

Vancomycin "Lederle" 1000 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vancomycin "Lederle" 1000 mg; Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen und einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält Vancomycinhydrochlorid* entsprechend 1000 mg Vancomycin.

* mit einer Wirksamkeit von mindestens 1.050 I.E. je Milligramm Substanz, berechnet auf die wasserfreie Substanz

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen und einer Infusionslösung

Feines, weißes bis leicht rosafarbenes oder hellbraunes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei oraler Anwendung:

Vancomycin-Pulver kann nach Auflösen eingenommen werden zur Behandlung bestimmter Darm-entzündungen:

- antibiotikabedingter pseudomembranöser Enterokolitis (z. B. durch *Clostridium difficile*),
- Staphylokokken-Enterokolitis.

Parenteral angewandt ist Vancomycin bei diesen Erkrankungen nicht wirksam.

Bei intravenöser Infusion:

Die parenterale Gabe ist auf schwere Infektionen, die durch gegen andere Antibiotika resistente Erreger verursacht sind, oder bei Patienten mit einer Allergie gegen Betalactam-Antibiotika zu begrenzen.

- Endokarditis
- Infektionen der Knochen (Osteitis, Osteomyelitis) und Gelenke,
- Pneumonie,
- Sepsis,
- Weichteilinfektionen.

Zur perioperativen Prophylaxe bei erhöhter Gefährdung des Patienten

durch Infektionen mit grampositiven Erregern in der Herz- und Gefäßchirurgie sowie bei Knochen- und Gelenkoperationen.

Antibakterielles Spektrum

Vancomycin ist im Allgemeinen gegen folgende Erreger wirksam: Aerobe und anaerobe grampositive Keime, wie z. B. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* und andere koagulase-negative Staphylokokken, *Streptococcus pneumoniae*, Streptokokken der Gruppen A, B, C, D, E, F, G einschließlich *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium*, Corynebakterien, *Listeria monocytogenes*, Clostridien, insbesondere *C. difficile* sowie *Bacillus species*.

Stets oder meist resistent sind: fast alle gramnegativen Bakterien (z. B. Enterobacteriaceae), Mykobakterien, Bacteroides und Pilze.

In manchen Ländern sind zunehmende Resistenzen vor allem bei *Enterococcus faecium* zu beobachten. Besonders besorgniserregend sind multiresistente Stämme von *Enterococcus faecium*.

Eine partielle Kreuzresistenz kann mit Teicoplanin bestehen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, gelten die folgenden Dosierungsrichtlinien:

• Bei oraler Gabe

Erwachsene mit Enterokolitis nehmen üblicherweise 500 mg bis 2 g Vancomycin täglich in 3 oder 4 Teilgaben ein. Kinder erhalten 40 mg/kg Körpergewicht pro Tag in 3 oder 4 Teilgaben. Eine Tagesdosis von 2 g Vancomycin sollte nicht überschritten werden.

• Bei intravenöser Infusion

Patienten mit normaler Nierenfunktion

- Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren

Die übliche intravenöse Dosis beträgt 500 mg (bzw. 7,5 mg/kg) Vancomycin alle 6 Stunden oder 1000 mg (bzw. 15 mg/kg) Vancomycin alle 12 Stunden.

- Ältere Patienten

Die natürliche Abnahme der glomerulären Filtrationsrate mit zunehmendem Lebensalter kann zu erhöhten Vancomycinserumkonzentrationen führen, wenn die

Dosis nicht angepasst wird (s. Dosierungstabelle bei eingeschränkter Nierenfunktion).

- Kinder unter 12 Jahren

Die übliche intravenöse Tagesdosis beträgt 40 mg/kg Körpergewicht, meistens verteilt auf 4 Einzelgaben, d. h. 10 mg/kg Körpergewicht alle 6 Stunden.

- Säuglinge und Neugeborene

Für junge Säuglinge und Neugeborene kann die Dosis geringer sein. Empfohlen wird eine Anfangsdosis von 15 mg/kg und Erhaltungsdosen von 10 mg/kg alle 12 Stunden in der ersten Lebenswoche und alle 8 Stunden bis zu einem Alter von einem Monat. Die Serumkonzentrationen sollten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Perioperative Prophylaxe

Dosierungsvorschlag:

Erwachsene erhalten 1 g Vancomycin i.v. vor der Operation (bei Einleitung der Narkose) und je nach Länge und Art der Operation eine oder mehrere Gaben von 1 g Vancomycin i.v. postoperativ.

Kinder erhalten 20 mg Vancomycin/kg Körpergewicht i.v. zu den gleichen Zeitpunkten.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis der Ausscheidungsleistung angepasst werden. Dies ist – besonders bei schwerkranken Patienten mit wechselnder Nierenleistung – sinnvoll. Die Serumspiegel müssen regelmäßig bestimmt werden.

Für die meisten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann die folgende Tabelle benutzt werden. Die Kreatinin-Clearance kann bestimmt bzw. näherungsweise ermittelt werden. Die Vancomycin-Gesamtagesdosis (in mg) beträgt ungefähr das 15fache der glomerulären Filtrationsrate (in ml/min).

Die Initialdosis sollte immer mindestens 15 mg/kg betragen.

Dosierungstabelle

für Erwachsene mit eingeschränkter Nierenfunktion (nach Moellering et al., Ann. Intern. Med. (1981), 94: 343)

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Vancomycin-Folgedosen (% der Initialdosis)
------------------------------	--

größer als 100	100
90	90
80	80
70	70
60	60
50	50
40	40
30	30
20	20
10	10

Die Tabelle ist nicht anwendbar auf Patienten mit Anurie. Diesen Patienten sollte eine Dosis von 15 mg/kg zum Erreichen therapeutischer

Serumkonzentrationen gegeben werden. Die Erhaltungsdosen betragen 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 ohne Nierenfunktion, unter regelmäßiger Hämodialyse, ist auch folgende Dosierung möglich:

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

Werden bei der Hämodialyse Polysulfonmembranen verwendet („high flux dialysis“), verkürzt sich die Halbwertszeit von Vancomycin. Bei Patienten, die regelmäßig hämodialysiert werden, kann eine zusätzliche Erhaltungsdosis erforderlich sein.

Wenn nur der Serumkreatininwert bekannt ist, lässt sich anhand der folgenden Formel der Wert für die Kreatinin-Clearance annähernd errechnen (nach Cockcroft und Gault):

Kreatinin-Clearance [ml/min]:

$$Cl_{Cr} = \frac{\text{Gewicht [kg]} \times (140 - \text{Alter [Jahre]})}{A \times \text{Serum-Kreatinin [mg/100 ml]}}$$

A für Männer = 72

A für Frauen = 85

Der Serumkreatininwert muss einem stabilen Zustand der Nierenfunktion entsprechen. Bei folgenden Patientengruppen liegt der annäherungsweise errechnete Wert meist über der tatsächlichen Kreatinin-Clearance: Bei Patienten mit abnehmender Nierenleistung (z. B. bei Schock, schwerem Herzversagen oder Oligurie), fettleibigen Patienten oder Patienten mit Lebererkrankungen, Ödem oder Aszites; geschwächte, mangelernährte oder immobilisierte Patienten. Wann immer möglich,

sollte die Kreatinin-Clearance direkt bestimmt werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion gelten keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen.

Patienten, die gleichzeitig Aminoglykoside erhalten

In diesen Fällen ist die Maximaldosis von Vancomycin auf 500 mg alle 8 Stunden zu begrenzen.

Art der Anwendung

• Bei oraler Gabe

Der Inhalt einer Durchstechflasche mit 1000 mg Vancomycin kann in 60 ml Wasser aufgelöst und dem Patienten in Teilmengen zu trinken gegeben oder über eine Magensonde zugeführt werden. Dieser Zubereitung kann man ein Geschmackskorrigens hinzufügen.

• Bei intravenöser Infusion

Parenteral darf Vancomycin nur als langsame i.v. Infusion (nicht mehr als 10 mg/min, Einzeldosen auch von weniger als 600 mg über mindestens 60 min) und in ausreichender Verdünnung (mindestens 200 ml pro 1000 mg) gegeben werden, um das Risiko anaphylaktoider Reaktionen zu mindern (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8). Patienten, bei denen die Flüssigkeitsaufnahme eingeschränkt werden muss, kann auch eine Lösung von 1000 mg/100 ml gegeben werden. Bei dieser höheren Konzentration kann das Risiko infusionsbedingter Erscheinungen erhöht sein.

Zubereitung der Lösung (i.v.)

Vor dem Gebrauch wird der Inhalt einer Durchstechflasche in 20 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und mit anderen kompatiblen Infusionslösungen weiter auf 200 – 400 ml verdünnt (siehe auch Abschnitt 6.2). Die Vancomycin-Konzentration soll 2,5-5 mg/ml Infusionslösung nicht übersteigen.

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

Bei Enterokolitis sollte Vancomycin oral 7-10 Tage lang eingenommen werden.

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

Bei akuter Anurie sowie bei Vorschädigung des Cochlearapparates darf Vancomycin nur bei vitaler Indikation infundiert werden.

Da bei zu schneller Infusion anaphylaktoide Reaktionen mit Blutdruckabfall und Atemnot auftreten können, darf Vancomycin nur langsam (nicht mehr als 10 mg/min, auch Einzeldosen von weniger als 600 mg über mindestens 60 min) und in ausreichender Verdünnung (mindestens 100 ml pro 500 mg) infundiert werden.

Vancomycin ist ototoxisch. Daher sollte seine Anwendung bei Patienten mit Gehörschäden vermieden werden. Wenn Vancomycin für solche Patienten notwendig ist, sollte eine niedrigere Dosis in Betracht gezogen werden. Blutspiegel sollten regelmäßig bestimmt und die Dosis entsprechend festgelegt werden. Einer beginnenden Taubheit kann ein Tinnitus vorausgehen. Das Risiko von Gehörschädigungen ist bei älteren Patienten größer.

Wird Vancomycin über längere Zeit oder zusammen mit Medikamenten angewandt, die zu einer Neutropenie oder Agranulozytose führen können, ist das Blutbild regelmäßig zu kontrollieren.

Pädiatrische Anwendung: Vancomycin sollte bei Frühgeborenen und bei Kindern wegen ihrer noch nicht voll ausgebildeten Nierenfunktion und des möglichen Anstiegs der Serumkonzentrationen der Substanz mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Die Blutkonzentrationen von Vancomycin sollten aus diesem Grund sorgfältig überwacht werden.

Anästhesie: Die Anwendung von Anästhetika während der Vancomycin-Infusion kann anaphylaktoide Reaktionen wie z.B. Hypotonie, Erytheme oder Urtikaria hervorrufen. Diese Erscheinungen lassen sich vermeiden, wenn man die Vancomycin-Infusion mindestens 60 Minuten vor Einleitung der Anästhesie verabreicht.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosiden sollte die Nierenfunktion regelmäßig überwacht und die Dosierung der Nierenfunktions-einschränkung angepasst werden. Eine therapiebegleitende Kontrolle

der Serumkonzentrationen von Vancomycin ist in diesen Fällen angezeigt. Treten während oder nach Vancomycin-Gabe schwere und anhaltende Durchfälle auf, ist an eine pseudomembranöse Kolitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen eine Beendigung der Therapie mit Vancomycin "Lederle" 1000 mg in Abhängigkeit von der Indikation zu erwägen und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika / Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen werden.

Vancomycin sollte Patienten, die allergisch auf Teicoplanin reagieren, nur mit Vorsicht verabreicht werden, da über allergische Kreuzreaktionen zwischen Vancomycin und Teicoplanin berichtet wurde.

Sonstige Hinweise

Therapeutische Blutspiegel sollten eine Stunde nach Ende der Infusion zwischen 30 und 40 mg/l liegen, die Talspiegel zwischen 5 und 10 mg/l. Eine regelmäßige Kontrolle der Blutspiegel und der Hörfunktion ist angezeigt bei längerer Anwendungsdauer, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder Beeinträchtigung des Hörvermögens sowie bei gleichzeitiger Gabe ototoxischer bzw. nephrotoxischer Substanzen.

Besonders bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosiden ist eine sorgfältige Überwachung notwendig. (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5)

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Achtung:

Bei Patienten mit einer entzündlichen Darminfektion können auch nach oraler Anwendung von Vancomycin klinisch bedeutsame Serumkonzentrationen auftreten, vor allem wenn gleichzeitig eine Nierenfunktionseinschränkung besteht.

Dann sind Wechselwirkungen wie nach intravenöser Infusion möglich.

Vancomycin/andere potentiell nephro- bzw. ototoxische Medikamente

Eine gleichzeitige oder aufeinander folgende Gabe von Vancomycin und anderen potentiell oto- oder nephrotoxischen Medikamenten kann die Oto- und/oder Nephro-

toxizität verstärken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Vancomycin/Narkosemittel

Es gibt Berichte, dass die Häufigkeit der im zeitlichen Zusammenhang mit der intravenösen Vancomycin-Infusion möglichen Nebenwirkungen [(wie z. B. Hypotonie, Hautrötung, Erythem, Nesselsucht und Juckreiz) siehe auch Abschnitt 4.8] bei gleichzeitiger Gabe von Vancomycin i.v. und Narkosemitteln zunimmt.

Vancomycin/Muskelrelaxantien

Wird Vancomycin unter oder unmittelbar nach Operationen verabreicht, kann bei gleichzeitiger Anwendung von Muskelrelaxantien (wie z. B. Succinylcholin) deren Wirkung (neuromuskuläre Blockade) verstärkt und verlängert sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Sicherheit von Vancomycin während der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Tierversuche weisen nicht auf negative Auswirkungen auf die Entwicklung des Embryos, Fötus oder die Gestationsperiode hin.

Vancomycin passiert allerdings die Plazenta, und ein potentielles Risiko embryonaler und neonataler Ototoxizität und Nephrotoxizität kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte Vancomycin während der Schwangerschaft nur wenn unbedingt erforderlich und nach sorgfältiger Abwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses verabreicht werden.

Stillzeit

Vancomycin geht in die Muttermilch über und sollte daher während der Stillzeit nur verabreicht werden, wenn andere Antibiotika versagt haben. Beim Säugling kann es zu Störungen der Darmflora mit Diarrhö, Sprosspilzbesiedlung und möglicherweise Sensibilisierung kommen.

Unter Erwägung der Wichtigkeit dieses Arzneimittels für die stillende Mutter sollte die Einstellung des Stillens in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten (Human- oder Tierdaten) zur Wirkung von Vancomycin auf die Fertilität vor.

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

Vancomycin „Lederle“ 1000 mg hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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)

Achtung:

Bei Patienten mit einer entzündlichen Darminfektion können auch nach oraler Anwendung von Vancomycin klinisch bedeutsame Serumkonzentrationen auftreten, vor allem, wenn gleichzeitig eine Einschränkung der Nierenfunktion besteht. Dann sind Nebenwirkungen wie nach intravenöser Infusion möglich.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade — bis zum Schock — sind möglich.

Während oder kurz nach rascher Infusion von Vancomycin können anaphylaktoide Reaktionen einschließlich Blutdruckabfall, Atemnot, Nesselfieber oder Juckreiz auftreten.

Schwere anaphylaktoide Reaktionen erfordern unter Umständen entsprechende Notfallmaßnahmen (siehe Abschnitt 4.9).

Es kann auch zu Hautrötung am Oberkörper („red neck“ bzw. „red man“), zu Schmerzen und Krämpfen der Brust- oder Rückenmuskulatur kommen. Die Reaktionen klingen nach Absetzen der Infusion im Allgemeinen innerhalb von 20 Minuten bis zu einigen Stunden ab. Häufig können Exantheme und Schleimhautentzündungen mit und ohne Juckreiz auftreten.

Gelegentlich werden schwerwiegendere Überempfindlichkeitsreaktionen mit Symptomen wie z. B. Arzneimittelfieber, Eosinophilie, Schüttelfrost, DRESS-Syndrom und Vaskulitis (einschließlich leukozytoklastischer Vaskulitis) beobachtet.

Selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit einer Vancomycin-Therapie über schwere Hauter-

scheinungen mit lebensbedrohlichen Allgemeinreaktionen (wie z. B. IgA lineare Dermatose, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom) berichtet worden. Die drei letztgenannten Hautreaktionen gehen mit lebensbedrohlichen Allgemeinreaktionen einher.

Sehr selten wurde im zeitlichen Zusammenhang mit einer Vancomycin-Infusion über einen starken und bis zu 10 Stunden anhaltenden Tränenfluss berichtet.

Erkrankungen der Niere und Harnwege

Eine Nierenschädigung, hauptsächlich erkennbar an erhöhten Serumkreatinin- oder Serumharnstoff-Konzentrationen, wurde häufig beobachtet, und zwar meist bei Patienten, die hohe Vancomycin-Dosen erhielten oder bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosiden oder bereits bestehender Nierenfunktionseinschränkung. Sehr selten wurde über Entzündungen der Nieren (interstitielle Nephritis) und/oder akutes Nierenversagen berichtet. Nach Absetzen von Vancomycin normalisierten sich die Befunde meist.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich wurde über eine vorübergehende oder bleibende Verschlechterung des Hörvermögens berichtet. Die davon betroffenen Patienten hatten sehr hohe Dosen von Vancomycin oder zusätzlich andere ototoxische Medikamente erhalten oder bei ihnen lag eine Nierenfunktionseinschränkung oder ein bereits beeinträchtigtes Hörvermögen vor. Schwindel und Ohrenklingen wurden gelegentlich beobachtet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Eine vorübergehende Neutropenie kommt gelegentlich vor. Sie tritt gewöhnlich eine Woche nach Therapiebeginn oder später auf bzw. nach Infusion einer Gesamtdosis von über 25 g. Nach Absetzen von Vancomycin normalisiert sich das Blutbild meistens schnell. Gelegentlich wurde auch eine Thrombozytopenie sowie Eosinophilie beobachtet.

Sehr selten wurde über reversible Agranulozytose berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Vancomycin-Behandlung wurde jedoch nicht belegt. In Einzelfällen sind Leukopenien beschrieben worden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig kann Übelkeit auftreten.

Sehr selten wurde über pseudomembranöse Enterokolitis bei Patienten berichtet, denen Vancomycin intravenös gegeben wurde. Bei Auftreten von schweren, anhaltenden Durchfällen während oder nach der intravenösen Vancomycin-Therapie ist an eine pseudomembranöse Enterokolitis zu denken, die sofort behandelt werden muss (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort

Venenentzündungen können auftreten. Durch langsame Infusion verdünnter Lösungen (250-500 mg/100 ml) und Wechsel der Infusionsstelle kann man sie vermindern. Versehentliche paravenöse oder intramuskuläre Injektionen führen zu Schmerzen, Gewebsreizungen und Nekrosen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Die Einnahme von Vancomycin kann zur Überwucherung mit nicht empfindlicheren Bakterien oder Pilzen führen. Häufig wurden orale Candidosen beobachtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

In Einzelfällen sind erhöhte Leberenzyme, Hepatitis und Ikterus aufgetreten.

Erkrankungen des Nervensystems

Es wurden Einzelfälle von Parästhesien, Somnolenz, Konvulsionen, Kopfschmerzen und Tremor beobachtet.

In einzelnen Fällen wurden auch Verwirrtheit, Halluzinationen und Angst beschrieben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Intoxikationen im strengen Sinne sind unbekannt. Bei bestimmten Risikokonstellationen (z. B. bei stark eingeschränkter Nierenfunktion) kann es zu hohen Serumkonzentrationen und zu ototoxischen und nephrotoxischen Effekten kommen.

a) Maßnahmen bei Überdosierung

- Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

- Hohe Serumkonzentrationen können durch Hämodialyse unter Verwendung von Polysulfonmembranen wirksam reduziert werden, ebenso mit dem Verfahren der Hämofiltration oder Hämo-perfusion mit Polysulfon-Harzen.

- Im Übrigen ist bei Überdosierung eine symptomatische Behandlung unter Aufrechterhaltung der Nierenfunktion erforderlich.

b) Notfallmaßnahmen

- Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Anaphylaxis):

Hier muss die Behandlung mit Vancomycin "Lederle" 1000 mg sofort abgebrochen werden und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z.B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe
Vancomycin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Glykopeptide.

ATC-Code: J01XA01, A07AA09

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Vancomycin beruht auf der Hemmung der Transglykosylierungsreaktion, so dass die für die Quervernetzung des Mureins benötigten Vorstufen (N-Acetylglucosamin, N-Acetylmuraminsäure) nicht mehr in die wachsende Zellwand eingebaut werden. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Vancomycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Veränderung der Zielstruktur: Diese Form der Resistenz ist in den letzten Jahren insbesondere bei der Spezies *Enterococcus faecium* aufgetreten. Die Veränderung beruht auf dem Austausch der endständigen D-Alanin-D-Alanin-Funktion der Aminosäureseitenkette einer Mureinorstufe durch D-Ala-D-Lactat, so dass die Affinität zum Vancomycin stark vermindert ist. Die hierfür verantwortlichen Enzyme sind eine neu gebildete D-Lactat-Dehydrogenase bzw. Ligase.

- Die verminderte Empfindlichkeit oder Resistenz bei Staphylokokken gegenüber Vancomycin beruht auf der Überproduktion von Vorstufen des Mureins, an die Vancomycin gebunden wird.

Eine partielle Kreuzresistenz von Vancomycin besteht mit dem Glykopeptid-Antibiotikum Teicoplanin.

Grenzwerte

Die Testung von Vancomycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

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

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenz-

überwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2013):

Üblicherweise empfindliche Spezies		
Aerobe Grampositive Mikroorganismen		
<i>Corynebacterium jeikeium</i> °		
<i>Enterococcus faecalis</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		
<i>Staphylococcus hominis</i>		
<i>Streptococcus agalactiae</i>		
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> ° (Streptokokken der Gruppen C & G)		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
<i>Streptococcus pyogenes</i>		
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ° ^		
Anaerobe Mikroorganismen		
<i>Clostridium difficile</i> °		
<i>Peptoniphilus</i> spp. °		
<i>Peptostreptococcus</i> spp. °		
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können		
Aerobe Grampositive Mikroorganismen		
<i>Enterococcus faecium</i>		
Von Natur aus resistente Spezies		
Alle Gramnegativen Bakterien		
Andere Mikroorganismen		
<i>Chlamydia</i> spp.		
<i>Chlamydophila</i> spp.		
<i>Legionella pneumophila</i>		
<i>Mycoplasma</i> spp.		
Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulase negative Staphylokokken	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Gram-positive Anaerobier	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehl-

ungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

^ Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Orale Gabe

Bei oraler Gabe wird das hochpolare Vancomycin praktisch nicht resorbiert. Es erscheint nach oraler Zufuhr in aktiver Form im Stuhl und stellt deshalb für die pseudomembranöse Kolitis und Staphylokokkenkolitis ein geeignetes Chemotherapeutikum dar. Nach wiederholter oraler Gabe von Vancomycin können bei Patienten mit aktiver pseudomembranöser Enterokolitis gelegentlich messbare Serumspiegel auftreten.

Intravenöse Infusion

Verteilung

Vancomycin verteilt sich nach i.v. 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. Die Angaben über die Vancomycin-Konzentrationen im Knochen (Spongiosa, Compacta) variieren stark. 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.

Die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen nach der i.v. Infusion von 1 g Vancomycin über 60 min betragen am Ende der Infusion etwa 63 µg/ml, nach 2 Std. etwa 23 µg/ml und nach 11 Std. etwa 8 µg/ml.

In einer Untersuchung von Boeckh, Lode et al. (Antimicrob. Agents Chemother. 32 (1988): 92-95) betragen die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen nach der i.v. Infusion von 500 mg Vancomycin über 60 Minuten etwa 32 mg/l am Ende der Infusion, nach 1 Stunde etwa 13 mg/l und nach 4 Stunden etwa 5,7 mg/l.

Wird Vancomycin während einer Peritonealdialyse intraperitoneal gegeben, so gelangen während 6 Stunden ca. 60 % in den systemischen Kreislauf. Nach i.p. Gabe von 30 mg/kg werden Serumspiegel von ca. 10 mg/l erreicht.

Vancomycin "Lederle" 1000 mg passiert die Plazenta und tritt in die Muttermilch über. 2 Std. nach intravenöser Verabreichung von 50 mg/kg an trüchtige Kaninchen am 13. Tag der Gestation betragen die Konzentrationen im mütterlichen Plasma 20,0; im fetalen Plasma 3,7 und im Fruchtwasser 12,5 Einheiten/ml. In der Milch lactierender Katzen lagen die Konzentrationen nach i.m. Verabreichung von Vancomycin "Lederle" 1000 mg zwischen einem Drittel und zwei Drittel der mütterlichen Serumkonzentration.

Biotransformation/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. 75-90 % innerhalb von 24 h) durch glomeruläre Filtration über die Nieren ausgeschieden. Die biliäre Ausscheidung ist unbedeutend (weniger als 5 % einer Dosis). Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt die Halbwertszeit im Serum ca. 4-6 (5-11) h, bei Kindern 2,2-3 Stunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann die Halbwertszeit von Vancomycin erheblich verlängert sein (bis auf 7,5 Tage); wegen der Ototoxizität des Vancomycins ist in solchen Fällen eine therapiebegleitende Überwachung der Plasmakonzentrationen angezeigt.

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.

Wie Untersuchungen an anephrischen Patienten gezeigt haben, scheint die metabolische Clearance sehr gering zu sein. Beim Menschen wurden bisher keine Vancomycin-Metabolite identifiziert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität nach wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine Gefahren für den Menschen erkennen, die nicht schon an anderer Stelle dieser Fachinformation genannt werden.

Begrenzte Daten zum mutagenen Potenzial zeigen negative

Ergebnisse. Es liegen keine tierexperimentellen

Langzeitstudien in Bezug auf das kanzerogene Potenzial vor. In Teratogenitätsstudien, in denen Ratten und Kaninchen Dosen verabreicht wurden, die annähernd der humanen Dosis bezogen auf die Körperoberfläche (mg/m²) entsprachen, wurden keine direkten oder indirekten teratogenen Wirkungen beobachtet.

Tierstudien zur Anwendung während der Peri-/Postnatalperiode und zu Auswirkungen auf die Fertilität liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Salzsäure zur pH-Einstellung.

6.2 Inkompatibilitäten

Vancomycin-Lösungen haben einen niedrigen pH-Wert. Dies kann zu chemischer oder physikalischer Instabilität führen, wenn sie mit anderen Substanzen gemischt werden. Jede parenterale Lösung sollte daher vor der Anwendung auf Ausfällungen und Verfärbungen visuell überprüft werden. Die zubereitete Lösung kann farblos bis rosa sein. Trübungen traten auf, wenn Vancomycin-Lösungen mit Lösungen folgender Substanzen gemischt wurden: Aminophyllin; Barbiturate; Benzylpenicilline; Chloramphenicolhydrogensuccinat; Chlorothiazid-Natrium; Dexamethason-21-dihydrogenphosphat-Dinatrium; Heparin-Natrium; Hydrocortison-21-hydrogensuccinat; Methicillin-Natrium; Natriumhydrogencarbonat; Nitrofurantoin-Natrium; Novobiocin-Natrium; Phenytoin-Natrium; Sulfadiazin-Natrium; Sulfafurazoldiethanolamin.

Vancomycin-Lösungen und β -Lactam-Antibiotika-Lösungen haben sich bei ihrer Mischung als physikalisch inkompatibel erwiesen. Die Wahrscheinlichkeit des Ausfallens steigt mit der Vancomycin-Konzentration. Es wird empfohlen, die intravenösen Schläuche zwischen den Verabreichungen dieser Antibiotika gründlich zu spülen. Außerdem wird empfohlen, Vancomycin-Lösungen auf eine Konzentration von 5 mg/ml oder niedriger zu verdünnen.

Kompatibilität mit intravenösen Flüssigkeiten

Gemäß Versuchen mit 0,4 %igen Vancomycin-Lösungen sind folgende Lösungen physikalisch und chemisch kompatibel:

- 5 %ige Glucoselösung,
- 5 %ige Glucoselösung mit 0,9 % Natriumchlorid,
- Ringer-Lactat-Lösung,
- 5 %ige Glucoselösung in Ringer-Lactat-Lösung,
- Physiologische Kochsalzlösung,
- Ringer-Acetat-Lösung.

Vancomycin-Lösung ist, sofern nicht die chemisch-physikalische Verträglichkeit mit anderen Infusionslösungen erwiesen ist, grundsätzlich getrennt von diesen zu verabreichen.

Kombinationstherapie

Im Falle einer Kombinationstherapie von Vancomycin mit anderen Antibiotika / Chemotherapeutika sollen die Präparate getrennt gegeben werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Für die parenterale Anwendung sollte die frisch zubereitete Lösung wegen des Risikos einer mikrobiellen Kontamination bei der Auflösung alsbald verwendet werden. Für die orale Anwendung kann die zubereitete Lösung 96 Std. im Kühlschrank aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen.
OP mit 1 Durchstechflasche
OP mit 5 Durchstechflaschen
OP mit 10 Durchstechflaschen
OP mit 10 (2x5)
Durchstechflaschen
AP mit 10 (2x5)
Durchstechflaschen
AP mit 25 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald – Insel Riems
phone +49 30 338427-0
fax +49 38351 308
e-mail info@RIEMSER.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

36654.01.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

07.04.1998 / 15.12.2004

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig