

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VANCOMYCIN Lyomark 50 mg/ml

Pulver zur Herstellung einer Lösung zur Einnahme oder zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 512,5 mg Vancomycinhydrochlorid¹, entsprechend 500 mg Vancomycin.

1 Durchstechflasche enthält 1025 mg Vancomycinhydrochlorid¹, entsprechend 1000 mg Vancomycin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Lösung zur Einnahme oder zur Herstellung einer Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Anwendung:

Vancomycin-Trockensubstanz kann nach Auflösen eingenommen werden zur Behandlung bestimmter Darmentzündungen:

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

Parenteral angewendet ist Vancomycin bei diesen Erkrankungen nicht wirksam.

Intravenöse Infusion:

Die parenterale Gabe ist auf schwere Infektionen, die durch gegen andere Antibiotika resistente Erreger verursacht sind, oder auf 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*), Mycobakterien, *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,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Soweit nicht anders verordnet, gelten die folgenden Dosierungsrichtlinien:

Intravenöse Infusion

Patienten mit normaler Nierenfunktion

- Kinder ab 12 Jahre und Erwachsene
Die übliche intravenöse Dosis beträgt 500 mg alle 6 Stunden oder 1 g 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 Jahre)
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. Eine Überwachung der Serumkonzentrationen kann nötig sein.

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. Eine Bestimmung der Vancomycin-Serumkonzentrationen kann dazu – besonders bei schwerkranken Patienten mit wechselnder Nierenleistung – hilfreich sein.

Für die meisten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann die folgende Tabelle benutzt werden. Die Kreatinin-Clearance kann bestimmt bzw. näherungsweise ermittelt werden. Die Vancomycin-Gesamttagessdosis (in mg) beträgt ca. 15 mal die glomeruläre Filtrationsrate (in ml/min).

Die Initialdosis sollte immer mindestens 15 mg/kg Körpergewicht betragen.

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

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Vancomycin-Folgedosen (Prozent 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 (mit praktisch nicht vorhandener Nierenfunktion). Diesen Patienten sollte eine Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht zum Erreichen therapeutischer Serumkonzentrationen gegeben werden. Die Erhaltungsdosen betragen 1,9 mg/kg Körpergewicht/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, auch mit 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 Formeln der Wert für die Kreatinin-Clearance annähernd errechnen:

Männer:

$$Cl_{Cr} = \frac{\text{Körpergewicht (in kg)} \times (140 \text{ minus Lebensjahre})}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/100 ml)}}$$

bzw. Männer:

$$Cl_{Cr} = \frac{\text{Körpergewicht (in kg)} \times (140 \text{ minus Lebensjahre})}{0,814 \times \text{Serum-Kreatinin (μmol/l)}}$$

Frauen:

$$Cl_{Cr} = 0,85 \times \text{dem obigen Wert für Männer}$$

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;
- bei geschwächten, mangelernährten oder inaktivierten Patienten.

Wann immer möglich, sollte die Kreatinin-Clearance direkt bestimmt werden.

Nur bei oraler Gabe

Erwachsene mit Enterokolitis nehmen üblicherweise 500 mg bis 2 g Vancomycin täg-

¹ mit einer Wirksamkeit von mindestens 1050 I.E. je Milligramm Substanz, berechnet auf die wasserfreie Substanz

Vancomycin Lyomark 50 mg/ml



lich 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.

Art und Dauer der Anwendung

Bei oraler Gabe

Der Inhalt einer Durchstechflasche mit 500 mg/1000 mg kann in 30 ml/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 25 ml pro 125 mg bzw. mindestens 50 ml pro 250 mg bzw. mindestens 100 ml pro 500 mg bzw. mindestens 200 ml pro 1000 mg) gegeben werden. Patienten, bei denen die Flüssigkeitsaufnahme eingeschränkt werden muss, kann auch eine Lösung von 500 mg/50 ml bzw. von 1 g/100 ml gegeben werden. Bei dieser höheren Konzentration kann das Risiko infusionsbedingter Erscheinungen erhöht sein.

Zubereitung der Lösung

Vor dem Gebrauch die Trockensubstanz in Wasser für Injektionszwecke auflösen. Weiteres Verdünnen entsprechend der nachfolgenden Anweisungen ist erforderlich. Die rekonstituierte Lösung muss mit kompatiblen Infusionslösungen (z. B. 0,9 % NaCl-Lösung, 5 % Glukoselösung) weiter verdünnt werden. Die Vancomycin-Konzentration soll 2,5–5 mg/ml Infusionslösung nicht übersteigen.

Der Inhalt einer Durchstechflasche mit 500 mg Vancomycin wird in 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und mit anderen Infusionslösungen weiter auf 100–200 ml verdünnt.

Der Inhalt einer Durchstechflasche mit 1000 mg Vancomycin wird in 20 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und mit anderen Infusionslösungen weiter auf 200–400 ml verdünnt.

Dauer der Anwendung

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

Vancomycin darf nicht bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff angewendet werden. Bei akuter Anurie sowie bei Vorschädigung des Cochlearapparates darf Vancomycin nur bei vitaler Indikation infundiert werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine pseudomembranöse Kolitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen eine Beendigung der Therapie mit VANCOMYCIN Lyomark 50 mg/ml 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.

Sonstige Hinweise

Therapeutische Vancomycin-Konzentrationen im Blut sollten eine Stunde nach Ende der Infusion zwischen 30 und 40 mg/l liegen, die Talspiegel (unmittelbar vor der nächsten Gabe) zwischen 5 und 10 mg/l. Eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Konzentrationen ist angezeigt bei längerer Anwendungsdauer, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder Beeinträchtigung des Hörvermögens sowie bei gleichzeitiger Gabe ototoxischer bzw. nephrotoxischer Substanzen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Therapie sorgfältig überwacht werden.

Wird VANCOMYCIN Lyomark 50 mg/ml über längere Zeit oder zusammen mit Medikamenten angewandt, die zu einer Neutropenie führen können, ist das Blutbild regelmäßig zu kontrollieren.

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 potenziell nieren- bzw. gehörschädigende Medikamente

Eine gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Gabe von Vancomycin und anderen potenziell oto- und/oder Nephrotoxizität verstärken. Besonders bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosiden ist eine sorgfältige Überwachung notwendig. In diesen Fällen ist die Maximaldosis von VANCOMYCIN Lyomark 50 mg/ml auf 500 mg alle 8 Stunden zu begrenzen.

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 Nebenwirkungen) bei gleichzeitiger Gabe von Vancomycin 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 Schwangerschaft und Stillzeit

Zu einer Anwendung von VANCOMYCIN Lyomark 50 mg/ml in der Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen liegen keine

ausreichenden Erfahrungen vor, daher sollte VANCOMYCIN Lyomark 50 mg/ml Schwangeren nur nach einer eingehenden Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden.

Tierversuche haben keine Hinweise auf Missbildungen ergeben.

VANCOMYCIN Lyomark 50 mg/ml geht in die Muttermilch über und sollte daher in der Stillzeit nur bei Versagen anderer Antibiotika angewendet werden. Beim Säugling kann es zu Störungen der Darmflora mit Durchfällen, Sprossspilbesiedlung und möglicherweise auch zu einer Sensibilisierung kommen.

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

Aufgrund der möglichen unerwünschten Wirkungen kann die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinflusst werden.

4.8 Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben

Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten	weniger als 1 von 10 000 Behandelten oder unbekannt

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.

Im Zusammenhang mit bei der intravenösen Infusion auftretenden Reaktionen (siehe auch Überempfindlichkeitsreaktionen)

Während oder kurz nach rascher Infusion von Vancomycin können anaphylaktoide Reaktionen einschließlich Blutdruckabfall, Atemnot, Nesselfieber oder Juckreiz auftreten. 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. Da diese Erscheinungen bei langsamer Infusion selten auftreten, muss unbedingt darauf geachtet werden, Vancomycin genügend zu verdünnen und über einen ausreichend langen Zeitraum zu infundieren (s. Dosierungsanleitung und Art der Anwendung).

Wird Vancomycin schnell, z. B. innerhalb einiger Minuten injiziert, kann es zu starkem Blutdruckabfall einschließlich Schock und gelegentlich zu Herzstillstand kommen.

Erkrankungen der Niere und Harnwege

Eine Nierenschädigung, hauptsächlich erkennbar an erhöhten Serumkreatinin- oder Serumharnstoffkonzentrationen, 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. Insbesondere bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion oder bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosiden sollte jedoch die Nierenfunktion regelmäßig überwacht und die Dosierung der Nierenfunktionseinschränkung angepasst werden. Eine therapiebegleitende Kontrolle der Serumkonzentrationen von Vancomycin ist in diesen Fällen angezeigt.

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. Bei diesen Patienten sind regelmäßige Kontrollen der Hörfunktion angebracht. 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. Sehr selten wurde über reversible Agranulozytose berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Vancomycin-Behandlung wurde jedoch nicht belegt. Bei Patienten, die Vancomycin über längere Zeit oder gleichzeitig andere Medikamente erhalten, die eine Neutropenie oder Agranulozytose verursachen können, sollte die Leukozytenzahl regelmäßig überwacht werden. Gelegentlich wurde auch eine Thrombozytopenie sowie Eosinophilie beobachtet.

Erkrankungen des Immunsystems (siehe auch im Zusammenhang mit bei der intravenösen Infusion auftretenden Reaktionen)

Häufig können Exantheme und Schleimhautentzündungen mit und ohne Juckreiz auftreten.

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

Gelegentlich werden schwerwiegendere Überempfindlichkeitsreaktionen mit Symp-

tomen wie z. B. Arzneimittelfieber, Eosinophilie, Schüttelfrost, Vaskulitis beobachtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade – bis zum Schock – sind möglich.

Schwere anaphylaktoide Reaktionen erfordern unter Umständen entsprechende Notfallmaßnahmen.

Selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit einer Vancomycin-Therapie über schwere Hauterscheinungen mit lebensbedrohlichen Allgemeinreaktionen (wie z. B. exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom) berichtet worden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig kann Übelkeit auftreten.

Sehr selten wurde über eine pseudomembranöse Enterokolitis bei Patienten berichtet, denen Vancomycin intravenös gegeben wurde.

Bei Auftreten von schweren, anhaltenden Durchfällen während oder nach der intravenösen Therapie ist an eine pseudomembranöse Enterokolitis zu denken, die sofort behandelt werden muss (siehe „4.9 Notfallmaßnahmen“).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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.

Die Einnahme von Vancomycin kann zur Überwucherung mit nicht empfindlichen Bakterien oder Pilzen führen.

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 Hämo-filtration 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 Lyomark 50 mg/ml sofort abgebrochen werden und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) eingeleitet werden.

Pseudomembranöse Kolitis:

Hier ist eine Beendigung der Therapie mit VANCOMYCIN Lyomark 50 mg/ml 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Antibiotikum aus der Gruppe der Glykopeptid-Antibiotika

ATC-Code: J01XA01/A07AA09

Vancomycin ist ein bakterizid wirkendes Antibiotikum, das aus Amycolatopsis orientalis, früher Nocardia orientalis, isoliert wurde. Chemisch ist es ein Glykopeptid, in dem 2 chlorierte Tyrosine, 3 substituierte Phenylglycine, Glucose, ein Aminosucker (Van-cosamin), N-Methyll-leucin und Asparaginsäureamid miteinander verknüpft sind. Vancomycin wirkt bakterizid auf proliferierende Keime, indem es die Zellwandbiosynthese hemmt.

Außerdem beeinträchtigt es die Permeabilität der Bakterienzellmembran und die RNS-Synthese. Es besteht keine Kreuzresistenz zwischen Vancomycin und anderen Antibiotika. Eine partielle Kreuzresistenz, z. B. bei Enterokokken kann jedoch mit dem Glykopeptid-Antibiotikum Teicoplanin bestehen. Vancomycin hat ein schmales Wirkspektrum. Als empfindlich sind vor allem gram-positive aerobe und anaerobe Erreger – mit Ausnahme von Bacteroides – anzusehen. (Erregerspektrum siehe Anwendungsgebiete). Eine sekundäre Resistenzentwicklung unter der Therapie tritt gelegentlich (> 0,1 % bis < 1 %) auf.

In manchen Ländern sind zunehmende Resistenzen vor allem bei Enterococcus faecium zu beobachten.

Vancomycin ist nicht wirksam gegen gram-negative Bakterien, Mycobakterien oder Pilze.

Synergismus

Die Kombination von Vancomycin mit einem Aminoglykosid wirkt gegen viele Stämme von Staphylococcus aureus, nicht-enterokokkale D-Streptokokken, Enterokokken und Streptokokken der Viridans-Gruppe synergistisch. Die Kombination von Vancomycin mit einem Cephalosporin wirkt gegen einige Oxacillin resistente Staphylococcus epidermidis-Stämme synergistisch, und die Kombination von Vancomycin mit Rifampicin wirkt gegen Staphylococcus epidermidis synergistisch und gegen einige Staphylococcus aureus-Stämme teilweise synergistisch. Da Vancomycin in Kombination mit einem Cephalosporin gegen einige Staphylococcus epidermidis-Stämme und in Kombination mit Rifampicin gegen einige Staphylococcus aureus-Stämme auch antagonistisch wirken kann, ist eine vorherige Synergismus-Testung sinnvoll.

Empfindlichkeitsbestimmung

Bei Anwendung einer Reihenverdünnungsmethode gelten folgende Richtwerte: (DIN-Norm Ref.: Beiblatt 1 zu DIN 58940 Teil 4, Juni 1989)

MHK gleich oder kleiner 4 mg/l
= Erreger empfindlich

Vancomycin Lyomark 50 mg/ml



MHK größer als 4 mg/l und kleiner als 16 mg/l

= Erreger mäßig empfindlich

MHK gleich oder größer 16 mg/l

= Erreger resistent

(Ref.: NCCLS, Doc. M7–A3, Tab. 2, Vol. 13, No. 25, Dec. 1993)

Grampositive Erreger, außer *Streptococcus pneumoniae*

MHK gleich oder kleiner 4 mg/l

= Erreger empfindlich

MHK 8–16 mg/l

= Erreger mäßig empfindlich

MHK größer als 16 mg/l

= Erreger resistent

(Ref.: NCCLS, Doc. M7–A3, Tab. 2a, Vol. 13, No. 25, Dec. 1993)

Streptococcus pneumoniae

MHK gleich oder kleiner als 4 mg/l

= Erreger empfindlich

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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. 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 bis 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 durchschnittlichen Plasmakonzentrationen nach der i.v. Infusion von 1 g Vancomycin über 60 Min. betrugen am Ende der Infusion etwa 63 mg/l, nach 2 Std. etwa 23 mg/l und nach 11 Std. etwa 8 mg/l.

In einer Untersuchung von Boeckh, Lode et al. (*Antimicrob. Agents Chemother.* 32 (1988): 92–95) betrugen 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.

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.

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.

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 Colitis und Staphylokokkencolitis ein geeignetes Chemotherapeutikum dar.

Nach wiederholter oraler Gabe von Vancomycin können bei Patienten mit aktiver pseudomembranöser Enterokolitis häufig messbare Serumspiegel auftreten.

Vancomycin passiert die Plazenta und tritt in die Muttermilch über.

Zwei Stunden nach intravenöser Verabreichung von 50 mg/kg an trächtige Kaninchen am 13. Tag der Gestation betrugen die Konzentrationen im mütterlichen Plasma 20,0, im fetalen Plasma 3,7 und im Fruchtwasser 12,5 Einheiten/ml.

In der Milch laktierender Katzen lagen die Konzentrationen nach i.m. Verabreichung von Vancomycin zwischen einem Drittel und zwei Drittel der mütterlichen Serumkonzentration.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a. Akute Toxizität

Die LD₅₀ betrug (in mg/kg Körpergewicht):

	i.v.	i.p.	oral
Maus	489	–	> 5000
Ratte	319	2218	–
Hund	292	–	–
Meerschweinchen	–	737	–

Ratten und Mäuse starben nach letalen Dosen unmittelbar nach Behandlung aufgrund toxischer Erscheinungen des Zentralnervensystems, Hunde mehrere Tage später an Nierenversagen.

b. Chronische Toxizität

Bei Ratten, die 35 Tage lang tägliche orale Dosen zwischen 375 und 3000 mg/kg Körpergewicht erhielten, wurden ab 1500 mg/kg eine Retikulozytose und Lymphozytopenie, ab 750 mg/kg Körpergewicht im Vergleich zur Kontrollgruppe verminderte Gewichte von Milz und Thymus beobachtet. In allen Dosisgruppen trat eine Reduktion von Gesamteiweiß, Glucose und Cholesterin im Serum und eine histologisch feststellbare Störung des Coecum-Mukosaepithels auf. Intravenöse Dosen von 25 mg/kg bei Hunden und 50 mg/kg bei Affen sowie i.m. Verabreichung von 50 mg/kg an Katzen führten lediglich zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle.

Höhere Dosen ab 50 mg/kg i.v. beim Hund und 350 mg/kg i.p. bei der Ratte erwiesen sich als nephrotoxisch.

c. Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Vancomycin wurde nur eingeschränkt bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Bisherige Tests zeigten negative Ergebnisse.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potenzial liegen nicht vor.

d. Reproduktionstoxizität

In Teratogenitätsstudien wurden Ratten Dosierungen bis zu 200 mg/kg Körpergewicht gegeben und Kaninchen bis zu 120 mg/kg Körpergewicht. Dabei wurden keine teratogenen 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 sie mit anderen Substanzen gemischt werden. Jede parenterale Lösung sollte daher vor der Anwendung auf Ausfällungen und Verfärbungen visuell überprüft werden. 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.

Kompatibilität mit intravenösen Flüssigkeiten

Eine 0,4%ige Vancomycin-Lösung ist mit folgenden Lösungen physikalisch und chemisch kompatibel:

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

Vancomycin-Lösungen sind, 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.

Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung

Orale Anwendung:

Die chemische und physikalische Stabilität der in Wasser für Injektionszwecke rekonstituierten Lösung wurde bei einer Temperatur von bis zu 25 °C für eine Dauer von 48 Stunden nachgewiesen.

Parenterale Anwendung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung (mit 0,9 % NaCl-Lösung oder 5 % Glukoselösung)

wurde für 48 Stunden bei einer Temperatur von 2 °C–8 °C (Kühlschrank) nachgewiesen.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus sollte die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls dies nicht geschieht, liegt die Verantwortung für die Lagerbedingungen und -dauer beim Anwender.

Normalerweise kann eine Lagerdauer von 24 Stunden bei 2–8 °C nur überschritten werden, wenn die Zubereitung der Infusionslösung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Klarglas (Glasart I)

VANCOMYCIN Lyomark 50 mg/ml

Pulver zur Herstellung einer Lösung zur Einnahme oder zur Herstellung einer i.v. Infusionslösung nach Auflösung und Verdünnen.

Durchstechflasche zu 500 mg Vancomycin, entsprechend 512,5 mg Vancomycinhydrochlorid.

Durchstechflasche zu 1000 mg Vancomycin, entsprechend 1025 mg Vancomycinhydrochlorid.

Packung mit 1 Durchstechflasche **[N 1]**.

Packung mit 10 Durchstechflaschen **[N 3]**.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lyomark Pharma GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching
Tel.: 089/45080878-0
Fax: 089/45080878-50
E-Mail: info@lyomark.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6614009.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28.06.1978/04.07.2003

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2009

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin