

Vancosan® 500/1000 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Vancomycinhydrochlorid

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vancosan 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Vancosan 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg bzw. 1000 mg Vancomycinhydrochlorid, entsprechend 500.000 I.E. bzw. 1.000.000 I.E. Vancomycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Intravenöse Anwendung

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

- Komplizierte Haut- und Weichgewebeerkrankungen (cSSTI)
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- ambulant erworbene Pneumonie (CAP)
- im Krankenhaus erworbene Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP)
- infektiöse Endokarditis
- Bakteriämie, die mit einer der oben genannten Infektionen assoziiert ist oder bei der eine Verbindung mit einer der oben genannten Infektionen vermutet wird

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.

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 Weichgewebeerkrankungen	
- nicht nekrotisierend	7 bis 14 Tage
- nekrotisierend	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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Vancosan® 500/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Vancomycinhydrochlorid

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 Basis der geschätzten 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: $0,85 \times \text{Wert}$, 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 Aufsattdosis (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 basierend auf der 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.

GFR (ml/min/1,73 m 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	Nachdosierung entsprechend den Spiegeln*
Intermittierende Hämodialyse		
Peritonealdialyse		
Kontinuierliche Nierenersatztherapie	15 mg/kg	Nachdosierung 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 Vancomycinserumspiegeln und der Nierenrestfunktion basieren. Abhängig von der klinischen Situation könnte man in Erwägung ziehen, die nächste Dosis zurückzuhalten, bis die Vancomycinserumspiegel-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 soll 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, reichend von 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 Vancomycinserumspiegel in der Regel vor Beginn der Hämodialyse ermittelt werden.

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

Der therapeutische Vancomycin-Talspiegel (Minimum) soll in der Regel 10-20 mg/l betragen, abhängig vom 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

Vancosan® 500/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Vancomycinhydrochlorid

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).

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 1000 mg), langsame intravenöse Infusion für mindestens eine Stunde oder mit einer Maximalgeschwindigkeit von 10 mg/min (je nachdem, was länger dauert), verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, deren Flüssigkeitsaufnahme begrenzt werden muss, können auch eine Lösung von 500 mg/50 ml oder 1000 mg/100 ml erhalten, obwohl das Risiko von infusionsbedingten unerwünschten Nebenwirkungen mit diesen höheren Konzentrationen ansteigen kann.

Für Hinweise zur Zubereitung der Infusionslösung siehe 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 oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vancomycin darf 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). Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Vancomycin sofort abgebrochen und die entsprechenden Sofortmaßnahmen müssen eingeleitet werden.

Bei Patienten, die Vancomycin über einen längeren 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 Kreuzallergie einschließlich eines tödlichen anaphylaktischen Schocks auftreten kann.

Antibakterielles Wirkungsspektrum

Das antibakterielle Wirkungsspektrum von Vancomycin ist auf Gram-positive Organismen beschränkt. Es ist für die Behandlung bestimmter Arten von Infektionen nicht als Monotherapie geeignet, es sei denn, der Erreger ist bereits dokumentiert und bekanntermaßen empfindlich oder es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Erreger auf eine Behandlung mit Vancomycin ansprechen.

Die Anwendung von Vancomycin soll 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. Einem Verlust des Hörvermögens kann ein Tinnitus vorausgehen. Erfahrungen mit anderen Antibiotika zeigen, dass der Verlust des Hörvermögens voranschreiten kann, obwohl die Therapie abgebrochen wurde. Um das Risiko einer Ototoxizität zu reduzieren, sollten die Blutspiegel regelmäßig bestimmt werden. Regelmäßige Hörtests werden 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. Eine gleichzeitige oder sequentielle Behandlung mit anderen ototoxischen Wirkstoffen sollte vermieden werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Eine rasche Bolusgabe (d. h. über mehrere Minuten) kann mit ausgeprägter Hypotonie (einschließlich Schock und selten Herzstillstand), histaminähnlichen Reaktionen und makulopapulösem oder erythematösem Hautausschlag ("Red-Man-Syndrom") einhergehen.

Vancomycin soll 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 Reaktionen aufgrund einer zu raschen Infusion zu vermeiden. Ein Abbruch der Infusion führt in der Regel zu einer sofortigen Beendigung 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 arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akuter generalisierter

Vancosan® 500/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Vancomycinhydrochlorid

exanthematischer Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Vancomycin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb weniger Tage und bis zu acht Wochen nach Beginn der Behandlung mit Vancomycin auf.

Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die diese Reaktionen vermuten lassen, sollte Vancomycin sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient bei Anwendung von Vancomycin eine schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktion entwickelt hat, darf die Behandlung mit Vancomycin zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

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 regelmäßigen Wechsel der Infusionsstelle minimiert werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vancomycin ist für die intrathekale, intralumbale und intraventrikuläre Verabreichung nicht erwiesen.

Nephrotoxizität

Vancomycin sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz, einschließlich Anurie, mit Vorsicht angewendet werden, da bei anhaltend hohen Blutkonzentrationen die Möglichkeit toxischer Wirkungen stark erhöht ist. Das Toxizitätsrisiko ist bei hohen Blutkonzentrationen oder einer langen Therapiedauer erhöht.

Eine regelmäßige Kontrolle des Vancomycin-Blutspiegels wird bei Hochdosis-Therapien und einem längerfristigen Einsatz, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Hörschädigungen sowie bei der gleichzeitigen Einnahme von nephrotoxischen oder ototoxischen Substanzen

empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

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 höherer Vancomycin-Dosen wurde nicht eingehend untersucht, so dass höhere Dosen als 60 mg/kg/Tag nicht generell empfohlen werden können.

Vancomycin ist bei Frühgeborenen und Kleinkindern mit besonderer Sorgfalt anzuwenden, 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. Lageveränderungen beim Patienten sollten erst durchgeführt werden, wenn die Infusion abgeschlossen ist, 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, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8). Durchfallhemmende Arzneimittel dürfen nicht verabreicht werden.

Superinfektion

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

Augenerkrankungen

Vancomycin ist nicht zur intrakameralen oder intravitrealen Anwendung, einschließlich der Prophylaxe von Endophthalmitis, zugelassen.

In Einzelfällen wurde nach intrakameraler oder intravitrealer Anwendung von Vancomycin während oder nach einer Kataraktoperation eine hämorrhagische okklusive retinale Vaskulitis (HORV), einschließlich eines dauerhaften Sehverlusts, beobachtet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere potentiell nieren- bzw. gehörschädigende Medikamente

Eine gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Gabe von Vancomycin und anderen potentiell oto- oder nephrotoxischen Medikamenten (z.B. Piperacillin / Tazobactam) kann die Oto- und/oder Nephrotoxizität verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Besonders bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosiden ist eine sorgfältige Überwachung notwendig. In diesen Fällen muss die Maximaldosis auf 500 mg Vancomycin alle 8 Stunden begrenzt werden.

Anästhetika

Es gibt Berichte, dass die Häufigkeit der möglichen Nebenwirkungen (wie z. B. Hypotonie, Hautrötung, Erythem, Urtikaria und Pruritus) bei gleichzeitiger Gabe von Vancomycin und Anästhetika zunimmt. Um diese Erscheinungen zu vermeiden, sollte Vancomycin mindestens 60 Minuten vor Einleitung der Anästhesie verabreicht werden. (Siehe auch Abschnitt 4.4.)

Vancosan® 500/1000 mg

Wirkstoff: Vancomycinhydrochlorid

Pulver zur Herstellung einer InfusionslösungMuskelrelaxantien

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Es liegen keine adäquaten Daten zu einer Anwendung von Vancomycin während der Schwangerschaft vor. Tierversuche haben keine Hinweise auf Auswirkungen auf die Schwangerschaftsdauer oder die Entwicklung des Embryos und Fötus ergeben (siehe Abschnitt 5.3).

Jedoch passiert Vancomycin die Plazenta und ein mögliches Risiko embryonaler und neonataler Oto- und Nephrotoxizität kann nicht ausgeschlossen werden. Vancomycin sollte daher während der Schwangerschaft nur falls unbedingt notwendig und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

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

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

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

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Phlebitis, pseudoallergische Reaktionen

und Rötung des Oberkörpers ("Red-Man-Syndrom") bei einer zu schnellen intravenösen Infusion von Vancomycin.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), wurden im Zusammenhang mit der Vancomycin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung 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).

Systemorganklasse	
Häufigkeit	Nebenwirkung
Blut- und lymphatisches System:	
Selten	Vorübergehende Neutropenie, Agranulozytose, Eosinophilie, Thrombozytopenie, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems:	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:	
Gelegentlich	Vorübergehende oder bleibende Verschlechterung des Hörvermögens
Selten	Schwindel, Tinnitus, 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
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, Toxische epidermale Nekrolyse (TEN), lineare IgA-Dermatose
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 Serumharnstoffkonzentrationen
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

Vancosan® 500/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Vancomycinhydrochlorid

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/anaphylaktoid Reaktionen einschließlich erschwerten Atmen (Giemen) 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 Abschnitt 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.

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.

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

Berichte über Toxizität durch Überdosierung von Vancomycin liegen vor. Bei einem zweijährigen Kind führte die intravenöse Gabe von 500 mg zu einer letalen Vergiftung. Die Verabreichung

von 56 g innerhalb von 10 Tagen führte bei einem Erwachsenen zu Niereninsuffizienz.

Bei bestimmten Risikokonstellationen (z. B. bei stark eingeschränkter Nierenfunktion) kann es zu hohen Serumkonzentrationen und zu ototoxischen und nephrotoxischen Effekten kommen.

Maßnahmen bei Überdosierung:

- Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.
- Eine symptomatische Behandlung unter Aufrechterhaltung der Nierenfunktion ist erforderlich.
- Vancomycin wird durch Hämo- und Peritonealdialyse nur in geringen Mengen aus dem Blut entfernt. Zur Reduktion der Serumkonzentrationen von Vancomycin wurde Hämofiltration oder Hämo-perfusion mit Polysulfon-Harzen angewendet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glycopeptid-Antibiotika, ATC-Code: J01XA01

Wirkmechanismus

Vancomycin ist ein trizyklisches Glycopeptid-Antibiotikum, das die Synthese der Zellwand in empfindlichen Bakterien durch hochaffine Bindung an das endständige D-Alanyl-D-Alanin von Vorstufen 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 Zusammenhänge

Vancomycin zeigt eine konzentrationsunabhängige Aktivität. Aus der Fläche unter der Konzentrationskurve (AUC) dividiert durch die minimale Hemmkonzentration (MHK) des Zielorganismus ergibt sich ein primärer prädiktiver 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. Bei MHKs $\geq 1,0$ mg/l sind zur Erreichung des Ziels eine Dosierung im oberen Bereich und hohe Talspiegel-

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 selten bei *Staphylococcus aureus* gefunden, wo Veränderungen der Zellwandstruktur zu einer „intermediären“ Empfindlichkeit führen und üblicherweise heterogen sind. 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 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 Glycopeptid-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 auf 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 auf einige Oxacillin-resistente *Staphylococcus epidermidis*-Stämme, und die Kombination von Vancomycin mit Rifampicin hat eine synergistische Wirkung auf *Staphylococcus epidermidis* und eine partielle synergistische Wirkung auf einige *Staphylococcus aureus*-Stämme. Da Vancomycin in Kombination mit einem Cephalosporin auch eine antagonistische Wirkung auf einige *Staphylo-*

Vancosan® 500/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Vancomycinhydrochlorid

coccus epidermidis-Stämme und in Kombination mit Rifampicin gegen einige *Staphylococcus aureus*-Stämme haben kann, sind vorhergehende Synergismus-Tests nützlich.

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

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 erworbenen Resistenz kann bei einzelnen Spezies 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 gegenüber 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 <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> Koagulase-negative Staphylokokken <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
Anaerobe Mikroorganismen <i>Clostridium</i> spp. außer <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem bei der Anwendung darstellen kann
<i>Enterococcus faecium</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Alle Gram-negativen Bakterien Aerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> Heterofermentativer <i>Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp.
Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Clostridium innocuum</i>
Die Prävalenz von erworbenen Resistenzen gegenüber Vancomycin kann von Krankenhaus zu Krankenhaus variieren. Für Informationen zur lokalen Resistenzsituation sollte ein lokales mikrobiologisches Labor kontaktiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Vancomycin wird intravenös zur Behandlung von systemischen Infektionen verabreicht.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion führt die intravenöse Infusion mehrerer Dosen von 1 g Vancomycin (15 mg/kg) über 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

Das Arzneimittel wird kaum metabolisiert. 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 von Vancomycin ist in solchen Fällen eine therapiebegleitende 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 Hämooperfusion und Hämofiltration.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Vancomycin-Konzentration nimmt im Allgemeinen mit zunehmender Dosis proportional zu. Die Plasmakonzentra-

Vancosan® 500/1000 mg **Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung**

Wirkstoff: Vancomycinhydrochlorid

tionen 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 soll die optimale Dosis nach den in Abschnitt 4.2 angegebenen Dosierungsempfehlungen berechnet werden.

Leberfunktionsstörung

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

Schwangere Frauen

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 sein. 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 Früh- und 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

Präklinische Daten, die auf konventionellen Studien zur pharmakologischen Sicherheit und auf der Toxizität nach wiederholter Gabe basieren, zeigen keine spezielle Gefährdung für den Menschen.

Zur mutagenen Wirkung sind nur begrenzte Daten verfügbar, sie zeigen keine Hinweise einer Gefährdung. Langzeitstudien an Tieren zur Karzinogenität sind nicht verfügbar. In Teratogenitäts-Studien, bei denen Ratten und Kaninchen Dosen verabreicht wurden, die ungefähr der menschlichen Dosis auf Basis der Körperoberfläche (mg/m²) entsprechen, wurden weder direkte noch indirekte teratogene Effekte beobachtet.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

keine

6.2 Inkompatibilitäten

Vancomycin-Lösungen haben einen niedrigen pH-Wert. Dies kann zu chemischer oder physikalischer Instabilität führen, wenn es mit anderen Substanzen gemischt wird. Deshalb sollte jede parenterale Lösung vor der Verabreichung visuell auf Ausfällungen und Verfärbungen überprüft werden. Um Ausfällungen zu vermeiden, sollten Spritzen und intravenöse Katheter zwischen der Gabe von Vancosan und anderen Arzneimitteln mit einer physiologischen Natriumchlorid-Lösung gespült werden.

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

Mischungen von Lösungen von Vancomycin und Betalactam-Antibiotika sind physikalisch nicht kompatibel. Die Wahrscheinlichkeit von Ausfällungen nimmt mit höheren Konzentrationen von Vancomycin zu. Es wird empfo-

len, die intravenösen Zuleitungen zwischen der Verabreichung dieser Antibiotika ausreichend zu spülen. Ebenso wird empfohlen, die Vancomycin-Lösung auf 5 mg/ml oder weniger zu verdünnen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit der zubereiteten Infusionslösung:

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus farblosem Typ I-Glas mit Bromobutyl Gummi-Stopfen und Flip-top-Kappe.

Packungen mit 1, 5 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Vancosan® 500/1000 mg

Wirkstoff: Vancomycinhydrochlorid

Pulver zur Herstellung einer InfusionslösungHerstellung des Konzentrats

Der Inhalt einer Durchstechflasche mit 500 mg Vancomycin wird in 10 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke aufgelöst.

Der Inhalt einer Durchstechflasche mit 1000 mg Vancomycin wird in 20 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke aufgelöst.

Ein ml der gebrauchsfertigen Lösung enthält 50 mg Vancomycin.

Herstellung der Infusionslösung

Das Konzentrat kann mit sterilem Wasser für Injektionszwecke, 9 mg/ml Natriumchlorid oder 50 mg/ml Glukose verdünnt werden.

Durchstechflasche mit 500 mg Vancomycin: Um eine Infusionslösung mit 5 mg/ml herzustellen, werden 10 ml Konzentrat mit 90 ml des Lösungsmittels verdünnt.

Durchstechflasche mit 1000 mg Vancomycin: Um eine Infusionslösung mit 5 mg/ml herzustellen, werden 20 ml Konzentrat mit 180 ml des Lösungsmittels verdünnt.

Die Vancomycinkonzentration in der Infusionslösung darf 2,5-5 mg/ml nicht überschreiten.

Aussehen der Infusionslösung

Die Infusionslösung ist vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung zu kontrollieren. Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar und frei von Partikeln ist.

Aufbewahrungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Verabreichung

Vancomycin darf nur als ausreichend verdünnte, langsame intravenöse Infusion für mindestens eine Stunde oder mit einer Maximalgeschwindigkeit von 10 mg/min (je nachdem, was länger dauert), verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Um Ausfällungen aufgrund des niedrigen pH-Werts von Vancomycinhydrochlorid-Lösungen zu vermeiden, sollten alle intravenösen Kanülen und Katheter mit einer Kochsalzlösung gespült werden.

Vancomycin-Lösungen werden grundsätzlich getrennt verabreicht, wenn die chemische und physikalische Kompatibilität mit einer anderen Infusionslösung nicht nachgewiesen ist (siehe Abschnitt 6.2).

Entsorgung

Durchstechflasche nur einmal verwenden. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

CNP Pharma GmbH
Marienplatz 10-12
94081 Fürstzell
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Vancosan 500 mg: 81574.00.00
Vancosan 1000 mg: 81575.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30.05.2012 / 16.06.2016

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2020