

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Vancomycin ENTEROCAPS® 250 mg,
Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält: 250 mg Vancomycin-hydrochlorid (entsprechend mindestens 262.500 I.E.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Vancomycin ENTEROCAPS® 250 mg 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.

Vancomycin ENTEROCAPS® 250 mg werden bei Erwachsenen und Kindern angewandt.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung:

Soweit nicht anders verordnet, gelten die folgenden Dosierungsrichtlinien:

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahre
nehmen üblicherweise 500 mg bis 2 g Vancomycin täglich in 3 oder 4 Teilgaben ein.

Kinder (unter 12 Jahre)
erhalten 40 mg/kg Körpergewicht pro Tag in 3 oder 4 Teilgaben.

Eine Tagesdosis von 2 g Vancomycin sollte nicht überschritten werden. Ist der Vancomycingehalt der Hartkapseln für eine Einzeldosis zu hoch, so kann Vancomycin „Lederle“ als Pulver, in Flüssigkeit aufgelöst, verwendet werden.

Art der Anwendung:

Die Hartkapseln werden unzerkaut mit etwas Wasser geschluckt und können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Zur Behandlung der Enterokolitis sollte Vancomycin 7–10 Tage lang eingenommen werden.

Im Rahmen einer Rezidivbehandlung einer *C. difficile*-Infektion kann die Therapie mit Vancomycin um mehrere Wochen verlängert 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

Bei Patienten mit Entzündung der Darmschleimhaut besteht die Möglichkeit, dass gelegentlich nach wiederholter Einnahme klinisch bedeutsame Serumspiegel auftreten, vor allem, wenn gleichzeitig die Nierenfunktion eingeschränkt ist. Deshalb kann es bei solchen Patienten hilfreich sein, die Vancomycin-Serumspiegel zu bestimmen. Bei diesen Patienten sollte auch die Nierenfunktion überwacht werden. Die Überwachung der Hörfunktion kann, wie auch bei Patienten mit vorbestehender Hörschädigung, angebracht sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Achtung: Bei Patienten mit einer entzündlichen Darminfektion können auch nach Einnahme von Vancomycin klinisch bedeutsame Serumkonzentrationen auftreten, vor allem, wenn gleichzeitig eine Nierenfunktionseinschränkung besteht. Dann sind Wechselwirkungen wie nach intravenöser Infusion möglich. Bei gleichzeitiger Gabe anderer potenziell nephrotoxischer Medikamente sollte die Nierenfunktion überwacht werden. Werden gleichzeitig andere potenziell ototoxische Medikamente gegeben, kann eine Überwachung der Hörfunktion angebracht sein.

Eine gleichzeitige parenterale Gabe von Vancomycin und Narkosemitteln hat zu Erythem und Hautrötung (einer Histaminreaktion ähnlich) geführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitFertilität und Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Vancomycin bei Schwangeren vor.

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 Vancomycin ENTEROCAPS® 250 mg verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

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

Vancomycin ENTEROCAPS® 250 mg haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit 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 kann Übelkeit auftreten.

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.

Bei längerer Behandlung kann es zu einem vermehrten Wachstum von nicht empfindlichen Erregern kommen. Daher sollte der behandelnde Arzt auf Anzeichen einer Superinfektion achten.

Nach intravenöser Gabe wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:Infektionen

Häufig wurden orale Candidosen beobachtet.

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems

Neutropenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie
In Einzelfällen sind Leukopenien beschrieben worden.

Leber- und Gallenerkrankungen

In Einzelfällen sind erhöhte Leberenzyme und Ikterus aufgetreten.

Erkrankungen des Nervensystems

Schwindel kann auftreten.

Es wurden Einzelfälle von Parästhesien, Somnolenz, Konvulsionen, Kopfschmerzen und Tremor beobachtet.

Erkrankungen der Niere und Harnwege

Nierenschädigung, hauptsächlich erkennbar an erhöhten Serumkreatinin- oder Blutharnstoff-Stickstoffkonzentrationen, interstitielle Nephritis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Verschlechterung des Hörvermögens, Ohrenklingen

Überempfindlichkeitsreaktionen

Anaphylaktische Reaktionen, Hautausschlag, einschl. exfoliativer Dermatitis, lineare (bullöse) IgA Dermatoase, Stevens-Johnson-Syndrom, Nesselsucht, Arzneimittel-fieber, Schüttelfrost, Eosinophilie (DRESS-Syndrom) und in Einzelfällen Vaskulitis. 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. In einem Falle wurde eine solche Reaktion auch nach der Einnahme von Vancomycin berichtet.

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
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Intoxikationen im strengen Sinne sind unbekannt. Bei bestimmten Risikokonstellationen (z. B. bei Darmentzündung, stark eingeschränkter Nierenfunktion) kann es zu hohen Serumkonzentrationen und 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 sofort abgebrochen werden und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe
Vancomycin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Glykopeptide.

ATC-Code: A07A A09

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/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 | ≤ 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 Grampositive 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 Grampositive Mikroorganismen |
| <i>Enterococcus faecium</i> |
| Von Natur aus resistente Spezies |
| Alle Gramnegativen 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

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 *Clostridium difficile* assoziierte Diarrhö leichter bis schwerer Ausprägung bis hin zu pseudomembranöser Kolitis und Staphylokokkenkolitis ein geeignetes Chemotherapeutikum dar. Bei Probanden, die insgesamt 7-mal 250 mg Vancomycin in Abständen von je 8 Std. einnahmen, waren keine Blutspiegel messbar und nur 0,76 % des Vancomycins wurden im Urin ausgeschieden. Bei 2 von 5 anephrischen Patienten ohne entzündliche Darmerkrankung, die 16 Tage lang 2 g Vancomycin täglich einnahmen, wurden Konzentrationen von 0,66 µg/ml im Blut gemessen. Bei den übrigen 3 Patienten waren keine Blutspiegel messbar.



Nach wiederholter oraler Gabe von Vancomycin können bei Patienten mit aktiver *Clostridium difficile* Infektion gelegentlich nach mehrfachen oralen Dosen deutliche Serumspiegel auftreten, wobei bei eingeschränkter Nierenfunktion die Möglichkeit einer Kumulation besteht.

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

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 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.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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

d) Reproduktionstoxizität

In Teratogenitätsstudien wurden Ratten Dosierungen bis zu 200 mg/kg 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 6000, Gelatine, Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132), Eisenoxid (E 172), Schellack, Propylenglykol, Kaliumhydroxid, konzentrierte Ammoniaklösung.

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 Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung

OP mit 4 Hartkapseln

OP mit 10 Hartkapseln

OP mit 12 Hartkapseln

OP mit 28 Hartkapseln

OP mit 30 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald – Insel Riems
phone +49 30 338427-0
fax +49 38351 308
e-mail info@RIEMSER.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

7422.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.03.1989/26.04.2005

10. STAND DER INFORMATION

August 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt