

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vanycin 500 mg - Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Vanycin 1000 mg - Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 500 mg (entsprechend 500.000 I.E.) Vancomycin als Hydrochlorid. Nach Rekonstitution in 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält das resultierende Konzentrat 50 mg/ml Vancomycin.

Eine Durchstechflasche enthält 1000 mg (entsprechend 1.000.000 I.E.) Vancomycin als Hydrochlorid. Nach Rekonstitution in 20 ml Wasser für Injektionszwecke enthält das resultierende Konzentrat 50 mg/ml Vancomycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißes bis leicht braunes kristallines Pulver

Der pH-Wert der wässrigen Lösung beträgt: 2,8 – 4,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Intravenöse Anwendung

Zur Behandlung bei schweren Infektionen durch Gram-positive Bakterien, die auf Vancomycin ansprechen und die nicht mit anderen Antibiotika wie Penicillinen und Cephalosporinen behandelt werden können oder auf diese nicht angesprochen haben oder resistent waren oder die eine Infektion mit gegenüber anderen Antibiotika resistenten Staphylokokken aufweisen.

- Endokarditis
- Septikämie
- Knocheninfektionen
- Infektionen des unteren respiratorischen Trakts
- Weichteilinfektionen

Bei lokalisierten, eitrigen Staphylokokkeninfektionen werden Antibiotika neben geeigneten chirurgischen Maßnahmen angewandt.

Vancomycin ist allein oder zusammen mit einem Aminoglykosid bei Endokarditis wirksam, die durch *S. viridans* oder *S. bovis* verursacht ist. Bei Enterokokken (*E. faecalis*) Endokarditis ist Vancomycin nur in Kombination mit einem Aminoglykosid wirksam. Vancomycin ist gegen Endokarditis durch Diphtheroide und in Kombination mit Rifampicin und/oder einem Aminoglykosid bei beginnender Klappenprothesen-Endokarditis durch *S. epidermidis* oder Diphtheroide wirksam. Es sollten Kulturen

angelegt werden, um die ursächlichen Erreger und deren Empfindlichkeit gegen Vancomycin festzustellen.

Orale Anwendung (Zum Einnehmen)

Vanycin-Pulver kann nach Auflösen eingenommen werden zur Behandlung bestimmter Darmentzündungen:

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

Parenteral angewandt ist Vancomycin bei diesen Erkrankungen nicht wirksam.

Vanycin wird angewendet bei allen Altersgruppen.

Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution oder zum Einnehmen nach Auflösen.

Als intermittierende Infusion (bevorzugte Art der Infusion)

Dosierung

Patienten mit normaler Nierenfunktion

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren

Die übliche intravenöse Gabe beträgt 500 mg alle 6 Stunden oder 1000 mg alle 12 Stunden. Bei der Verabreichung der 500 mg - Infusion ist auf die Einhaltung einer Mindestinfusionsdauer von 1 h zu achten. Die 1000 mg - Infusion sollte, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden, mit einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 10 mg/min verabreicht werden. Faktoren wie Alter oder Fettleibigkeit können eine Modifikation der üblichen Tagesdosis von 2 g erfordern.

Kinder von einem Monat bis zu 12 Jahren

Kinder erhalten jeweils 10 mg/kg Körpergewicht in Intervallen von 6 h. Jede Dosis muss über mindestens 60 Minuten infundiert werden. Die Tagesdosis beträgt 40 mg/kg Körpergewicht.

Neugeborene (keine Frühgeburten) und Säuglinge

Für Neugeborene und Säuglinge kann die Tagesdosis geringer sein. Empfohlen werden eine Anfangsdosis von 15 mg/kg und eine Erhaltungsdosis 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 Serumspiegel kann nötig sein.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und ältere Patienten

Dosierungstabelle für Erwachsene mit eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance ml/min	Vancomycin-Dosis mg/24 Std.
100	1545
90	1390
80	1235
70	1080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

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

Die Tabelle ist nicht anwendbar auf Patienten mit praktisch nicht vorhandener Nierenfunktion. Diesen Patienten sollte initial eine Dosis von 15 mg/kg zum Erreichen therapeutischer Serumspiegel verabreicht werden. Die Erhaltungsdosen betragen 1,9 mg/kg/24 Std. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion kann zur Vereinfachung statt der täglichen Dosis eine Erhaltungsdosis von 250 - 1000 mg in Abständen von mehreren Tagen gegeben werden.

Wenn nur der Serumkreatininwert bekannt ist, lässt sich anhand folgender Formel der Wert für die Kreatinin-Clearance ungefähr errechnen:

Männer:

$$\frac{\text{Gewicht des Patienten (in kg)} \times (140 - \text{Lebensjahre})}{72 \times \text{Serumkreatinin (in mg/dl)}}$$

Frauen:

Obige Formel $\times 0,85$.

Der Serumkreatininwert muss einem Steady State der Nierenfunktion entsprechen. Bei folgenden Patientengruppen liegt der annäherungsweise errechnete Wert meist über der tatsächlichen Kreatinin-Clearance: Patienten mit abnehmender Nierenleistung (z.B. bei Schock, schwerem Herzversagen oder Oligurie), fettleibige Patienten oder Patienten mit Lebererkrankungen, Ödem oder Aszites; geschwächte, mangelernährte oder inaktivierte Patienten.

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

Es ist unbedingt darauf zu achten, Vancomycin ausreichend verdünnt, langsam, mit max. 10 mg/min, in jedem Falle über mindestens 60 Minuten, streng intravenös zu infundieren.

Die Dosis ist individuell entsprechend dem Gewicht, dem Alter und der Nierenfunktion anzupassen. Um die Dosisanpassungen zu erleichtern, können die Vancomycin-Spiegel bestimmt werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es gibt keine Hinweise, dass bei Patienten mit Leberinsuffizienz die Dosis gesenkt werden muss.

Orale Anwendung

Dosierung

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.

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.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen nach Auflösen.

Der Inhalt einer Durchstechflasche sollte dem Patienten in Teilmengen zu trinken gegeben oder über eine Magensonde zugeführt werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es ist unbedingt darauf zu achten, Vancin ausreichend verdünnt, mit max. 10 mg/min, in jedem Falle über mindestens 60 Minuten, streng intravenös zu infundieren.

Wird Vancomycin zu schnell, z.B. innerhalb einiger Minuten injiziert, kann es zu starkem Blutdruckabfall einschließlich Schock und selten zu Herzstillstand, zu histaminartigen Reaktionen und makulopapulösen oder erythematösen Exanthenen (Red-Man-Syndrom oder Red-Neck-Syndrom) kommen. Das Unterbrechen der Infusion beendet gewöhnlich schnell diese Reaktionen.

Aufgrund seines ototoxischen und nephrotoxischen Potenzials ist Vancomycin bei Patienten mit eingeschränkter Hör- bzw. Nierenfunktion mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion oder bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosiden muss die Nierenfunktion regelmäßig überwacht und die Dosierung besonders sorgfältig gewählt werden, um das Risiko einer Nephrotoxizität auf ein Minimum zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Über eine Ototoxizität, die vorübergehend oder andauernd auftritt (siehe Abschnitt 4.8) wurde in Patienten mit vorbestehender Schwerhörigkeit berichtet, die eine hohe intravenöse Dosis oder

gleichzeitig ein anderes ototoxisches Arzneimittel wie ein Aminoglykosid erhalten. Einer Gehörlosigkeit kann ein Tinnitus vorausgehen. Ältere Patienten sind anfälliger für Gehörschädigungen. Erfahrungen mit anderen Antibiotika legen nahe, dass sich die Gehörlosigkeit trotz Beenden der Behandlung weiter verschlimmert. Um das Ototoxizitätsrisiko gering zu halten, sollten die Blutspiegel in regelmäßigen Zeitabständen bestimmt werden; darüber hinaus wird auch die regelmäßige Untersuchung der Gehörfunktion empfohlen.

Das Toxizitätsrisiko ist bei hohen Blutkonzentrationen (wie sie bei Niereninsuffizienz auftreten können) und längerer Therapie, sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen nephrotoxischen oder ototoxischen Arzneimitteln (z.B. Aminoglykoside) merklich erhöht.

Regelmäßige Kontrollen der Nieren- und Hörfunktion sowie des Vancomycin-Blutspiegels sind unter den beschriebenen Bedingungen sowie bei Patienten über 60 Jahren (reduzierte systemische und renale Clearance) angezeigt. Die regelmäßige Kontrolle der Vancomycin-Blutspiegel ist auch bei Langzeittherapie angezeigt. Die physiologische Abnahme der glomerulären Filtration mit zunehmendem Alter kann zu überhöhten Vancomycin-Serumspiegeln führen, sofern die Dosis nicht angepasst wird.

Die Dosis ist auf der Basis der Serumspiegel zu titrieren. Die Blutspiegel sind zu überwachen und die Nierenwerte regelmäßig zu kontrollieren.

Als allgemeine Empfehlung gilt, die Spiegel 2 – 3 mal wöchentlich zu kontrollieren.

Andere Faktoren, die das Toxizitätsrisiko erhöhen können, sind fortgeschrittenes Alter und Wasserverlust. Eine Kombinationstherapie mit Aminoglykosiden sollte Patienten mit Erkrankungen der Muskulatur wie Myasthenia gravis oder M. Parkinson mit Vorsicht gegeben werden, da sie aufgrund ihrer möglichen curareähnlichen Wirkungen auf die neuromuskuläre Funktion eine Muskelschwäche verschlimmern können.

Von einer erhöhten Nephrotoxizität wurde nach der gleichzeitigen Verabreichung von Aminoglykosid-Antibiotika mit Cephalothin berichtet.

Bei mehrfacher oraler Vancomycin-Gabe wurden klinisch relevante Serumkonzentrationen bei einigen Patienten mit aktiver, durch *C. difficile* induzierter pseudomembranöser Colitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Kontrolle der Serumspiegel kann daher bei diesen Patienten angebracht sein.

Vancomycin wirkt stark gewebe reizend und verursacht bei intramuskulärer Injektion Nekrosen an der Injektionsstelle. Bei vielen Patienten treten bei Infusion von Vancomycin - gelegentlich schwere - Schmerzen und Thrombophlebitiden auf.

Es ist daher unbedingt darauf zu achten, Vancomycin ausreichend verdünnt, und sehr langsam mit max. 10 mg/min, in jedem Fall jedoch über mindestens 60 Minuten, streng intravenös zu infundieren.

Die Infusionsstellen sollten regelmäßig gewechselt werden.

Eine Anästhetika-induzierte Myokarddepression kann durch Vancomycin verstärkt werden. Während der Anästhesie muss die Dosis unter enger Überwachung der Herzfunktion gut verdünnt und langsam verabreicht werden. Ein Positionswechsel sollte bis zur Vollendung der Infusion verschoben werden, um die posturale Anpassung zu ermöglichen.

Bei Patienten, die Vancomycin als Langzeittherapie erhalten oder zusätzlich mit einem Arzneimittel, das eine Neutropenie oder Agranulozytose hervorrufen kann, behandelt werden, sollte regelmäßig ein Blutbild durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei allen Patienten, die Vancomycin erhalten, sollte das Blutbild, der Urin, die Leber- und Nierenwerte regelmäßig kontrolliert werden.

Die Verabreichung von Vancomycin über längere Zeit kann zu einem Überhandnehmen von nicht empfindlichen Erregern führen. Genaue Beobachtung der Patienten ist wesentlich. Falls eine Superinfektion während der Therapie auftritt, sind die entsprechenden Maßnahmen zu ergreifen. In seltenen Fällen kam es bei Patienten nach intravenöser Behandlung mit Vancomycin zu einer durch *C.-difficile* induzierten pseudomembranösen Colitis.

Bei Auftreten von schweren, anhaltenden Durchfällen während oder nach der intravenösen Therapie ist an eine pseudomembranöse Enterokolitis zu denken, die sofort behandelt werden muss. Peristaltik-hemmende Arzneimittel sind kontraindiziert.

Vancomycin sollte Patienten, welche allergisch auf Teicoplanin sind, mit Vorsicht verabreicht werden, weil allergische Kreuzreaktionen zwischen Vancomycin und Teicoplanin berichtet worden sind.

Kinder und Jugendliche

Vancomycin sollte bei Säuglingen und Kindern, aufgrund ihrer renalen Unreife und des möglichen Anstiegs der Serumkonzentration von Vancomycin, mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Die Vancomycinkonzentrationen im Blut sollten daher sorgfältig überwacht werden. Bei Frühgeborenen und jungen Säuglingen ist es sinnvoll, durch Blutspiegelbestimmungen zu bestätigen, dass die Vancomycin-Serumkonzentration im gewünschten Bereich liegt. Der gleichzeitige Einsatz von Vancomycin und Anästhetika bei Kindern wurde mit Erythemen, histaminartigen Flush-Reaktionen und anaphylaktoiden Reaktionen in Verbindung gebracht. Falls die Verabreichung von Vancomycin als Operationsprophylaxe erforderlich ist, empfiehlt es sich, das Anästhetikum erst nach Beendigung der Vancomycin-Infusion zu verabreichen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Verwendung anderer neurotoxischer, ototoxischer und/oder nephrotoxischer Arzneimittel, insbesondere von Amphotericin B, Aminoglykosiden, Bacitracin, Polymyxin B, Colistin, Viomycin, Streptomycin, Neomycin, Kanamycin, Gentamycin, Cefaloridin, Paromomycin, Tobramycin, Sisomicin, Amikacin, Ciclosporin Schleifendiuretika oder Cisplatin erfordert eine sorgfältige Überwachung der Patienten im Hinblick auf Anzeichen von Nephrotoxizität und Ototoxizität. Die Dosierung der Medikamente sollte im Falle einer Nierenfunktionseinschränkung sorgsam angepasst werden.

Eine gleichzeitige Gabe von Vancomycin und Narkosemitteln hat zu Erythem, einer Histaminreaktion-ähnlichen Hautrötung und anaphylaktoiden Reaktionen geführt. Die Häufigkeit infusionsbedingter unerwünschter Wirkungen ist unter gleichzeitiger Narkotika-Gabe größer. Infusionsbezogene Reaktionen können verringert werden, wenn Vancomycin als 60-minütige Infusion vor Einleitung der Narkose verabreicht wird.

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 (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Schwaches Ansprechen auf Vancomycin-Verabreichung wurde der Inaktivierung des Vancomycins durch die in derselben Zuleitung erfolgte Heparininfusion zugeschrieben.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Sicherheit der Anwendung von Vancomycin bei Schwangeren vor. Studien zur Reproduktionstoxizität bei Tieren lassen keine Wirkungen auf die embryonale und fetale Entwicklung sowie die Trächtigkeitsdauer vermuten (siehe Abschnitt 5.3). Vancomycin passiert jedoch die Plazentaschranke, weshalb ein potenzielles Risiko für eine embryonale und neonatale Ototoxizität und Nephrotoxizität nicht ausgeschlossen werden kann. Vancomycin sollte nur dann in der Schwangerschaft gegeben werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist, und nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung. Zudem ist der Blutspiegel sorgfältig zu überwachen, um das Risiko einer fetalen Toxizität zu minimieren.

Stillzeit

Vancomycin wird in die Muttermilch abgegeben und sollte nur dann in der Stillzeit angewendet werden, wenn andere Antibiotika versagt haben. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen beim Säugling (Störungen der Darmflora mit Durchfall, Besiedelung mit hefeähnlichen Pilzen und mögliche Sensibilisierung) ist bei der Gabe von Vancomycin an stillende Frauen Vorsicht geboten. Unter Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels für Stillende sollte ein Abstillen in Erwägung gezogen werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die folgenden Nebenwirkungen sind entsprechend der MedDRA-Systemorganklassen und der folgenden Häufigkeitsdefinitionen aufgeführt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Manche Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der Darmmukosa können eine signifikante systemische Aufnahme von oralem Vancomycin aufweisen und können deshalb gefährdeter sein Nebenwirkungen zu entwickeln, die mit der parenteralen Vancomycin-Gabe assoziiert sind. Das Risiko ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht.

Infusionsbezogene Ereignisse

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") oder Schmerzen und Krämpfen der Brust- und Rückenmuskulatur kommen. Die Reaktionen klingen nach Absetzen der Infusion im Allgemeinen innerhalb von 20 Minuten bis zu einigen Stunden ab und sollten trotz bemerkenswerter Ähnlichkeit

nicht mit einer Allergie verwechselt werden. Da diese Erscheinungen bei langsamer Infusion selten auftreten, muss unbedingt darauf geachtet werden, dass Vancycin bis zu einer Dosierung von 500 mg über mindestens 60 Minuten und bei höheren Dosierungen mit maximal 10 mg/min infundiert wird (siehe Abschnitt 4.4).

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

Venenentzündungen können auftreten. Durch langsame Infusion verdünnter Lösungen und Wechsel der Infusionsstelle kann man sie vermindern. Versehentliche paravenöse oder intramuskuläre Injektionen führen zu Schmerzen, Gewebsreizungen und Nekrosen.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	<i>Sehr selten</i>	Pseudomembranöse Kolitis
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<i>Selten</i>	Thrombozytopenie, Neutropenie, (reversible) Agranulozytose, Eosinophilie Reversible Neutropenie tritt gewöhnlich mindestens eine Woche nach Beginn der intravenösen Therapie oder nach einer Gesamtdosis von mehr als 25 g auf. Neutropenie scheint schnell reversibel zu sein, sobald Vancomycin abgesetzt wird.
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	<i>Selten</i>	Anaphylaktische Reaktionen
	<i>Nicht bekannt</i>	Überempfindlichkeitsreaktionen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	<i>Selten</i>	Schwindel
<i>Augenerkrankungen</i>	<i>Sehr selten</i>	Tränenfluss
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	<i>Selten</i>	Transiente oder permanente Verschlechterung der Hörfunktion, Hörverlust (die Mehrheit dieser Patienten hatten Nierenfunktionsstörungen, vorbestehenden Hörverlust oder eine gleichzeitige Behandlung mit ototoxischen Arzneimitteln), Schwindelgefühl, Tinnitus; Tinnitus kann einer Gehörlosigkeit vorausgehen und sollte als Indikation für einen Behandlungsabbruch angesehen werden.
<i>Herzerkrankungen</i>	<i>Selten</i>	Herzstillstand
<i>Gefäßerkrankungen</i>	<i>Selten</i>	Phlebitis
	<i>Sehr selten</i>	Vasculitis
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	<i>Häufig</i>	Dyspnoe, Stridor
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	<i>Selten</i>	Übelkeit
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	<i>Nicht bekannt</i>	Hepatitis und Ikterus
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	<i>Selten</i>	Ausschläge (einschließlich exfoliative Dermatitis), Stevens-Johnson-Syndrom, Urtikaria, Juckreiz, Hautrötung am Oberkörper („red neck“)

	<i>Nicht bekannt</i>	Beschwerden mit Blasenausschlag, toxisch epidermale Nekrolyse („Lyell-Syndrom“), bullöse IgA-lineare Dermatose, DRESS-Syndrom (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) Wenn Verdacht auf eine bullöse Erkrankung besteht, sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine dermatologische Untersuchung durch einen Facharzt vorgenommen werden.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Selten</i>	Niereninsuffizienz (erhöhte Kreatinin- oder Blutharnstoffstickstoff-Konzentrationen) insbesondere bei Patienten, die hohe intravenöse Dosen von Vancomycin erhalten, interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Selten</i>	Schmerzen und Krämpfe von Brust- und Rückenmuskeln, Arzneimittelfieber, Zittern
	<i>Nicht bekannt</i>	Schüttelfrost
Untersuchungen	<i>Häufig</i>	Blutdruckabfall
	<i>Nicht bekannt</i>	Erhöhte Leberenzymwerte

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

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Unterstützende Maßnahmen unter Aufrechterhaltung der glomerulären Filtration. Es wurde berichtet, dass Hämo-perfusion mit Polysulfonharz zu einer gering erhöhten Vancomycin-Ausscheidung führte. Hämodialyse und Peritonealdialyse haben sich als unwirksam erwiesen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Glycopeptid-Antibiotika
ATC-Code: J01XA01

Wirkmechanismus

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 Glycopeptid-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/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe (andere Streptokokken)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Grampositive Anaerobier	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

Prävalenz der erworbenen Resistenz

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Vancomycin wird bei oraler Verabreichung kaum resorbiert. Zur Erreichung einer systemischen Wirkung wird Vancomycin daher parenteral verabreicht.

Verteilung

Die Diffusion in den Liquor ist bei nicht entzündeten Meningen gering. Sind die Meningen infolge einer Infektion entzündet, nimmt die Diffusion zu. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 55 %.

Biotransformation und Elimination

Die mittlere Serumhalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion beträgt 4 bis 6 Stunden. Etwa 75 % des i. v. verabreichten Vancomycin werden innerhalb der ersten 24 Stunden durch glomeruläre Filtration im Urin ausgeschieden. Nierenfunktionseinschränkung verlangsamt die Ausscheidung. Bei anephrischen Patienten ist die durchschnittliche Serumhalbwertszeit 7,5 Tage. Ein Vancomycin-Metabolismus findet offenbar nicht statt.

Wird Vancomycin während einer Peritonealdialyse intraperitoneal verabreicht, so gelangen während 6 Stunden ca. 60 % in den systemischen Kreislauf. Nach i.p. Gabe von 30 mg/kg werden Serumspiegel von ca. 10 µg/ml erreicht. Vancomycin wird weder durch Hämodialyse noch durch Peritonealdialyse wirksam eliminiert. Nach i. v. Gabe lassen sich inhibitorisch wirksame Konzentrationen in Pleura-, Perikard-, Aszites- und Synovialflüssigkeit sowie im Urin und Peritonealdialysat nachweisen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Limitierte Daten zu mutagenen Wirkungen zeigen negative Ergebnisse, Langzeitstudien bei Tieren zum karzinogenen Potenzial sind nicht verfügbar. In Teratogenitätsstudien, wo Ratten und Kaninchen auf der Basis ihrer Körperfläche (mg/m^2) annähernd so hohe Dosen wie Menschen erhielten, wurden keine Hinweise einer Schädigung beim Fötus durch Vancomycin beobachtet.

Tierstudien zur Anwendung in der perinatalen/postnatalen Periode und zu den Auswirkungen auf die Fertilität sind nicht verfügbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten traten bei der Mischung von Vancomycin-Lösungen mit folgenden Substanzen auf:

Aminophyllin; Barbiturate; Benzylpenicilline; Chloramphenicolhydrogensuccinat-Natriumsalz, Chlorothiazid-Natrium; Dexamethason-21-dihydrogenphosphat-Dinatriumsalz; Heparin-Natrium; Hydrocortison-21-hydrogensuccinat-Natriumsalz; Methicillin-Natrium; Natriumhydrogencarbonat; Nitrofurantoin-Natrium; Novobiocin-Natrium; Phenytoin-Natrium; Sulfadiazin-Natrium; Sulfafurazol-Diethanolamin.

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

Es hat sich gezeigt, dass Mischungen von Vancomycin und Beta-Lactam-Antibiotika physikalisch inkompatibel sind. Die Wahrscheinlichkeit von Ausfällungen steigt mit der Vancomycin-Konzentration. Es wird empfohlen, die Infusionsleitungen zwischen der Verabreichung dieser Antibiotika entsprechend zu spülen. Es wird auch empfohlen, die Vancomycin-Lösungen auf 5 mg/ml oder weniger zu verdünnen.

Vancomycin-Lösungen haben einen niedrigen pH-Wert (2,8 – 4,5). Beim Zusatz von anderen Injektabilia kann daher eine chemische oder physikalische Inkompatibilität auftreten, welche sich z.B. durch Trübung der Lösung oder Ausfällen der Substanzen äußert.

Obwohl die Verabreichung in den Glaskörperraum des Auges (intravitreale Injektion) kein zugelassener Verabreichungsweg für Vancomycin ist, wurde nach der intravitrealen Injektion von Vancomycin und Ceftazidim mit unterschiedlichen Spritzen und Kanülen zur Behandlung einer Entzündung im Augeninneren (Endophthalmitis) von Ablagerungen berichtet. Die Ablagerungen lösten sich nach und nach auf und verschwanden innerhalb von zwei Monaten vollständig aus dem Glaskörper, wobei sich die Sehschärfe verbesserte.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der Originalverpackung: 2 Jahre

Konzentrat

Haltbarkeit nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 6.6):

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 14 Tage bei 5°C und für 24 Stunden bei 25°C nachgewiesen.

Infusionslösung

Haltbarkeit nach Verdünnung in 5%iger Glucoselösung; 0,9%iger Natriumchloridlösung; Ringer-Lactat-Lösung oder 3,3%iger Glucoselösung und 0,3%iger Natriumchloridlösung (siehe Abschnitt 6.6):

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 96 Stunden bei 5°C und für 24 Stunden bei 25°C nachgewiesen.

Lösung zum Einnehmen

Die Lösung für die orale Anwendung ist nach Zubereitung sofort zu verwenden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten die Produkte sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet werden, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vanycin 500 mg - Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:

Eine 10 ml Durchstechflasche (Type I Glas, klar, farblos) mit Gummistopfen und Aluminium-Bördekkappe mit Schnappdeckel aus Polypropylen.

Vanycin 1000 mg - Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:

Eine 30 ml Durchstechflasche (Type I Glas, klar, farblos) mit Gummistopfen und Aluminium-Bördekkappe mit Schnappdeckel aus Polypropylen.

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

Verabreichung nur nach Rekonstitution und Verdünnung des Pulvers. Die rekonstituierte Lösung muss farblos, klar und frei von sichtbaren Partikeln sein.

Zubereitung der Infusionslösung

Zunächst wird das Pulver in 10 ml (für 500 mg) oder in 20 ml (für 1000 mg) Aqua ad inj. aufgelöst. Das so erstellte Vancomycin-Konzentrat kann bis zu 14 Tage bei 5°C oder 24 Stunden bei 25°C ohne nennenswerten Wirkungsverlust aufbewahrt werden. Vor der Verabreichung an den Patienten ist dieses Konzentrat unbedingt weiter zu verdünnen, und zwar durch Zugabe des 500 mg – Konzentrats in mindestens 100 ml bzw. des 1000 mg - Konzentrates in mindestens 200 ml Verdünnungslösung. Bei Patienten, wo eine Volumenzufuhr restriktiv gehandhabt werden muss, lässt sich die Vancomycin-Konzentration in der endgültigen Infusionslösung auf bis zu 10 mg/ml steigern.

Das Vancomycin-Konzentrat kann mit folgenden Infusionslösungen weiter verdünnt werden:

- 5%ige Glucoselösung
- 0,9%ige Natriumchloridlösung
- Ringer-Lactat-Lösung
- 3,3%ige Glucoselösung und 0,3%ige Natriumchloridlösung

Zubereitung der oralen Lösung

Der Inhalt einer Durchstechflasche mit 500 mg Vancomycin kann in 30 ml Wasser bzw. mit 1000 mg Vancomycin in 60 ml Wasser aufgelöst werden. Dieser Zubereitung kann man ein Geschmackskorrigens hinzufügen.

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

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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., 1210 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Vanycin 500 mg - Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:
1-22025

Vanycin 1000 mg - Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:
1-22022

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. Juli 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Mai 2014

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2016

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.