpolarisationsimmunoassays, Fluoreszenzimmunoassays oder durch Hochdruckflüssigchromatographie bestimmt werden. Als Richtlinie für Dosisanpassungen dient das folgende Nomogramm, das auf Werten für die Kreatininclearance basiert:



Dosierungsnomogramm für Vancomycin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Das Nomogramm gilt nicht für dialysepflichtige, anephrische Patienten. Bei diesen Patienten sollte eine Aufsättigungsdosis von 15 mg/kg Körpergewicht gegeben werden, um schnell therapeutische Serumspiegel zu erreichen. Die Erhaltungsdosis beträgt 1,9 mg/kg/24 Stunden. Da individuelle Erhaltungsdosen von 250 mg bis 1 g günstig sind, kann bei Patienten mit merklicher Einschränkung der Nierenfunktion statt täglich nur alle paar Tage eine Dosis verabreicht werden. Bei Anurie empfiehlt sich eine Dosierung von 1 g alle 7 - 10 Tage.

Wenn nur der Serumkreatininwert vorliegt, kann die Kreatinin clearance unter Anwendung folgender Formel berechnet werden:

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

Frauen: 0,85 x mit obiger Formel berechneter Wert

Anweisungen zur Zubereitung von Lösungen siehe Abschnitt 6.6.

Überwachung der Vancomycin-Serumkonzentrationen

Die Serumkonzentration von Vancomycin sollte am zweiten Behandlungstag unmittelbar vor der nächsten Dosis und eine Stunde nach der Infusion bestimmt werden. Eine Stunde nach Abschluss der Infusion sollten die therapeutischen Vancomycinblutspiegel zwischen 30 und 40 mg/l (maximal 50 mg/l) liegen, der Mindestspiegel (kurz vor der nächsten Verabreichung) sollte zwischen 5 und 10 mg/l betragen.

Die Konzentrationen sind normalerweise zwei- bis dreimal wöchentlich zu überwachen.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Schweregrad der Infektion sowie dem klinischen und bakteriologischen Verlauf.

Art der Anwendung

Bei parenteraler Verabreichung darf Vancomycin nur als langsame intravenöse Infusion (maximal 10 mg/Min. über mindestens 60 Min.) gegeben werden, die ausreichend verdünnt werden muss (mind. 100 ml pro 500 mg bzw. mind. 200 ml pro 1000 mg).

Patienten, bei denen die Flüssigkeitsaufnahme begrenzt werden muss, kann eine Lösung mit einer Konzentration von 500 mg/50 ml bzw. 1000 mg/100 ml gegeben werden. Bei Anwendung dieser höheren Konzentrationen kann das Risiko für infusionsbedingte Nebenwirkungen erhöht sein. Infusionsbedingte Ereignisse können jedoch bei jeder Infusionsrate oder Konzentration auftreten.

Die Dosis ist individuell entsprechend dem Gewicht, dem Alter und der Nierenfunktion anzupassen. Um die Dosisanpassungen zu erleichtern, können die Vancomycinspiegel bestimmt werden.

Informationen zur Zubereitung der Lösung siehe Abschnitt 6.6.

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

Eine schnelle Bolusgabe (z. B. über wenige Minuten) kann zu folgenden Komplikationen führen: Schwere Hypotonie, einschließlich Schock und in seltenen Fällen Herzstillstand, Reaktionen ähnlich einer Histaminreaktion und makulopapulärer oder erythematöser Hautausschlag („Red-Man-Syndrom“ oder „Red-Neck-Syndrom“).

Vancomycin sollte in einer verdünnten Lösung über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten infundiert werden, um Reaktionen auf eine schnelle Infusion zu vermeiden. Beim Beenden der Infusion gehen diese Reaktionen für gewöhnlich sofort zurück (siehe Abschnitt 4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung und Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Aufgrund seines ototoxischen und nephrotoxischen Potenzials ist Vancomycin bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden und die Dosis sollte entsprechend dem Grad der Nierenfunktionsstörung reduziert werden. Das Toxizitätsrisiko ist bei hohen Blutkonzentrationen und längerer Therapie merklich erhöht. Die Blutspiegel sollten überwacht und es sollten regelmäßige Nierenfunktionstests durchgeführt werden.

Vancomycin darf bei Patienten mit vorrangegangenem Hörverlust nicht angewendet werden. Wird es diesen Patienten gegeben, sollte die Dosis möglichst durch eine regelmäßige Bestimmung des Medikamentenspiegels im Blut reguliert werden. Einer Gehörlosigkeit kann ein Tinnitus vorausgehen. Ältere Patienten sind anfälliger für Hörschäden. Erfahrungen mit anderen Antibiotika legen nahe, dass sich die Gehörlosigkeit trotz Beenden der Behandlung weiter verschlimmert.

Anwendung bei Kindern: Bei Frühgeborenen und Säuglingen kann eine Bestätigung der gewünschten Vancomycinspiegelkonzentrationen angemessen sein. Die gleichzeitige Gabe von Vancomycin und Anästhetika war bei Kindern mit Erythemen und Hautrötungen ähnlich einer Histaminreaktion verbunden.

Anwendung bei älteren Patienten: Die mit zunehmendem Alter natürliche Abnahme der glomerulären Filtration kann zu erhöhten Vancomycinspiegelkonzentrationen führen, wenn keine Dosisanpassung erfolgt (siehe „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

Vorsichtsmaßnahmen

Bei Langzeitanwendung ist die regelmäßige Überwachung der Vancomycinblutspiegel angezeigt, besonders bei Patienten mit Nierendysfunktion oder eingeschränktem Hörvermögen sowie bei gleichzeitiger Gabe von nephrotoxischen bzw. ototoxischen Substanzen.

Die Dosis ist anhand der Serumspiegel zu titrieren. Die Blutspiegel sollten überwacht und es sollten regelmäßig Nierenfunktionstests durchgeführt werden.

Patienten mit grenzwertiger Nierenfunktion und Personen über 60 sollten mehreren Tests der Hörfunktion und der Vancomycinblutspiegel unterzogen werden. Bei allen Patienten, die das Medikament erhalten, sollten regelmäßige Blutuntersuchungen, Urinalysen und Nierenfunktionstests durchgeführt werden.

Vancomycin wirkt stark geweber reizend und führt bei intramuskulärer Injektion zu Nekrosen an der Injektionsstelle; daher muss es intravenös infundiert werden. Bei vielen Patienten, die Vancomycin erhalten, treten Schmerzen an der Injektionsstelle und Thrombophlebitis auf, die gelegentlich schwer ausgeprägt sind.

Häufigkeit und Schweregrad von Thrombophlebitis können durch langsame Anwendung des Medikaments als verdünnte Lösung (2,5 bis 5,0 g/l) und durch Wechseln der Injektionsstellen minimiert werden.

Eine längere Anwendung von Vancomycin kann zum übermäßigen Wachstum von resistenten Organismen führen. Eine sorgfältige Beobachtung des Patienten ist äußerst wichtig. Tritt eine Superinfektion während der Behandlung auf, sind geeignete Maßnahmen einzuleiten. In seltenen Fällen wurde eine pseudomembranöse Kolitis aufgrund von *C. difficile* bei Patienten berichtet, die Vancomycin intravenös erhalten haben.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Vancomycin und Anästhetika war mit Erythemen, Hautrötungen ähnlich einer Histaminreaktion und anaphylaktischen Reaktionen verbunden.

Es wurde berichtet, dass die Häufigkeit infusionsbedingter Ereignisse bei gleichzeitiger Gabe von Anästhetika zunimmt. Infusionsbedingte Ereignisse können minimiert werden, indem Vancomycin als Infusion über 60 Minuten vor dem Einleiten der Anästhesie gegeben wird.

Ist eine gleichzeitige oder anschließende systemische oder topische Anwendung anderer potenziell *ototoxischer*, *neurotoxischer* oder *nephrotoxischer* Medikamente wie Amphotericin B, Aminoglykoside, Bacitracin, Polymyxin B, Colistin, Viomycin oder Cisplatin angezeigt, muss der Patient sorgfältig überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Vancomycin und neuromuskulären Blockern besteht ein erhöhtes Potenzial für eine neuromuskuläre Blockade.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Sicherheit der Anwendung von Vancomycin bei Schwangeren vor. Studien zur Reproduktionstoxizität bei Tieren lassen keine Wirkungen auf die embryonale und fötale Entwicklung sowie die Trächtigkeitsdauer vermuten (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 sollte nur dann in der Schwangerschaft gegeben werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist, und nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung.

Stillzeit

Vancomycin wird in die Muttermilch abgegeben und sollte nur dann in der Stillzeit angewendet werden, wenn andere Antibiotika nicht angeschlagen haben. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen beim Säugling (Störungen der Darmflora mit Durchfall, Besiedelung mit hefeähnlichen Pilzen und mögliche Sensibilisierung) ist bei der Gabe von Vancomycin an stillende Frauen Vorsicht geboten.

Unter Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels für Stillende sollte ein Abstillen in Erwägung gezogen werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeit der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen ist gemäß folgender MedDRA-Konvention angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Intravenöse Infusion

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Phlebitis und pseudoallergische Reaktionen im Zusammenhang mit zu schneller intravenöser Infusion von Vancomycin.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Eosinophilie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vorübergehende oder bleibende Hörschädigung

Selten: Tinnitus, Schwindel

Herzerkrankungen

Sehr selten: Herzstillstand

Gefäßerkrankungen

Häufig: Blutdrucksenkung

Selten: Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe, Stridor

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Übelkeit

Sehr selten: Pseudomembranöse Enterokolitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Exanthem und Schleimhautentzündung, Pruritus, Urtikaria

Sehr selten: Exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, lineare IgA-bullöse Dermatose

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Niereninsuffizienz, die sich hauptsächlich durch erhöhtes Serumkreatinin manifestiert

Selten: Interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Phlebitis, Rötungen am Oberkörper und im Gesicht

Selten: Drug Fever, Schüttelfrost. Schmerzen in Brust und Rückenmuskeln

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/>

Infusionsbedingte Ereignisse

Während oder kurz nach einer schnell erfolgten Infusion können anaphylaktoide Reaktionen auftreten, u. a. Hypotonie, Dyspnoe, Urtikaria oder Pruritus. Es können Hautrötungen am Oberkörper (Red-Man-Syndrom) sowie Schmerzen und Krämpfe in Brust- oder Rückenmuskeln auftreten.

Bei Beenden der Infusion klingen die Reaktionen im Allgemeinen innerhalb von 20 Minuten bis 2 Stunden ab. Vancomycin sollte langsam infundiert werden (über mehr als 60 Minuten – siehe Abschnitt 4.4).

Eine Ototoxizität kann reversibel oder bleibend sein und wurde hauptsächlich bei Patienten beobachtet, die eine Überdosis erhielten, bei Patienten mit anamnestisch bekannter Beeinträchtigung des Hörvermögens und bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen ototoxischen Arzneimitteln wie Aminoglykosiden.

4.9 Überdosierung

Unterstützende Maßnahmen sind angeraten, mit Aufrechterhaltung der glomerulären Filtration. Vancomycin wird nur in geringem Maße durch Hämo- oder Peritonealdialyse aus dem Blut entfernt. Eine Hämo-perfusion mit dem Austauschharz Amberlit XAD-4 ist laut Berichten nur von begrenztem Nutzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: “Antibiotika für die systemische Anwendung”, Glycopeptid-Antibiotika

ATC-Code: J01XA01

Wirkmechanismus

Vancomycin ist ein trizyklisches Glykopeptidantibiotikum, das bei dafür empfindlichen Bakterien die Zellwandsynthese hemmt, indem es mit hoher Affinität an die D-Alanyl-D-Alanin-Gruppen der Zellwandvorläufereinheiten bindet. Das Arzneimittel wirkt bakterizid auf sich teilende Mikroorganismen.

PK/PD-Beziehung

Die Wirkung von Vancomycin gilt als zeitabhängig.

Resistenzmechanismus

Eine erworbene Resistenz gegen Glykopeptide tritt am häufigsten bei Enterokokken auf und beruht auf der Akquisition verschiedener *van*-Genkomplexe, was zu einer Änderung der D-Alanyl-D-Alanin-Gruppe zu D-Alanyl-D-Laktat oder D-Alanyl-D-Serin führt. In Zusammenhang mit einigen *van*-Genen wurde über eine Kreuzresistenz gegen Teicoplanin berichtet. *Van*-Gene kommen bei *Staphylococcus aureus* selten vor. Dort führen Veränderungen der Zellwandstruktur zu einer üblicherweise heterogenen „intermediären Empfindlichkeit“.

Empfindlichkeit

Vancomycin ist besonders gegen grampositive Bakterien wie Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken, Pneumokokken sowie Clostridien und diphtheroide Bakterien wirksam. Gramnegative Bakterien sind resistent.

Die Prävalenz einer erworbenen Resistenz bestimmter Organismen kann geographisch und im Zeitverlauf variieren, weshalb vor allem bei der Behandlung schwerer Infektionen Resistenzdaten des jeweiligen Orts wünschenswert sind. Gegebenenfalls sollte fachmännischer Rat eingeholt werden, wenn die lokale Prävalenz einer Resistenz so hoch ist, dass der Nutzen des Wirkstoffs zumindest bei einigen Infektionsarten fraglich ist.

Grenzkonzentrationen (Breakpoints)

Empfehlungen des EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing)

	Empfindlich	Resistent
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Grampositive Anaerobier</i>	≤ 2 mg/l	≤ 2 mg/l
<i>Nicht-speziesbedingt*</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

* Nicht-speziesbedingte Breakpoints wurden hauptsächlich auf der Basis von PK/PD-Daten ermittelt und sind von der Verteilung der MHK spezifischer Arten unabhängig. Sie sind nur für solche Arten

bestimmt, für die es keinen speziesspezifischen Breakpoint gibt, und nicht für Arten, bei denen eine Empfindlichkeitstestung nicht empfohlen wird.

<u>Klassen</u>
<u>Allgemein empfindliche Arten</u>
Grampositive <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Koagulase-negativer Staphylococcus</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Clostridium spp.</i>
<u>Arten, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen könnte</u>
<i>Enterococcus faecium</i>
Natürlich resistent
Gramnegative Bakterien <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycobacteria</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Rickettsia spp.</i>

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Zur Behandlung systemischer Infektionen wird Vancomycin intravenös gegeben. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion führt die intravenöse Infusion mehrerer Dosen zu 1 g Vancomycin (15 mg/kg) über 60 Minuten zu ungefähren durchschnittlichen Plasmakonzentrationen von 50 - 60 µg/ml, 20 - 25 µg/ml bzw. 5 - 10 µg/ml, jeweils sofort, 2 Stunden bzw. 11 Stunden nach Abschluss der Infusion. Die intravenöse Infusion mehrerer Dosen zu 500 mg über 30 Minuten führt zu durchschnittlichen Plasmakonzentrationen von etwa 40 - 50 mg/l, 19 - 20 mg/l bzw. 10 - 11 mg/l, jeweils sofort, 2 Stunden bzw. 6 Stunden nach Abschluss der Infusion. Die nach mehreren Dosen erreichten Plasmaspiegel sind mit jenen vergleichbar, die nach einer Einzeldosis erreicht werden.

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.

Verteilung

Bei Serumkonzentrationen zwischen 10 und 100 mg/l beträgt die mittels Ultrafiltration gemessene Plasmaproteinbindung ca. 30 - 55 %.

Nach intravenöser Gabe von Vancomycinhydrochlorid werden inhibitorische Konzentrationen in pleuralen, perikardialen, aszitischen und synovialen Flüssigkeiten, im Urin und der peritonealen Dialyseflüssigkeit sowie im Gewebe des Herzhohls nachgewiesen.

Bei nicht entzündeter Hirnhaut passiert Vancomycin die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Maße.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Vancomycin beträgt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion 4 bis 6 Stunden. In den ersten 24 Stunden werden etwa 80 % der verabreichten Vancomycindosis durch glomeruläre Filtration mit dem Urin ausgeschieden. Eine Nierendysfunktion verzögert die Ausscheidung von Vancomycin. Bei anephrischen Patienten beträgt die mittlere Halbwertszeit 7,5 Tage. Das Medikament wird nur in sehr geringem Maße metabolisiert. Etwa 35 - 65 % einer bei Peritonealdialyse verabreichten Vancomycin-Dosis wird innerhalb von 6 Stunden systemisch aufgenommen. Durch intraperitoneale Injektion von 30 mg Vancomycin pro Kilogramm werden Serumkonzentrationen von etwa 8 mg/l erreicht. Obwohl Vancomycin nicht wirksam durch Hämoperfusion und -filtration entfernt wird, gab es Berichte einer gesteigerten Vancomycin-clearance mit Hämoperfusion und -filtration. Bei älteren Personen können die systemische Clearance insgesamt und die renale Clearance von Vancomycin 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 zeigen negative Ergebnisse bezüglich mutagener Effekte, tierexperimentelle Langzeitstudien in Bezug auf ein karzinogenes Potenzial liegen nicht vor. In Teratogenitätsstudien, bei denen Ratten und Kaninchen Dosen erhielten, die auf die Körperoberfläche bezogen (mg/m^2) etwa der Humandosis entsprachen, wurden keine direkten oder indirekten teratogenen Wirkungen beobachtet. Es liegen keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Anwendung während des perinatalen/postnatalen Zeitraums und bezüglich Auswirkungen auf die Fertilität vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Die Vancomycinlösung hat einen niedrigen pH-Wert, was beim Mischen mit anderen Präparaten zu chemischer und physikalischer Instabilität führen kann. Ein Mischen mit alkalischen Lösungen ist zu vermeiden. Jede parenterale Lösung sollte vor der Anwendung visuell auf Ausflockung und Verfärbung geprüft werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver in der Originalverpackung

2 Jahre

Rekonstituiertes Konzentrat

Das rekonstituierte Konzentrat muss nach der Rekonstitution sofort weiter verdünnt werden.

Verdünntes Produkt

Vom mikrobiologischen und physikalisch-chemischen Standpunkt aus muss das Produkt sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver in der Originalverpackung

Nicht über 25 °C lagern.

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

Rekonstituiertes Konzentrat und verdünntes Produkt

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Konzentrats und des verdünnten Produktes siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose 10-ml-Durchstechflasche aus Glas, Typ 1, mit einem Chlorobutyl-Stopfen, Typ 1, mit Silikonüberzug und grauer abnehmbarer Kappe aus Aluminium/Polypropylen

Packungsgrößen:

1 & 10 Durchstechflasche(n)

Mehrstückverpackungen enthalten 100 (10 Packungen zu je 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 rekonstituiert und das entstehende Konzentrat vor der Anwendung verdünnt werden.

Zubereitung des rekonstituierten Konzentrats

Den Inhalt jeder 500-mg-Durchstechflasche in 10 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke auflösen.

Aussehen des rekonstituierten Konzentrats

Klare und farblose Lösung, frei von Schwebstoffen

Ein Milliliter des rekonstituierten Konzentrats enthält 50 mg Vancomycin.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Konzentrats siehe Abschnitt 6.3.

Zubereitung der verdünnten Lösung in der Endkonzentration für die Infusion

Das rekonstituierte Konzentrat enthält 50 mg Vancomycin pro Milliliter und muss sofort nach der Rekonstitution weiter verdünnt werden.

Geeignete Verdünnungsmittel sind

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

Vor der Anwendung sollten die rekonstituierten und verdünnten Lösungen visuell auf Schwebstoffe und Verfärbung geprüft werden. Es dürfen nur klare und farblose Lösungen, die frei von Schwebstoffen sind, verwendet werden.

Intermittierende Infusion

Das rekonstituierte Konzentrat mit 500 mg Vancomycin (50 mg/ml) muss sofort nach der Rekonstitution mit mindestens 100 ml Verdünnungsmittel weiter verdünnt werden.

Die Vancomycinkonzentration in der Infusionslösung darf nicht über 5 mg/ml betragen.

Die gewünschte Dosis ist langsam mittels intravenöser Infusion zu verabreichen, bei einer Geschwindigkeit von maximal 10 mg/Min. und über mindestens 60 Minuten.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

Entsorgung

Die Durchstechflaschen sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel muss verworfen werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 1-30924

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30.11.2011/ 18.03.2015

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2015

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten