

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Vancomycin „Lederle“ 500
Vancomycin „Lederle“ 1000

Wirkstoff: Vancomycinhydrochlorid

**2. Verschreibungsstatus/
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung der Arzneimittel

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Antibiotikum aus der Gruppe der Glykopeptid-Antibiotika

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

Vancomycin „Lederle“ 500

1 Injektionsflasche mit 512,6–520,1 mg Trockensubstanz enthält
512,6 mg Vancomycinhydrochlorid¹
entsprechend 500 mg Vancomycin.

Vancomycin „Lederle“ 1000

1 Injektionsflasche mit 1025,2–1040,2 mg Trockensubstanz enthält
1025,2 mg Vancomycinhydrochlorid¹
entsprechend 1000 mg Vancomycin.

3.3 Sonstiger Bestandteil

Salzsäure zur pH-Einstellung

4. Anwendungsgebiete

Bei oraler Anwendung:

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

- antibiotikabedingte 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;
- Sepsis, 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.

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.

5. 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 „Lederle“ 500/- 1000 in der Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor, daher sollte Vancomycin „Lederle“ 500/- 1000 Schwangeren nur nach einer eingehenden Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden.

Tierversuche haben keine Hinweise auf Mißbildungen ergeben.

Vancomycin „Lederle“ 500/- 1000 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, Sproßpilzbesiedlung und möglicherweise auch zu einer Sensibilisierung kommen.

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

6. 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 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 selten zu 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 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.

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 beeinträchtigt Hörvermögen vor. Bei diesen Patienten sind regelmäßige Kontrollen der Hörfunktion 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 auch 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.

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

Selten werden schwerwiegendere Überempfindlichkeitsreaktionen mit Symptomen wie z. B. Arzneimittelfieber, Eosinophilie, Schüttelfrost, Vaskulitis 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 intravenösen 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. 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.

Besondere 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 Hörfunktion, bei zusätzlicher Gabe ototoxischer Medikamente sowie bei Nierenfunktionsstörungen sind regelmäßige Kontrollen der Hörfunktion erforderlich.

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

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Achtung:

Bei Patienten mit einer entzündlichen Darminfektion können auch nach oraler Anwen-

dung von Vancomycin klinisch bedeutsame Serumkonzentrationen auftreten, vor allem, wenn gleichzeitig eine Nierenfunktionseinschränkung besteht. Dann sind Wechselwirkungen wie nach intravenöser Infusion möglich.

Vancomycin/andere potentiell nieren- bzw. gehörschädigende Medikamente

Eine gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Gabe von Vancomycin und anderen potentiell 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, 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.

8. Warnhinweise

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 „Lederle“ 500/- 1000 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.

9. Wichtigste 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-Acetat-Lösung

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

Kombinationstherapie

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

10. 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-Serumkonzentration

nen 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-Gesamttagesdosis (in mg) beträgt ca. 15mal die glomeruläre Filtrationsrate (in ml/min).

Die Initialdosis sollte immer mindestens 15 mg/kg betragen.

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

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

Die Tabelle ist nicht anwendbar auf Patienten mit Anurie (mit 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 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:

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

Cl_{Cr} bei Frauen:
0,85 × 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; 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.

11. Art und Dauer der Anwendung

Bei oraler Gabe

Der Inhalt einer Injektionsflasche mit 500 mg Vancomycin kann in 30 ml, mit 1000 mg Vancomycin in 60 ml Wasser aufgelöst und dem Patienten in Teilmengen zu trinken gegeben oder über eine Magensonde zugeführt werden. Dieser Zubereitung kann man ein Geschmackskorrigens hinzufügen.

Bei intravenöser Infusion

Parenteral darf Vancomycin nur als langsame i.v. Infusion (nicht mehr als 10 mg/min, Einzeldosen auch von weniger als 600 mg über mindestens 60 min) und in ausreichender Verdünnung (mindestens 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 „Lederle“ 500

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

Vancomycin „Lederle“ 1000

Der Inhalt einer Injektionsflasche 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.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

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

a) Maßnahmen bei Überdosierung

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

b) Notfallmaßnahmen

- Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxis):
Hier muß die Behandlung mit Vancomycin „Lederle“ 500/- 1000 sofort abgebrochen 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 „Lederle“ 500/- 1000 in Abhängigkeit von der Indikation zu erwägen und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Che-motherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen werden.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

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 Aminozucker (Vancosamin), N-Methyllleucin 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 grampositive aerobe und anaerobe Erreger – mit Ausnahme von Bacteroides – anzusehen

(Erregerspektrum siehe Anwendungsgebiete). Eine sekundäre Resistenzentwicklung unter der Therapie ist selten.

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

Vancomycin ist nicht wirksam gegen gramnegative Bakterien, Myobakterien 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 oxacillinresistente *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

Es sollten Vancomycin-Testblättchen à 30 µg verwendet werden. Als Richtwerte für die Interpretation gelten folgende Hemmhofdurchmesser:

Hemmhof größer als 11 mm
= Erreger empfindlich

Hemmhof 10–11 mm
= Erreger mäßig empfindlich

Hemmhof kleiner als 10 mm
= Erreger resistent.

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

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 als 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

13.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

Die LD₅₀ 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 Reticulozytose und Lymphozytopenie, ab 750 mg/kg KG 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 Potential

Vancomycin „Lederle“ 500/- 1000 wurde nur eingeschränkt bzgl. mutagener Wirkungen geprüft. Bisherige Tests zeigten negative Ergebnisse.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential 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.

13.3 Pharmakokinetik

Vancomycin verteilt sich nach i.v. Gabe in fast allen Geweben. In Pleura-, Perikard-, Ascites- 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 % inner-

halb von 24 h) durch glomeruläre Filtration über die Nieren ausgeschieden. Die biliäre Ausscheidung ist unbedeutend (weniger als 5 % einer Dosis).

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt die Halbwertszeit im Serum ca. 4–6 (5–11) h, bei Kindern 2,2–3 h. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann die Halbwertszeit von Vancomycin erheblich verlängert sein (bis auf 7,5 Tage); wegen der Otoktoxizität 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 betragen 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) betrug 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 „Lederle“ 500/- 1000 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 betrug die Konzentrationen im mütterlichen Plasma 20,0, im fetalen Plasma 3,7 und im Fruchtwasser 12,5 Einheiten/ml.

In der Milch lactierender Katzen lagen die Konzentrationen nach i.m. Verabreichung von Vancomycin „Lederle“ 500/- 1000 zwischen einem Drittel und zwei Dritteln der mütterlichen Serumkonzentration.

13.4 Bioverfügbarkeit

Angaben nicht erforderlich.

14. Sonstige Hinweise

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

15. Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit im unversehrten Behältnis beträgt 2 Jahre.

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 96 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Die Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung beträgt bei Aufbewahrung im Kühlschrank (nicht über +8 °C!) bis zu 24 Stunden. Da die rekonstituierte Lösung kein Konservierungsmittel enthält, ist die Lösung nur zur Einmalentnahme bestimmt. Bei der Entnahme von Teilmengen ist der Rest zu verwerfen.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen***Vancomycin „Lederle“ 500***

Originalpackung mit 5 × 512,6–520,1 mg Trockensubstanz N 2

Anstaltspackung mit 25 × 512,6–520,1 mg Trockensubstanz

Vancomycin „Lederle“ 1000

Originalpackung mit 5 × 1025,2–1040,2 mg Trockensubstanz N 2

Anstaltspackung mit 25 × 1025,2–1040,2 mg Trockensubstanz

18. Stand der Information

Februar 2003

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

RIEMSER Arzneimittel AG
An der Wiek 7
17493 Greifswald-Insel Riems

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf