

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Vancomycin CP 500 mg, Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen oder zur Herstellung einer Infusionslösung  
Vancomycin CP 1,0 g, Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen oder zur Herstellung einer Infusionslösung  
Wirkstoff: 500 bzw. 1000 mg Vancomycin als Vancomycinhydrochlorid

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung****Vancomycin CP 500 mg:**

1 Durchstechflasche mit 512,6–520,1 mg Pulver enthält 512,6 mg Vancomycinhydrochlorid<sup>1</sup> entsprechend 500 mg Vancomycin.

**Vancomycin CP 1,0 g:**

1 Durchstechflasche mit 1025,2–1040,2 mg Pulver enthält 1025,2 mg Vancomycinhydrochlorid<sup>1</sup> entsprechend 1000 mg Vancomycin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Weißes bis rosa/leicht braunes Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen oder zur Herstellung einer Infusionslösung

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete****Bei oraler Anwendung:**

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

- Antibiotika bedingte pseudomembranöse Enterokolitis (z.B. durch Clostridium difficile),
- Staphylokokken-Enterokolitis.

Parenteral angewandt ist Vancomycin bei diesen Erkrankungen nicht wirksam.

**Bei intravenöser Infusion:**

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

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

Die offiziellen Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.

**4.2 Dosierung,****Art und Dauer der Anwendung**

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 Vancomycin-Serumkonzentrationen führen, wenn die Dosis nicht angepasst wird (siehe Dosierungstabelle bei eingeschränkter Nierenfunktion).

– Kinder (unter 12 Jahren) –

Die übliche intravenöse Tagesdosis beträgt 40 mg/kg Körpergewicht, meistens verteilt auf 4 Einzelgaben, d.h. 10 mg/kg KG 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 1 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 Filtrationsrate (in ml/min).

Die Initialdosis sollte immer mindestens 15 mg/kg betragen.

Die Tabelle ist nicht anwendbar auf Patienten mit Anurie (praktisch nicht vorhandener Nierenfunktion). Diesen Patienten sollte eine Dosis von 15 mg/kg zum Erreichen therapeutischer Serumkonzentrationen gegeben werden. Die Erhaltungsdosen betragen 1,9 mg/kg/24 h. 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.

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

Kreatinin-Clearance [ml/min]	Vancomycin-Folgedosen [% der Initialdosis]
größer als 100	100
90	90
80	80
70	70
60	60
50	50
40	40
30	30
20	20
10	10

**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:

$$Cl_{cr} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]} \times (140 - \text{Lebensjahre})}{72 \times \text{Serum-Kreatinin [mg/100 ml]}}$$

bzw. Männer:

$$Cl_{cr} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]} \times (140 - \text{Lebensjahre})}{0,814 \times \text{Serum-Kreatinin [\mu mol/l]}}$$

$Cl_{cr}$  bei Frauen:

0,85 × dem obigen Wert für Männer.

Der Serum-Kreatininwert 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, 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 täglich in 3 oder 4 Teilgaben ein. Kinder erhalten 40 mg/kg Körpergewicht pro Tag in 3 oder 4 Teilgaben. Eine Tagesdosis von 2 g Vancomycin sollte nicht überschritten werden.

**Art und Dauer der Anwendung****Bei oraler Gabe**

Der Inhalt einer Durchstechflasche mit 500 mg Vancomycin kann in 30 ml, mit 1000 mg Vancomycin in 60 ml Wasser auf-

<sup>1</sup> mit einer Wirksamkeit von mindestens 1050 I.E. je mg Substanz, berechnet auf die wasserfreie Substanz

gelöst 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 1 g) 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 den nachfolgenden Anweisungen ist erforderlich. Die rekonstituierte Lösung muss mit kompatiblen Infusionslösungen weiter verdünnt werden. Die Vancomycin-Konzentration soll 2,5–5 mg/ml Infusionslösung nicht übersteigen.

#### **Vancomycin CP 500 mg**

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

#### **Vancomycin CP 1,0 g**

Der Inhalt einer Durchstechflasche 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 für 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.

#### **Hinweise:**

Zu einer Anwendung von Vancomycin CP 500 mg/-1,0 g in der Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor, daher sollte Vancomycin CP 500 mg/ – 1,0 g Schwangeren nur nach einer eingehenden Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden.

Tierversuche haben keine Hinweise auf Missbildungen ergeben.

Vancomycin CP 500 mg/ – 1,0 g 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, Sprosspilzbesiedelung und möglicherweise auch zu einer Sensibilisierung kommen.

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

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine pseudomembranöse Colitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen eine Beendigung der Therapie mit Vancomycin CP 500 mg/-1,0 g 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.

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

#### **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 Nierenfunktions Einschränkung besteht. Dann sind Wechselwirkungen wie nach intravenöser Infusion möglich.

##### **Vancomycin/andere potenziell Nieren bzw. Gehör schädigende Medikamente**

Eine gleichzeitige oder aufeinander folgende Gabe von Vancomycin und anderen potenziell oto- oder nephrotoxischen Medikamenten kann die Oto- und/oder Nephrotoxizität verstärken. Besonders bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosiden ist eine sorgfältige Überwachung notwendig. In diesen Fällen ist die Maximaldosis von Vancomycin 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, Exanthem, 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 CP 500 mg/-1,0 g in der Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor, daher sollte Vancomycin CP 500 mg/- 1,0 g Schwangeren nur nach einer eingehenden Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden.

Tierversuche haben keine Hinweise auf Missbildungen ergeben.

Vancomycin CP 500 mg/-1,0 g 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, Sprosspilzbesiedelung und möglicherweise auch zu einer Sensibilisierung kommen.

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

Nicht zutreffend.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### **Achtung:**

Bei Patienten mit einer entzündlichen Darminfektion können 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 der intravenösen Infusion auftretende 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 min 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 selten Herzstillstand kommen.

##### **Wirkungen auf die Niere**

Eine Nierenschädigung, hauptsächlich erkennbar an erhöhten Serumkreatinin- oder Serumharnstoffkonzentrationen, wurde gelegentlich beobachtet, und zwar meist bei Patienten, die hohe Vancomycin-Dosen erhielten oder bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosiden oder bereits bestehender Nierenfunktionseinschränkung. In Einzelfällen wurde über Entzündungen der Niere (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 Aminoglykosi-

den sollte jedoch die Nierenfunktion regelmäßig überwacht und die Dosierung der Nierenfunktionseinschränkung angepasst werden. Eine Therapie begleitende Kontrolle der Serumkonzentrationen von Vancomycin ist in diesen Fällen angezeigt.

#### Wirkungen auf Sinnesorgane

Selten 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 Hörkontrollen angebracht.

Schwindel und Ohrenklingen wurden selten beobachtet.

#### Wirkungen auf Blut und Blutkörperchen

Eine vorübergehende Neutropenie kommt selten 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. In Einzelfällen 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.

Selten wurde eine Thrombozytopenie sowie Eosinophilie beobachtet.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe auch im Zusammenhang mit der intravenösen Infusion auftretende Reaktionen)

Gelegentlich können Exantheme und Schleimhautentzündungen mit und ohne Juckreiz auftreten.

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

Selten werden schwerwiegendere Überempfindlichkeitsreaktionen mit Symptomen wie z. B. Arzneimittelfieber, Eosinophilie, Schüttelfrost, Vasculitis beobachtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade – bis zum Schock – sind möglich.

Schwere anaphylaktoide Reaktionen erfordern unter Umständen entsprechende Notfallmaßnahmen.

In seltenen Fällen 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.

Selten kann es zu einer bullösen Dermatitis kommen.

#### Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt

Gelegentlich kann Übelkeit auftreten.

In Einzelfällen wurde über eine pseudomembranöse Enterokolitis bei Patienten berichtet, denen Vancomycin intravenös gegeben wurde.

Bei Auftreten von schweren, anhaltenden Durchfällen während oder nach der intrave-

nösen Therapie ist an eine pseudomembranöse Enterokolitis zu denken, die sofort behandelt werden muss (siehe 12. Notfallmaßnahmen).

#### Lokale Reaktionen

Venenentzündungen können auftreten. Durch langsame Infusion verdünnter Lösungen (250–500 mg/100 ml) und Wechsel der Infusionsstelle kann man sie vermindern.

Versenhentliche paravenöse oder intramuskuläre Injektionen führen zu Schmerzen, Gewebsreizungen und Nekrosen.

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

#### Besondere Hinweise

Therapeutische Vancomycin-Konzentrationen im Blut sollten 1 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 Serumkonzentrationen 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 Hörfunktion, bei zusätzlicher Gabe ototoxischer Medikamente sowie bei Nierenfunktionsstörungen sind regelmäßige Kontrollen der Hörfunktion erforderlich.

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

#### 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, 53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

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

#### a) Maßnahmen bei Überdosierung

- Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.
- Hohe Serumkonzentrationen können durch Hämodialyse unter Verwendung von Polysulfonmembranen wirksam reduziert werden, ebenso mit dem Verfahren der Hämofiltration oder Hämo-perfusion mit Polysulfon-Harzen.
- Im Übrigen ist bei Überdosierung eine symptomatische Behandlung unter Aufrechterhaltung der Nierenfunktion erforderlich.

#### b) Notfallmaßnahmen

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxis)

Hier muss die Behandlung mit Vancomycin CP 500 mg/–1,0 g sofort abgebrochen und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika, ggf. Beatmung) eingeleitet werden.

#### Pseudomembranöse Kolitis

Hier ist eine Beendigung der Therapie mit Vancomycin CP 500 mg/–1,0 g 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

##### Pharmakotherapeutische Gruppe

Vancomycin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Glykopeptide.

ATC-Code: J01XA01

##### Wirkungsweise

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

##### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

##### Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Vancomycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Veränderung der Zielstruktur: Diese Form der Resistenz ist in den letzten Jahren insbesondere bei der Spezies *Enterococcus faecium* aufgetreten. Die Veränderung beruht auf dem Austausch der endständigen D-Alanin-D-Alanin-Funktion der Aminosäureseitenkette einer Mureinvorstufe durch D-Ala-D-Lactat, so dass die Affinität zum Vancomycin stark vermindert ist. Die hierfür verantwortlichen Enzyme sind eine neu gebildete D-Lactat-Dehydrogenase bzw. Ligase.
- Die verminderte Empfindlichkeit oder Resistenz bei Staphylokokken gegenüber Vancomycin beruht auf der Überproduktion von Vorstufen des Mureins, an die Vancomycin gebunden wird.

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

##### Grenzwerte

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte



Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i> .	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulase negative Staphylokokken	≤ 4 mg/ml	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe (andere Streptokokken)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Grampositive Anaerobier	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

#### Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

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

**Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2012):**

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Corynebacterium jeikeium</i> °
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> ° (Streptokokken der Gruppen C & G)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe**
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Clostridium difficile</i> °
<i>Peptoniphilus</i> spp.°
<i>Peptostreptococcus</i> spp.°
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus faecium</i>

#### Von Natur aus resistente Spezies

Alle Gram-negativen Bakterien

#### Andere Mikroorganismen

*Chlamydia* spp.

*Chlamydophila* spp.

*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma* 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.

### 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 2,2–3h. 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 Therapie begleitende 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 h etwa 23 mg/l und nach 11 h 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 min etwa 32 mg/l am Ende der Infusion, nach 1 h etwa 13 mg/l und nach 4 h 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 h 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 Kolitis und Staphylokokkenkolitis ein geeignetes Chemotherapeutikum dar. Nach wiederholter oraler Gabe von Vancomycin können bei Patienten mit aktiver pseudomembranöser Enterokolitis gelegentlich messbare Serumspiegel auftreten.

Vancomycin CP 500 mg/–1,0 g 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 CP 500 mg/–1,0 g zwischen einem Drittel und zwei Dritteln der mütterlichen Serumbkonzentrationen.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### a) akute Toxizität

Die LD<sub>50</sub> betrug in [mg/kg KG]

	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 KG erhielten, wurden ab 1500 mg/kg eine Retikulozytose und Lymphozytopenie, ab 750 mg/kg KG im Vergleich zur Kontroll-

gruppe 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 von 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 Tumor erzeugendes Potenzial

Vancomycin CP 500 mg/-1,0 g wurde nur eingeschränkt bzgl. mutagener Wirkungen geprüft. Bisherige Tests zeigten negative Ergebnisse.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein Tumor erzeugendes Potenzial liegen nicht vor.

#### d) Reproduktionstoxizität

In Teratogenitätsstudien wurden Ratten Dosierungen bis zu 200 mg/kg KG gegeben und Kaninchen bis zu 120 mg/kg KG. 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

Salzsäure zur pH-Einstellung.

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Vancomycin-Lösungen haben einen niedrigen pH-Wert. Dies kann zu chemischer oder physikalischer Instabilität führen, wenn sie mit anderen Substanzen gemischt werden. Jede parenterale Lösung sollte daher vor der Anwendung auf Ausfällungen und Verfärbungen visuell überprüft werden. 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, Sulfafurazol-diethanolamin.

#### Kompatibilität mit intravenösen Flüssigkeiten

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

- 5%ige Glucoselösung
- 5%ige Glucoselösung mit 0,9% Natriumchlorid
- Ringer-Lactat-Lösung
- 5%ige Glucoselösung in Ringer-Lactat-Lösung
- isotonische Natriumchloridlösung
- Ringer-Acetatlösung

Vancomycin-Lösung ist, sofern nicht die chemisch-physikalische Verträglichkeit mit

anderen Infusionslösungen erwiesen ist, grundsätzlich getrennt von diesen zu verabreichen.

Die zubereitete Lösung kann farblos bis rosa gefärbt sein.

#### Kombinationstherapie

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

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit im unversehrten Behältnis beträgt 2 Jahre.

Die Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung beträgt 24 Stunden im Kühlschrank. Für die parenterale Anwendung sollte die frisch zubereitete Lösung wegen des Risikos einer mikrobiellen Kontamination bei der Auflösung alsbald gebraucht werden.

Für die orale Anwendung kann die zubereitete Lösung 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Da die rekonstituierte Lösung kein Konservierungsmittel enthält, ist die Lösung nur zur Einmalentnahme bestimmt. Bei der Entnahme von Teilmengen ist der Rest zu verwerfen.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Klarglas (hydrolytische Klasse I) mit Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen und zur Herstellung einer Infusionslösung.

##### Vancomycin CP 500 mg

OP mit 1 Durchstechflasche

OP mit 5 Durchstechflaschen **N 2**

OP mit 10 (2 x 5) Durchstechflaschen **N 3**

OP mit 10 Durchstechflaschen **N 3**

AP mit 25 Durchstechflaschen

AP mit 25 (5 x 5) Durchstechflaschen

UM mit 1 Durchstechflasche

##### Vancomycin CP 1,0 g

OP mit 1 Durchstechflasche

OP mit 5 Durchstechflaschen **N 2**

OP mit 10 (2 x 5) Durchstechflaschen **N 3**

OP mit 10 Durchstechflaschen **N 3**

AP mit 25 Durchstechflaschen

AP mit 25 (5 x 5) Durchstechflaschen

UM mit 1 Durchstechflasche

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine

### 7. Inhaber der Zulassung

Hikma Farmacêutica (Portugal), S. A.  
Estrada do Rio da Mò, 8, 8A e 8B –  
Fervença  
2750-906 Terrugem SNT  
Portugal

Mitvertreiber:  
Hikma Pharma GmbH  
Lochhamer Schlag 17  
82166 Gräfelfing

### 8. Zulassungsnummern

16803.03.00

16803.02.00

### 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassungen

17.05.1994 /20.05.2004

### 10. Stand der Information

April 2014

### 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt