# Vancocin 250 mg Hartkapseln

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Hartkapsel enthält Vancomycin Hydrochlorid entsprechend 250 mg Vancomycinaktivität.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Weiße, opake Hartkapseln.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Vancocin 250 mg Hartkapseln werden bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren angewendet.
Vancocin 250 mg Hartkapseln sind zur Behandlung von Enterokolitiden hervorgerufen durch:

– Clostridium difficile (Clostridium difficile-assoziierte Diarrhö und Enterokolitis)
– Staphylokokken (Staphylokokken-Enterokolitis) geeignet.

Bei anderen Infektionen ist Vancomycin, wenn es oral angewendet wird, nicht wirksam, da es aus dem Magen-Darm-Trakt nicht nennenswert resorbiert wird.
Eine parenterale Therapie mit Vancomycin kann aber zusätzlich zur Anwendung kommen.
Zur Darmsterilisation bei Patienten mit Immunsuppression wird orales Vancomycin in Kombination mit anderen Medikamenten (Aminoglykoside, Antimykotika) verwendet.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

***Dosierung:***
Soweit nicht anders verordnet, gelten die folgenden Dosierungsrichtlinien:
***Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 12 Jahre:***
nehmen üblicherweise 500 mg bis 2 g Vancomycin täglich in 3 bis 4 Teilgaben über 7 bis 10 Tage. Eine Tagesdosis von 2 g Vancomycin sollte nicht überschritten werden. Falls es zu einem Rezidiv kommen sollte, ist die Therapie zu wiederholen.
***Kinder unter 12 Jahren:***
erhalten 40 mg/kg Körpergewicht/Tag in 3 oder 4 Teilgaben über 7 bis 10 Tage, jedoch nicht mehr als 2 g/Tag.
***Kinder unter 6 Jahren:***
Feste Arzneizubereitungen, die unzerkaut geschluckt werden müssen, wie z.B. Kapseln, sind für Kinder unter 6 Jahren ungeeignet. Hierfür sind andere geeignetere Darreichungsformen anzuwenden.
Bei der Sterilisierung des Darmes von immunsupprimierten Patienten wird eine Reihe von Medikamenten eingesetzt, wobei orales Vancomycin (250 mg pro Tag) einen Bestandteil darstellt.
***Art der Anwendung:***
Die Hartkapseln werden unzerkaut mit etwas Wasser geschluckt und können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### 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

Vancomycin sollte an Patienten mit eingeschränkter Hörfunktion bzw. niereninsuffizienten Patienten mit Vorsicht verabreicht werden.
Bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion oder bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosiden sollte die Nierenfunktion regelmäßig überwacht und die Dosierung besonders sorgfältig gewählt werden. Regelmäßige Kontrollen der Nieren- und Hörfunktion sind bei Patienten, deren Nierenfunktion nicht eindeutig normal ist, sowie bei Patienten über 60 Jahre (reduzierte systemische und renale Clearance) und Patienten mit vorbestehenden Gehörschäden angezeigt. In diesen Fällen sollte auch das Blutbild überwacht werden.
Sehr vereinzelt wurde gemeldet, dass es bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, einschließlich pseudomembranöser Kolitis durch C. difficile, zu signifikanten Serumspiegeln gekommen ist. Diese Patienten können einem höheren Risiko für die Nebenwirkungen ausgesetzt sein, wie sie von der parenteralen Verabreichung von Vancomycin bekannt sind (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen). Dieses Risiko ist bei gleichzeitiger Nierenfunktionsstörung höher.
Im Falle einer schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktion (z.B. Anaphylaxis) muss die Behandlung sofort abgebrochen werden und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z.B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) eingeleitet werden.
Die Verabreichung von Vancomycin über längere Zeit kann zu einem Überhandnehmen von nicht empfindlichen Erregern führen. Daher sollte der behandelnde Arzt auf Anzeichen einer Superinfektion achten.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Verwendung anderer neurotoxischer und/oder nephrotoxischer Antibiotika, insbesondere von Amphotericin B, Aminoglykosiden, Bacitracin, Polymyxin B, Colistin, Viomycin 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 parenterale Gabe von Vancomycin und Narkosemitteln hat zu Erythem, einer Histaminreaktion-ähnlichen Hautrötung und anaphylaktoiden Reaktionen geführt.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

***Schwangerschaft***

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Vancomycin bei Schwangeren vor, daher sollten Vancocin 250 mg Hartkapseln Schwangeren nur nach einer eingehenden Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden.

***Stillzeit***

Vancomycin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Beim Säugling kann es zu Störungen der Darmflora mit Durchfällen, Sprosspilzbesiedlung und möglicherweise auch zu einer Sensibilisierung kommen. Daher sollte es an stillende Mütter nur mit Vorsicht verabreicht werden.
Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Vancocin 250 mg Hartkapseln verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

***Fertilität***

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Vancocin 250 mg Hartkapseln haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrsfähigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis <1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:***

Selten: Übelkeit
Da Vancomycin nach oraler Gabe gewöhnlich nicht in bedeutsamen Mengen aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert wird, sind Nebenwirkungen, wie sie nach intravenöser Gabe berichtet wurden, nach Einnahme der Hartkapseln im Allgemeinen nicht zu erwarten. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass gelegentlich bei Patienten mit Entzündung der Darmschleimhaut nach wiederholter Einnahme klinisch bedeutsame Serumspiegel auftreten, vor allem, wenn gleichzeitig die Nierenfunktion eingeschränkt ist.

***Nach intravenöser Gabe wurden folgende Nebenwirkungen berichtet, deren Häufigkeiten nach oraler Gabe aufgrund fehlender Daten nicht bekannt sind:***

***Infektionen***

Häufig: orale Candidosen.

***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems***

Nicht bekannt: Neutropenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Leukopenie
Bei Patienten, die Vancocin 250 mg Hartkapseln über längere Zeit oder gleichzeitig andere Medikamente erhalten, die eine Neutropenie oder Agranulozytose verursachen können, sollte die Leukozytenzahl regelmäßig überwacht werden.

***Leber- und Gallenerkrankungen***

Nicht bekannt: Erhöhte Leberenzyme, Hepatitis, Ikterus

***Erkrankungen des Nervensystems***

Nicht bekannt: Schwindel, Parästhesien, Somnolenz, Konvulsionen, Kopfschmerzen, Tremor, Verwirrtheit, Halluzinationen, Angst

***Erkrankungen der Nieren und Harnwege***

Nicht bekannt:
Es wurde über Nierenfunktionseinschränkung, was sich hauptsächlich durch erhöhte Kreatinin- oder Blutharnstoffstickstoff-Konzentrationen äußerte, berichtet, besonders bei Patienten, die große Dosen Vancomycin erhielten. Es wurde eine interstitielle Nephritis beobachtet. Meistens traten diese Nebenwirkungen bei Patienten auf, denen gleichzeitig Aminoglykoside verabreicht wurden oder bei bereits bestehender Nierenfunktionseinschränkung. Das Absetzen von Vancomycin führte bei den meisten Patienten zu einem Rückgang der Azotämie. Bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion oder bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosiden sollte daher die Nierenfunktion regelmäßig überwacht und die Dosierung besonders sorgfältig gewählt werden.

***Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths***

Nicht bekannt:

Es wurde über eine vorübergehende oder bleibende Verschlechterung der Hörfunktion berichtet, und zwar meist bei Patienten, die sehr hohe Dosen oder andere ototoxische Medikamente erhalten hatten, oder bei denen eine Nierenfunktionseinschränkung oder ein bereits beeinträchtigtes Hörvermögen vorlag. Bei solchen Patienten sind regelmäßige Kontrollen der Hörfunktion angebracht. Ohrenklingen wurde ebenfalls beobachtet.

***Überempfindlichkeitsreaktionen***

Nicht bekannt: Anaphylaxie, Rötungen, Juckreiz, Nesselausschlag, Schüttelfrost, Blutdruckabfall, Arzneimittelfieber, Vaskulitis, Eosinophilie (DRESS-Syndrom) „Red Man"-Syndrom, Hautausschläge bis hin zu schweren Hautreaktionen (z.B. exfoliative Dermatitis, lineare (bullöse) IgA-Dermatose, Stevens-Johnson-Syndrom)

***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:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

### 4.9 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 Hämoperfusion mit Polysulfon-Harzen.

Im Übrigen ist bei Überdosierung eine symptomatische Behandlung unter Aufrechterhaltung der Nierenfunktion erforderlich.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vancomycin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Glykopeptide.
ATC-Code: A07AA09

***Wirkungsmechanismus***

Der Wirkungsmechanismus von Vancomycin beruht auf der Hemmung der Transglykosylierungsreaktion, sodass 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 |
|---|---|---|
| *Staphylococcus aureus* | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l |
| Koagulase negative Staphylokokken | ≤ 4 mg/l | > 4 mg/l |
| *Enterococcus spp.* | ≤ 4 mg/l | > 4 mg/l |
| *Streptococcus spp.* (Gruppen A, B, C, G) | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l |
| *Streptococcus pneumoniae* | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l |
| Streptokokken der „Viridans"-Gruppe | ≤ 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 2013):*

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

***Synergismus:***

Die Kombination von Vancocin 250 mg Hartkapseln mit einem Aminoglykosid wirkt gegen viele Stämme von S. aureus, nicht-enterokokkale D-Streptokokken, Enterokokken und Streptokokken der Viridans-Gruppe synergistisch.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Vancomycin wird bei oraler Verabreichung normalerweise kaum resorbiert. Sehr vereinzelt wurde gemeldet, dass es bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, einschließlich pseudomembranöser Kolitis durch C. difficile, zu signifikanten Serumspiegeln gekommen ist. Bei einer gleichzeitig vorhandenen Nierenfunktionsstörung besteht die Gefahr einer Kumulation des Wirkstoffes. Bei 7-maliger Dosierung von 250 mg alle 8 Stunden überstiegen die Konzentrationen in den Faeces 100 mg/kg in der Mehrzahl der Fälle. Bei diesen Patienten wurden keine Spiegel im Serum festgestellt, und die Ausscheidung im Urin war höchstens 0,76%.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, die an pseudomembranöser Kolitis erkrankt sind, werden in den Faeces sehr hohe Spiegel (>3100 µg/ml), im Serum jedoch sehr niedrige Spiegel (< 1 µg/ml) gefunden.

Bei anephrischen Patienten ohne entzündliche Darmerkrankung waren bei 2 von 5 Patienten, die mit 2 g Vancomycin 16 Tage hindurch behandelt wurden, Vancomycinblutspiegel gerade noch messbar (<0,66 µg/ml). Bei den 3 anderen Patienten konnten keine messbaren Blutspiegel festgestellt werden. Nach parenteraler Gabe wurden Konzentrationen von 13,2 µg/ml und 16,7 µg/ml im Nabelschnurblut und 12,7 µg/ml in der Muttermilch gemessen.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

***Akute Toxizität***

Die $LD_{50}$ 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.

***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 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.

***Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial***

Vancomycin wurde nur eingeschränkt bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Bisherige Tests zeigten negative Ergebnisse. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potenzial liegen nicht vor.

***Reproduktionstoxizität***

In Teratogenitätsstudien wurden Ratten Dosierungen bis zu 200 mg/kg KG i.v. 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

Macrogol,
Gelatine,
Gereinigtes Wasser,
Titandioxid (E171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

***Blisterpackung.***

1 Packung enthält Blister mit 4, 12, 28 oder 30 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung für den Parallelimport

Astro-Pharma GmbH
Allerheiligenplatz 4
1200 Wien

## 8. Zulassungsnummer

1–19057-P3

## 9. Datum der Erteilung der Genehmigung für den Parallelimport

29. Februar 2016

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.