

Vanco-ratiopharm[®] Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vanco-ratiopharm[®] 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Vanco-ratiopharm[®] 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Vanco-ratiopharm[®] 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Vanco-ratiopharm[®] 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 1.000 mg Vancomycinhydrochlorid entsprechend 1.000.000 I.E. Vancomycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißer bis cremefarbener poröser Pulverkuchen.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Intravenöse Anwendung

Vancomycin ist in allen Altersgruppen zur Behandlung folgender Infektionen angezeigt (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1):

- Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen (cSSTI)
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- ambulant erworbene Pneumonie (CAP)
- im Krankenhaus erworbene Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP)
- infektiöse Endokarditis

Vancomycin ist auch in allen Altersgruppen für die perioperative antibakterielle Prophylaxe bei Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung bakterieller Endokarditis bei großen chirurgischen Eingriffen indiziert.

Die offiziellen Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Gegebenenfalls sollte Vancomycin in Kombination mit anderen antibakteriellen Mitteln verabreicht werden.

Intravenöse Anwendung

Die Anfangsdosis sollte auf dem Gesamtkörpergewicht basieren und nachfolgende Dosisanpassungen auf den Serumkonzentrationen, um das Erreichen therapeutischer Konzentrationen sicherzustellen. Für die nachfolgenden Dosierungen und das Verabreichungsintervall muss die Nierenfunktion berücksichtigt werden.

Patienten im Alter ab 12 Jahre

Die empfohlene Dosis beträgt 15 bis 20 mg/kg Körpergewicht alle 8 bis 12 Stunden (nicht mehr als 2 g pro Dosis).

Bei schwer erkrankten Patienten kann eine Dosis von 25-30 mg/kg Körpergewicht verwendet werden, um das schnelle Erreichen des Ziel-Talspiegels der Vancomycin-Serumkonzentration zu erleichtern.

Vanco-ratiopharm[®] Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

Kleinkinder und Kinder im Alter von einem Monat bis 12 Jahre

Die empfohlene Dosis beträgt 10 bis 15 mg/kg Körpergewicht alle 6 Stunden (siehe Abschnitt 4.4).

Neugeborene (von der Geburt bis zu 27 Tage nach der Entbindung) und Frühgeborene (von der Geburt bis zum erwarteten Entbindungstag plus 27 Tage)

Für die Festlegung der Dosierungsregime für Neugeborene sollte ein Arzt hinzugezogen werden, der Erfahrung im Umgang mit Neugeborenen hat. Eine Möglichkeit, Vancomycin bei Neugeborenen zu dosieren, ist in der folgenden Tabelle dargestellt: (siehe Abschnitt 4.4)

PMA (Wochen)	Dosis (mg/kg)	Intervall der Verabreichung (h)
< 29	15	24
29-35	15	12
> 35	15	8

PMA: postmenstruelles Alter [(die Zeit zwischen dem ersten Tag der letzten Menstruation und der Geburt (Gestationsalter) plus die nach der Geburt verstrichene Zeit (postnatales Alter)].

Perioperative Prophylaxe der bakteriellen Endokarditis in allen Altersgruppen

Die empfohlene Dosis ist eine Anfangsdosis von 15 mg/kg vor der Einleitung der Anästhesie. Abhängig von der Dauer der Operation kann eine zweite Vancomycin-Dosis erforderlich sein.

Dauer der Behandlung

Die empfohlene Behandlungsdauer ist in der nachstehenden Tabelle angegeben. Die Dauer der Behandlung sollte auf jeden Fall auf die Art und Schwere der Infektion und die individuelle klinische Reaktion angepasst werden.

Indikation	Dauer der Behandlung
Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen - nicht nekrotisierend - nekrotisierend	7 bis 14 Tage 4 bis 6 Wochen*
Infektionen der Knochen und Gelenke	4 bis 6 Wochen **
Ambulant erworbene Pneumonie	7 bis 14 Tage
Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie	7 bis 14 Tage
Infektiöse Endokarditis	4 bis 6 Wochen ***

* Ist so lange fortzusetzen, bis eine weitere Wundausschneidung nicht mehr notwendig ist, der Zustand des Patienten sich klinisch verbessert hat und der Patient für 48 bis 72 Stunden fieberfrei ist.

** Bei prothetischen Gelenkinfektionen sollten längere Verläufe einer oralen Suppressionstherapie mit geeigneten Antibiotika in Betracht gezogen werden.

*** Die Dauer und die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie basiert auf dem Herzklappentyp und dem Organismus

Vanco-ratiopharm[®] Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Aufgrund der altersbedingten Verminderung der Nierenfunktion können geringere Erhaltungsdosen erforderlich sein.

Nierenfunktionsstörung

Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sollte eine initiale Anfangsdosis, gefolgt von Bestimmungen der Vancomycinserum-Talspiegel und entsprechender Festlegung der Folgedosen statt eines geplanten Dosierungsregimes in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder bei Patienten, die einer Nierenersatztherapie (RRT) unterzogen werden.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz darf die Anfangsdosis nicht reduziert werden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist es besser, das Intervall der Verabreichung zu verlängern, anstatt niedrigere Tagesdosen zu verabreichen.

Es empfiehlt sich, die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln zu beachten, die die Vancomycin-Clearance reduzieren und/oder ihre unerwünschten Nebenwirkungen verstärken können (siehe Abschnitt 4.4).

Vancomycin ist durch intermittierende Hämodialyse schlecht dialysierbar. Die Verwendung von Hochfluss-Membranen und eine kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT) erhöhen jedoch die Vancomycin-Clearance und erfordern in der Regel eine Ersatzdosierung (meist nach der Hämodialyse bei intermittierender Hämodialyse).

Erwachsene

Dosisanpassungen bei erwachsenen Patienten können auf der Glomerulären Filtrationsrate (eGFR) entsprechend der nachfolgenden Formel berechnet werden:

Männer: $[\text{Gewicht (kg)} \times 140 - \text{Alter (Jahre)}] / 72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}$

Frauen: 0,85 x-Wert, berechnet nach der obigen Formel.

Die übliche Anfangsdosis für erwachsene Patienten beträgt 15 bis 20 mg/kg und kann bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 49 ml/min alle 24 Stunden verabreicht werden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min) oder bei Patienten, die einer Nierenersatztherapie unterzogen werden, hängen der entsprechende Zeitpunkt und die Menge der nachfolgenden Dosen weitgehend von der RRT-Modalität ab und sollten sich nach den Vancomycinserum-Talspiegeln und der Nierenrestfunktion richten (siehe Abschnitt 4.4). Abhängig von der klinischen Situation könnte in Erwägung gezogen werden, die nächste Dosis zurückzuhalten, während auf die Ergebnisse der Vancomycinspiegel gewartet wird.

Bei kritisch kranken Patienten mit Niereninsuffizienz sollte die anfängliche Aufsättigungsdosis (25 bis 30 mg/kg) nicht reduziert werden.

Pädiatrische Patienten

Dosisanpassungen bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr und älter können anhand der überarbeiteten Schwartz-Formel geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) berechnet werden:

$$\text{eGFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (\text{Höhe cm} \times 0,413) / \text{Serumkreatinin (mg/dl)}$$

$$\text{eGFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (\text{Höhe cm} \times 36,2) / \text{Serumkreatinin (}\mu\text{mol/l)}$$

Für Neugeborene und Kleinkinder unter 1 Jahr sollte Expertenrat eingeholt werden, da die überarbeitete Schwartz-Formel nicht anwendbar ist.

Orientierende Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten, die den gleichen Prinzipien wie bei erwachsenen Patienten folgen, sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Vanco-ratiopharm[®] Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

GFR (ml/min/1,73m ²)	IV Dosis	Häufigkeit
50-30	15 mg/kg	alle 12 Stunden
29-10	15 mg/kg	alle 24 Stunden
< 10	10-15 mg/kg	Nachdosis entsprechend den Spiegeln*
Intermittierende Hämodialyse		
Peritonealdialyse		
Kontinuierliche Nierenersatztherapie	15 mg/kg	Nachdosis entsprechend den Spiegeln*

* Der entsprechende Zeitpunkt und die Menge der nachfolgenden Dosen hängen weitgehend von der RRT-Modalität ab und sollten auf den vor der Dosierung ermittelten Vancomycinspiegeln und der Nierenrestfunktion basieren. Abhängig von der klinischen Situation könnte man in Erwägung ziehen, die nächste Dosis zurückzuhalten, bis die Vancomycinspiegel-Ergebnisse vorliegen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Schwangerschaft

Es können signifikant höhere Dosen erforderlich sein, um bei schwangeren Frauen therapeutische Serumkonzentrationen zu erreichen (siehe Abschnitt 4.6).

Übergewichtige Patienten

Bei übergewichtigen Patienten sollte die Anfangsdosis individuell nach dem Körpergewicht angepasst werden wie bei Patienten, die nicht übergewichtig sind.

Kontrolle der Vancomycin-Serumkonzentrationen

Die Häufigkeit der therapeutischen Arzneimittelüberwachung (TDM) muss auf der Grundlage der klinischen Situation und der Reaktion auf die Behandlung individualisiert werden, basierend auf der täglichen Probenahme bei einigen hämodynamisch instabilen Patienten bis mindestens einmal wöchentlich bei stabilen Patienten mit einer Behandlungsreaktion. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion sollte die Vancomycin-Serumkonzentration am zweiten Tag der Behandlung unmittelbar vor der nächsten Dosis kontrolliert werden.

Bei Patienten mit intermittierender Hämodialyse muss der Vancomycinspiegel in der Regel vor Beginn der Hämodialyse ermittelt werden.

Nach oraler Verabreichung sollten bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen die Vancomycin-Serumkonzentrationen kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Der therapeutische Vancomycin-Talspiegel (Minimum) sollte in der Regel 10-20 mg/l betragen, abhängig von dem Infektionsort und der Empfindlichkeit des Erregers. Talspiegelwerte von 15-20 mg/l werden in der Regel von klinischen Laboratorien empfohlen, um als empfindlich klassifizierte Pathogene mit einer MHK ≥ 1 mg/l besser abdecken zu können (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Modellbasierte Methoden können bei der Vorhersage der individuellen Dosisanforderungen nützlich sein, um eine adäquate AUC zu erreichen. Der modellbasierte Ansatz kann sowohl bei der Berechnung der personalisierten Anfangsdosis als auch bei Dosisanpassungen auf Basis von TDM-Ergebnissen verwendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Vanco-ratiopharm[®] Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung

Intravenöses Vancomycin wird üblicherweise als intermittierende Infusion verabreicht und die in diesem Abschnitt für die intravenöse Gabe dargestellten Dosierungsempfehlungen entsprechen dieser Art der Verabreichung.

Vancomycin darf nur als ausreichend verdünnte (mindestens 100 ml pro 500 mg oder mindestens 200 ml pro 1.000 mg), langsame intravenöse Infusion für mindestens eine Stunde oder mit einer Höchstgeschwindigkeit von 10 mg/min (je nachdem, was länger ist), verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, deren Flüssigkeitsaufnahme begrenzt werden muss, können auch eine Lösung von 500 mg/50 ml oder 1.000 mg/100 ml erhalten, obwohl das Risiko von infusionsbedingten unerwünschten Nebenwirkungen mit diesen höheren Konzentrationen ansteigen kann.

Informationen zur Zubereitung der Lösung finden Sie in Abschnitt 6.6.

Eine kontinuierliche Vancomycin-Infusion kann z. B. bei Patienten mit instabiler Vancomycin-Clearance in Betracht gezogen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (siehe Abschnitt 4.4).

Vancomycin sollte nicht intramuskulär verabreicht werden, da das Risiko einer Nekrose am Verabreichungsort besteht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Im Falle von Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Vancomycin sofort abgebrochen und die entsprechenden Sofortmaßnahmen eingeleitet werden.

Bei Patienten, die Vancomycin über einen längerfristigen Zeitraum oder gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln erhalten, die Neutropenie oder Agranulozytose verursachen können, sollte die Leukozytenzahl in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Alle Patienten, die Vancomycin erhalten, sollten regelmäßigen Blutuntersuchungen, Urinuntersuchungen, sowie Leber- und Nierenfunktionstests unterzogen werden.

Vancomycin sollte bei Patienten mit allergischen Reaktionen auf Teicoplanin mit Vorsicht angewendet werden, da eine Kreuzüberempfindlichkeit einschließlich eines tödlichen anaphylaktischen Schocks auftreten kann.

Antibakterielles Wirkungsspektrum

Das antibakterielle Wirkungsspektrum von Vancomycin ist auf Gram-positive Organismen beschränkt. Es ist nicht geeignet für den Einsatz als Monotherapie für die Behandlung bestimmter Arten von Infektionen, es sei denn, der Erreger ist bereits dokumentiert und bekanntermaßen empfindlich oder es besteht der Verdacht, dass der (die) wahrscheinlichste(n) Erreger für die Behandlung mit Vancomycin geeignet wären.

Die rationale Anwendung von Vancomycin sollte das bakterielle Wirkungsspektrum, das Sicherheitsprofil und die Eignung der antibakteriellen Standardtherapie zur Behandlung des einzelnen Patienten berücksichtigen.

Ototoxizität

Ototoxizität, die vorübergehend oder dauerhaft sein kann (siehe Abschnitt 4.8), wurde bei Patienten mit vorheriger Taubheit berichtet, die übermäßige intravenöse Dosen erhalten haben oder die eine gleichzeitige Behandlung mit einem anderen ototoxischen Wirkstoff wie beispielsweise einem Aminoglykosid erhalten haben. Vancomycin sollte auch bei Patienten mit vorherigem Hörverlust vermieden werden. Der Taubheit kann ein Tinnitus vorausgehen. Die Erfahrung mit anderen Antibiotika deutet darauf hin, dass die Taubheit trotz Beendigung der Behandlung progressiv sein kann. Um das Risiko einer Ototoxizität zu reduzieren, sollte der Blutspiegel regelmäßig kontrolliert werden und es wird auch eine regelmäßige Prüfung der Hörfunktion empfohlen.

Ältere Menschen sind besonders anfällig für Hörschäden. Eine Kontrolle der vestibulären und auditiven Funktion bei älteren Patienten sollte während und nach der Behandlung durchgeführt werden. Die gleichzeitige oder sequentielle Verwendung von anderen ototoxischen Substanzen sollte vermieden werden.

Vanco-ratiopharm[®] Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

Infusionsbedingte Reaktionen

Eine rasche Bolusgabe (d. h. über mehrere Minuten) kann gegebenenfalls mit übermäßiger Hypotonie (einschließlich Schock und selten Herzstillstand), histaminähnlichen Reaktionen und makulopapulösem oder erythematösem Hautausschlag ("Red-Man-Syndrom" oder "Red-Neck-Syndrom") einhergehen. Vancomycin sollte langsam in einer verdünnten Lösung (2,5 bis 5,0 mg/ml) mit einer Geschwindigkeit von nicht mehr als 10 mg/min und über einen Zeitraum von nicht weniger als 60 Minuten infundiert werden, um schnelle infusionsbedingte Reaktionen zu vermeiden. Die Beendigung der Infusion führt in der Regel zu einer sofortigen Unterbrechung dieser Reaktionen.

Die Häufigkeit der infusionsbedingten Reaktionen (Hypotonie, Rötung, Erythem, Urtikaria und Juckreiz) steigt mit der gleichzeitigen Verabreichung von Anästhetika (siehe Abschnitt 4.5). Dies kann durch das Infundieren von Vancomycin über mindestens 60 Minuten vor Einleitung der Narkose verringert werden.

Schwere bullöse Reaktionen

Das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) wurde beim Einsatz von Vancomycin (siehe Abschnitt 4.8) berichtet. Wenn Symptome oder Anzeichen von SJS (z. B. progressiver Hautausschlag oft mit Bläschen oder mukosale Läsionen) vorhanden sind, sollte die Vancomycin-Behandlung sofort abgebrochen werden und eine dermatologische Untersuchung erfolgen.

Reaktionen am Verabreichungsort

Schmerzen und Thrombophlebitis können bei vielen Patienten auftreten, die Vancomycin intravenös erhalten, und können gelegentlich schwerwiegend sein. Die Häufigkeit und Schwere der Thrombophlebitis kann durch die langsame Verabreichung des Arzneimittels in Form einer verdünnten Lösung (siehe Abschnitt 4.2) und durch Veränderung des Infusionsgabeorts in der Regel minimiert werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vancomycin ist für die intrathekale, intralumbare und intraventrikuläre Darreichungsform nicht erwiesen.

Nephrotoxizität

Vancomycin sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Anurie mit Vorsicht verwendet werden, da die Möglichkeit der Entwicklung von toxischen Wirkungen bei anhaltend hohen Blutkonzentrationen deutlich höher ist. Die Gefahr der Toxizität wird durch hohe Blutkonzentrationen oder eine längere Therapie erhöht.

Eine regelmäßige Kontrolle des Vancomycin-Blutspiegels wird bei Hochdosis-Therapien und einem längerfristigen Einsatz, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder Hörschädigungen sowie bei der gleichzeitigen Einnahme von nephrotoxischen oder ototoxischen Substanzen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Pädiatrische Patienten

Die aktuellen intravenösen Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten können bei einer erheblichen Anzahl von Kindern, insbesondere bei Kindern unter 12 Jahren zu einem subtherapeutischen Vancomycinspiegel führen. Die Sicherheit einer erhöhten Vancomycin Dosierung wurde nicht eingehend untersucht, so dass generell höhere Dosen als 60 mg/kg/Tag nicht empfohlen werden.

Vancomycin sollte bei Frühgeborenen und Kleinkindern mit besonderer Sorgfalt verwendet werden, weil ihre Nieren unreif sind und die Möglichkeit eines Anstiegs der Serumvancomycin-Konzentration besteht. Die Blutkonzentrationen von Vancomycin sollten bei diesen Kindern daher sorgfältig kontrolliert werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Vancomycin und Anästhetika wurde bei Kindern mit Erythem und histaminähnlichen Rötungen in Verbindung gebracht. In ähnlicher Weise ist die gleichzeitige Anwendung von nephrotoxischen Substanzen wie Aminoglykosid-Antibiotika, NSAR (z. B. Ibuprofen für die Schließung des persistierenden Ductus arteriosus) oder von Amphotericin B mit einem erhöhten Nephrotoxizitätsrisiko (siehe Abschnitt 4.5) verbunden, so dass daher eine häufigere Kontrolle des Serumvancomycinspiegels und der Nierenfunktion empfohlen wird.

Anwendung bei älteren Patienten

Der natürliche Abfall der glomerulären Filtration mit zunehmendem Alter kann zu erhöhten Serumvancomycin-Konzentrationen führen, wenn die Dosierung nicht angepasst wird (siehe Abschnitt 4.2).

Wechselwirkungen mit Anästhetika

Eine durch ein Anästhetikum induzierte myokardiale Depression kann durch Vancomycin verstärkt werden. Während der Anästhesie müssen die Dosen gut verdünnt und langsam, begleitet von einer sorgfältigen Herzüberwachung verabreicht werden. Positionswechsel sollten bis zum Abschluss der Infusion aufgeschoben werden, um eine posturale Anpassung zu ermöglichen (siehe Abschnitt 4.5).

Pseudomembranöse Enterokolitis

Bei schwerem, anhaltendem Durchfall muss die Möglichkeit einer pseudomembranösen Enterokolitis, die lebensbedrohlich sein kann, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8). Anti-diarrhoische Arzneimittel dürfen nicht verabreicht werden.

Vanco-ratiopharm[®] Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

Mikrobielle Superinfektion

Die Langzeitbehandlung mit Vancomycin kann zu einer Überbesiedelung mit nicht empfindlichen Erregern führen. Eine sorgfältige Beobachtung des Patienten ist wichtig. Kommt es während der Therapie zu einer Superinfektion, müssen geeignete Maßnahmen getroffen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Vancomycin und Narkosemitteln wurde mit Erythem, histaminähnlicher Hautrötung und anaphylaktoiden Reaktionen in Verbindung gebracht.

Es liegen Berichte vor, dass die Häufigkeit von infusionsbedingten Reaktionen mit der gleichzeitigen Gabe von Narkosemittel zunimmt. Infusionsbedingte Reaktionen lassen sich auf ein Mindestmaß beschränken, wenn man Vancomycin mindestens 60 Minuten vor Einleitung der Anästhesie infundiert.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Vancomycin bei Schwangeren vor. Reproduktionstoxizitätsstudien mit Tieren haben keine Hinweise auf Auswirkungen auf Schwangerschaft oder embryonale und fetale Entwicklung ergeben (siehe Abschnitt 5.3).

Vancomycin passiert jedoch die Plazenta, sodass ein potenzielles Risiko embryonaler und neonataler Ototoxizität und Nephrotoxizität nicht auszuschließen ist. Vancomycin sollte daher bei schwangeren Frauen nur unter strenger Indikationsstellung und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Vancomycin geht in die Muttermilch über und sollte daher in der Stillzeit nur bei Versagen anderer Antibiotika angewendet werden. Vancomycin sollte stillenden Frauen nur mit Vorsicht gegeben werden, da es beim Säugling zu Störungen der Darmflora mit Durchfällen, Sprosspilzbesiedelung und möglicherweise auch zu einer Sensibilisierung kommen kann.

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei einer zu schnellen intravenösen Infusion von Vancomycin sind Phlebitis, pseudoallergische Reaktionen und Rötung des Oberkörpers ("Red-Neck-Syndrom").

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen werden unter Verwendung der folgenden MedDRA-Konvention und der Systemorganklassen-Datenbank definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Vanco-ratiopharm[®] Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

Systemorganklasse	
Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Vorübergehende Neutropenie ¹ , Agranulozytose, Eosinophilie, Thrombozytopenie, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen ²
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Vorübergehende oder bleibende Verschlechterung des Hörvermögens ⁴
Selten	Schwindel, Tinnitus ³ , Benommenheit
Herzerkrankungen	
Sehr selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Blutdruckabfall
Selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Dyspnoe, Stridor
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Selten	Übelkeit
Sehr selten	Pseudomembranöse Enterokolitis

Vanco-ratiopharm® Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



Nicht bekannt	Erbrechen, Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Rötung des Oberkörpers ("Red-Man-Syndrom"), Exanthem und Schleimhautentzündung, Juckreiz, Nesselfieber
Sehr selten	Exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, lineare IgA-Dermatose ⁵
Nicht bekannt	Eosinophilie und systemische Symptome (DRESS-Syndrom), AGEP (Akute generalisierte exanthematische Pustulose)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Nierenschädigung, manifestiert vor allem durch erhöhte Serumkreatinin- und Serumharnstoff-Konzentrationen
Selten	Interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen
Nicht bekannt	Akute Tubulusnekrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Venenentzündung, Rötung von Oberkörper und Gesicht
Selten	Arzneimittelfieber, Schüttelfrost, Schmerzen in Brust- und Rückenmuskulatur

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Vorübergehende Neutropenie tritt gewöhnlich eine Woche oder länger nach Beginn der intravenösen Therapie oder nach einer Gesamtdosis von mehr als 25 g ein.

Während oder kurz nach einer schnellen Infusion von Vancomycin können anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen einschließlich erschwertes Atmen (Keuchen) auftreten. Die Reaktionen klingen nach Absetzen der Infusion im Allgemeinen innerhalb von 20 Minuten bis zu 2 Stunden ab. Vancomycin sollte langsam infundiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Nekrose kann nach intramuskulärer Verabreichung auftreten.

Tinnitus, der möglicherweise einer Taubheit vorangeht, sollte als Indiz für einen Therapieabbruch angesehen werden.

Über Ototoxizität wurde hauptsächlich bei Patienten berichtet, die sehr hohe Dosen erhalten haben oder gleichzeitig mit anderen ototoxischen Arzneimitteln (wie beispielsweise Aminoglykoside) behandelt wurden oder bei denen eine eingeschränkte Nierenfunktion oder ein bereits beeinträchtigtes Hörvermögen vorlag.

Wenn eine blasenbildende Erkrankung vermutet wird, sollte die Verabreichung des Arzneimittels eingestellt und der Patient von einem Dermatologen untersucht werden.

Pädiatrische Patienten

Das Sicherheitsprofil ist im Allgemeinen bei Kindern und erwachsenen Patienten konsistent. Nephrotoxizität wurde bei Kindern meist in Verbindung mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln wie Aminoglykosiden beschrieben.

Vanco-ratiopharm[®] Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Vancomycin ist ein trizyklisches Glykopeptid-Antibiotikum, das die Synthese der Zellwand in empfindlichen Bakterien durch hochaffine Bindung an das endständige D-Alanyl-D-Alanin von Vorläufereinheiten der Zellwand hemmt. Das Arzneimittel ist bakterizid für sich teilende Mikroorganismen. Es beeinträchtigt darüber hinaus die Permeabilität der Bakterien-Zellmembran und die RNA-Synthese.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Beziehung

Vancomycin zeigt eine konzentrationsunabhängige Aktivität mit der Fläche unter der Konzentrationskurve (AUC), dividiert durch die minimale Hemmkonzentration (MHK) des Zielorganismus als primären prädiktiven Parameter für die Wirksamkeit. Auf Basis von *in vitro*, tierischen und begrenzten menschlichen Daten wurde ein AUC/MHK-Verhältnis von 400 als PK/PD-Ziel etabliert, um die klinische Wirksamkeit mit Vancomycin zu erreichen. Zur Erreichung dieses Ziels, d.h. $MHKs \geq 1,0 \text{ mg/l}$ sind eine Dosierung im oberen Bereich und hohe Tal Spiegel-Serumkonzentrationen (15-20 mg/l) erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Resistenzmechanismen

Eine erworbene Resistenz gegen Glykopeptide tritt insbesondere bei Enterokokken auf und beruht auf dem Erwerb verschiedener *Van*-Genkomplexe, was zu einer Umwandlung der Zielstruktur D-Alanyl-D-Alanin in D-Alanyl-D-Laktat oder D-Alanyl-D-Serin führt, an welche Vancomycin nur schlecht bindet. In einigen Ländern werden vor allem bei Enterokokken zunehmend Resistenzen beobachtet; multi-resistente Stämme von *Enterococcus faecium* sind besonders alarmierend.

Van-Gene wurden kaum in *Staphylococcus aureus*-Isolaten gefunden, in denen Veränderungen der Zellwandstruktur zu einer „mittelmäßigen“ Empfindlichkeit führen, die sehr häufig heterogen ist. Auch von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* Stämmen (MRSA) mit verminderter Empfindlichkeit für Vancomycin wurde berichtet. Die reduzierte Empfindlichkeit oder Resistenz von Staphylokokken gegenüber Vancomycin ist noch nicht ausreichend verstanden. Verschiedene genetische Elemente und mehrere Mutationen sind dazu erforderlich.

Es besteht keine Kreuzresistenz zwischen Vancomycin und anderen Antibiotika-Klassen. Über eine Kreuzresistenz mit anderen Glykopeptid-Antibiotika, wie z. B. Teicoplanin wurde berichtet. Eine sekundäre Resistenzentwicklung während der Therapie ist selten.

Synergismus

Die Kombination von Vancomycin mit einem Aminoglykosid-Antibiotikum hat eine synergistische Wirkung gegen viele Stämme von *Staphylococcus aureus*, Nicht-Enterokokken der Gruppe von D-Streptokokken, Enterokokken und Streptokokken der *Viridans*-Gruppe. Die Kombination von Vancomycin mit einem Cephalosporin hat eine synergistische Wirkung gegen einige Oxacillin-resistente *Staphylococcus epidermidis*-Stämme, und die Kombination von Vancomycin mit Rifampicin hat eine synergistische Wirkung gegen *Staphylococcus epidermidis* und eine partielle synergistische Wirkung gegen einige *Staphylococcus aureus*-Stämme. Da Vancomycin in Kombination mit einem Cephalosporin auch eine antagonistische Wirkung gegen einige *Staphylococcus epidermidis*-Stämme und in Kombination mit Rifampicin gegen einige *Staphylococcus aureus*-Stämme haben kann, sind vorhergehende Synergismus-Tests nützlich.

Proben für Bakterienkulturen sollten genommen werden, um die verursachenden Organismen zu isolieren und zu identifizieren und um ihre Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin zu bestimmen.

Vanco-ratiopharm® Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

Empfindlichkeitsuntersuchung und Grenzwerte

Vancomycin ist gegen Gram-positive Bakterien wie Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken, Pneumokokken und Clostridien aktiv. Gram-negative Bakterien sind resistent.

Die Prävalenz der erreichten Resistenz gegenüber einzelnen Spezies kann geografisch und zeitlich variieren. Örtliche Informationen zu Resistenzen sind daher wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Erforderlichenfalls ist Expertenrat einzuholen, wenn die örtliche Prävalenz der Resistenz die Nützlichkeit des Wirkstoffs zumindest bei einigen Arten von Infektionen infrage stellt. Diese Information liefert nur annähernde Hinweise darauf, ob Mikroorganismen für Vancomycin empfindlich sind.

Die von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) festgelegten Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (MHK) sind folgende:

	Empfindlich	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 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
Gram-positive Anaerobier	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹ *S. aureus* mit Vancomycin MHK-Werten von 2 mg/l liegen am Rand der Wildtyp-Verteilung und es kann eine beeinträchtigte klinische Reaktion geben.

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus
 Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*
 Koagulase-negative *Staphylokokken*
Streptococcus spp.
Streptococcus pneumoniae
Enterococcus spp.
Staphylococcus spp.

Anaerobe Mikroorganismen

Clostridium spp. except *Clostridium innocuum*
Eubacterium spp.
Peptostreptococcus spp.

Vanco-ratiopharm[®] Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können

Enterococcus faecium

Von Natur aus resistent

Alle Gram-negativen Bakterien

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Erysipelothrix rhusiopathiae

Heterofermentative Lactobacillus

Leuconostoc spp.

Pediococcus spp.

Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen

Clostridium innocuum

Die Prävalenz von erworbenen Resistenzen gegenüber Vancomycin kann örtlich variieren. Für Informationen zur lokalen Resistenzsituation sollte ein lokales mikrobiologisches Labor kontaktiert werden.

Die obigen Angaben entsprechen den Texten nach dem Artikel 31-Verfahren mit Stand vom 17.11.2017. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Vancomycin in Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11. am Ende dieser Fachinformation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Vancomycin wird intravenös zur Behandlung von systemischen Infektionen verabreicht.

Im Falle von Patienten mit normaler Nierenfunktion führt die intravenöse Infusion mehrerer Dosen von 1 g Vancomycin (15 mg/kg) für 60 Minuten zu annähernd durchschnittlichen Plasmakonzentrationen von 50-60 mg/l, 20-25 mg/l und 5-10 mg/l, sofort oder innerhalb von 2 bzw. 11 Stunden nach Beendigung der Infusion. Die nach mehreren Dosen erhaltenen Plasmaspiegel ähneln denen, die nach einer Einzeldosis erreicht wurden.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 60 l/1,73 m² Körperoberfläche. Bei Serumkonzentrationen von Vancomycin von 10 mg/l bis 100 mg/l beträgt die Bindung des Arzneimittels an Plasmaproteine etwa 30-55 % (mittels Ultrafiltration gemessen).

Vancomycin diffundiert leicht über die Plazenta und wird in das Nabelschnurblut verteilt. Bei nicht entzündeten Hirnhäuten passiert Vancomycin die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Maße.

Biotransformation

Es besteht eine sehr geringe Verstoffwechslung des Arzneimittels. Nach der parenteralen Verabreichung wird es fast vollständig als mikrobiologisch aktive Substanz (ca. 75-90 % innerhalb von 24 Stunden) durch glomeruläre Filtration über die Nieren ausgeschieden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Vancomycin beträgt 4 bis 6 Stunden bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und 2,2-3 Stunden bei Kindern. Die Plasma-Clearance beträgt etwa 0,058 l/kg/h und die Nieren-Clearance etwa 0,048 l/kg/h. In den ersten 24 Stunden werden ungefähr 80 % der verabreichten Dosis Vancomycin durch glomeruläre Filtration im Urin ausgeschieden. Nierenfunktionsstörungen verzögern die Ausscheidung von Vancomycin. Bei anephrischen Patienten beträgt die mittlere Halbwertszeit 7,5 Tage. Aufgrund der Ototoxizität der Vancomycin-Therapie ist in solchen Fällen eine adjuvante Überwachung der Plasmakonzentrationen indiziert.

Die Gallenausscheidung ist nicht signifikant (weniger als 5 % einer Dosis).

Obwohl Vancomycin nicht effizient durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse eliminiert wird, gab es Berichte über eine Erhöhung der Vancomycin-Clearance mit Hämo-perfusion und Hämo-filtration.

Vanco-ratiopharm[®] Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

Linearität/Nichtlinearität

Die Vancomycin-Konzentration nimmt im Allgemeinen mit zunehmender Dosis proportional zu. Die Plasmakonzentrationen während der Verabreichung von Mehrfachdosen ähneln denen nach der Verabreichung einer Einzeldosis.

Charakteristika bei spezifischen Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Vancomycin wird vorwiegend durch glomeruläre Filtration eliminiert. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird die terminale Eliminationshalbwertszeit von Vancomycin verlängert und die Gesamtkörper-Clearance reduziert. Folglich sollte die optimale Dosis nach den in Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung angegebenen Dosierungsempfehlungen berechnet werden.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Vancomycin wird bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht verändert.

Schwangere

Es können signifikant erhöhte Dosen erforderlich sein, um therapeutische Serumkonzentrationen bei schwangeren Frauen zu erreichen (siehe Abschnitt 4.6).

Übergewichtige Patienten

Die Vancomycin-Verteilung kann bei übergewichtigen Patienten aufgrund der Zunahme des Verteilungsvolumens, der renalen Clearance und der möglichen Veränderungen der Plasmaproteinbindung verändert werden. Bei dieser Patientenpopulation wurde eine höhere Vancomycin-Serumkonzentration festgestellt, als sie bei gesunden männlichen Erwachsenen erwartet wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Pädiatrische Patienten

Die PK von Vancomycin hat eine breite interindividuelle Variabilität bei Frühgeborenen und Neugeborenen gezeigt. Bei Neugeborenen variiert das Vancomycin-Verteilungsvolumen bei der intravenösen Verabreichung zwischen 0,38 und 0,97 l/kg, ähnlich den Werten bei Erwachsenen, während die Clearance zwischen 0,63 und 1,4 ml/kg/min variiert. Die Halbwertszeit variiert zwischen 3,5 und 10 h und ist länger als bei Erwachsenen, was die üblichen niedrigeren Werte für die Clearance bei Neugeborenen widerspiegelt.

Bei Säuglingen und älteren Kindern liegt das Verteilungsvolumen zwischen 0,26-1,05 l/kg und die Clearance variiert zwischen 0,33-1,87 ml/kg/min.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Begrenzte Daten über mutagene Effekte zeigen negative Ergebnisse, Langzeit-Tierstudien zum kanzerogenen Potenzial liegen nicht vor. In Teratogenitätsstudien mit Ratten und Kaninchen, die ausgehend von der Körperfläche (mg/m^2) Dosierungen erhielten, die denen für Menschen entsprachen, wurden weder direkte noch indirekte teratogene Effekte beobachtet.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

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

Vanco-ratiopharm[®] Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

2 Jahre

Rekonstituiertes Konzentrat:

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

Verdünnte Lösung:

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Nicht über 25 °C lagern.

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

Rekonstituiertes Konzentrat und verdünnte Lösung:

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vanco-ratiopharm[®] 500 mg:

10 ml Durchstechflasche

Farbloses Glas, Typ 1, mit silikonbeschichtetem Chlorbutylgummi-Stopfen, Typ 1, und grauer Abrisskappe aus Aluminium/Polypropylen.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

Vanco-ratiopharm[®] 1000 mg:

20 ml Durchstechflasche

Farbloses Glas, Typ 1, mit silikonbeschichtetem Chlorbutylgummi-Stopfen, Typ 1, und grüner Abrisskappe aus Aluminium/Polypropylen.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zubereitung des rekonstituierten Konzentrats:

Vanco-ratiopharm[®] 500 mg:

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

Vanco-ratiopharm[®] 1000 mg:

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

Aussehen des rekonstituierten Konzentrats:

Klare, farblose und partikelfreie Lösung.

1 ml rekonstituiertes Konzentrat enthält 50 mg Vancomycin.

Aufbewahrungsbedingungen des rekonstituierten Konzentrats, siehe Abschnitt 6.3.

Zubereitung der verdünnten Infusionslösung:

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

Geeignete Verdünnungsmittel:

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

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

Vanco-ratiopharm[®] Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

Intermittierende Infusion:

Vanco-ratiopharm[®] 500 mg:

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

Vanco-ratiopharm[®] 1000 mg:

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

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

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

Aufbewahrungsbedingungen der verdünnten Lösung, siehe Abschnitt 6.3.

Entsorgung

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Vanco-ratiopharm[®] 500 mg
82751.00.00

Vanco-ratiopharm[®] 1000 mg
82752.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Juni 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Juni 2015

10. STAND DER INFORMATION

September 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Vanco-ratiopharm® Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

Die aktuellen Grenzwerte zur Bewertung der Erregersensibilität (Stand: April 2019) finden Sie in folgender Tabelle:

Grenzwerte

Definitionen – S: sensibel bei Standardexposition; I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent

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 (v. 9.0)

Erreger	S	R
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹⁾	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulase-negative Staphylokokken	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> (Gruppen A, B, C, G) ¹⁾	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Streptokokken der "Viridans"-Gruppe ¹⁾	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Gram-positive Anaerobier	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹⁾ Nicht-empfindliche Isolate sind selten oder noch nicht berichtet worden. Die Tests zur Identifizierung und Empfindlichkeitsbestimmung müssen für jedes solcher Isolate wiederholt werden und das Isolat muss an ein Referenz-Labor geschickt werden.

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2019) finden Sie in folgender Tabelle:

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Corynebacterium jeikeium</i> ^o
<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>

Vanco-ratiopharm[®] Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

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

[°] Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

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