

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vancomycin ENTEROCAPS® 125 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 125 mg Vancomycin (als Hydrochlorid), entsprechend 125.000 I.E. Vancomycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Größe 2

Dunkelblaue / karamellfarbene Hartkapsel, Länge 18 mm (±) 0,3 mm, Breite 6,35 mm mit dem roten Aufdruck „125“ und einer bräunlichen Masse.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vancomycin ENTEROCAPS® wird angewendet bei Patienten ab 12 Jahren für die Behandlung von *Clostridioides-difficile*-Infektionen (CDI) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Die offiziellen Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche im Alter zwischen 12 und weniger als 18 Jahren

Die empfohlene Vancomycin-Dosis beträgt 125 mg alle 6 Stunden für 10 Tage beim ersten Auftreten einer nicht-schweren CDI. Diese Dosis kann im Falle einer schweren oder komplizierten Erkrankung auf 500 mg alle 6 Stunden für 10 Tage erhöht werden. Die maximale Tagesdosis sollte 2 g nicht überschreiten.

Bei Patienten mit mehrfachen Rezidiven kann gegebenenfalls die aktuelle Episode von CDI mit 125 mg Vancomycin viermal täglich für 10 Tage behandelt werden, gefolgt entweder von einer allmählichen Reduzierung der Dosis, d. h. schrittweise Reduzierung bis zu einer Dosis von 125 mg pro Tag oder von Pulsregimen, d. h. 125 bis 500 mg/Tag alle 2 bis 3 Tage mindestens 3 Wochen lang.

Die Behandlungsdauer mit Vancomycin muss möglicherweise an den klinischen Verlauf einzelner Patienten angepasst werden. Wenn möglich sollte das Antibiotikum, welches vermutlich die CDI verursacht hat, abgesetzt werden. Es muss ein ausreichender Ausgleich von Flüssigkeit und Elektrolyten sichergestellt werden.

Bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen sollte nach oraler Verabreichung die Serumkonzentration von Vancomycin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Aufgrund der sehr geringen systemischen Resorption ist eine Dosisanpassung wahrscheinlich nicht erforderlich, es sei denn,

dass bei entzündlichen Darmerkrankungen oder einer *Clostridioides difficile*-induzierten pseudomembranösen Kolitis eine erhebliche orale Resorption auftritt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Vancomycin ENTEROCAPS® eignet sich nicht für die Behandlung von Kindern unter 12 Jahren oder für Jugendliche, die nicht in der Lage sind, die Kapseln zu schlucken. Unter 12 Jahren sollte eine altersgerechte Darreichungsform verwendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapsel darf nicht geöffnet werden und muss mit viel Wasser 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

Nur zum Einnehmen

Dieses Arzneimittel ist nur zum Einnehmen bestimmt und wird nicht systemisch resorbiert. Oral verabreichte Vancomycin-Hartkapseln sind für andere Arten von Infektionen nicht wirksam.

Potenzial für systemische Resorption

Die Resorption kann bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der Darmschleimhaut oder einer *Clostridioides difficile*-induzierten pseudomembranösen Kolitis verstärkt sein. Bei diesen Patienten besteht das Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere wenn eine gleichzeitige Nierenfunktionsstörung vorliegt. Je größer die Nierenfunktionsstörung ist, desto größer ist das Risiko von Nebenwirkungen, welche während oder nach einer parenteralen Verabreichung von Vancomycin auftreten können. Bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der Darmschleimhaut sollte die Vancomycin-Serumkonzentration überwacht werden.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Vancomycin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb weniger Tage und bis zu acht Wochen nach Beginn der Behandlung mit Vancomycin auf.

Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die diese Reaktionen vermuten lassen, sollte Vancomycin sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient bei Anwendung von Vancomycin eine schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktion entwickelt hat, darf die Behandlung

mit Vancomycin zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Nephrotoxizität

Bei der Behandlung von Patienten mit einer zugrunde liegenden Nierenfunktionsstörung oder Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit einem Aminoglykosid oder anderen nephrotoxischen Arzneimitteln erhalten, sollte die Nierenfunktion regelmäßig kontrolliert werden.

Ototoxizität

Regelmäßige Untersuchungen der Hörfunktion können hilfreich sein, um das Risiko einer Ototoxizität bei Patienten mit einem zugrunde liegenden Hörverlust oder einer begleitenden Behandlung mit einem ototoxischen Arzneimittel wie z. B. einem Aminoglykosid zu minimieren.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zur Hemmung der Darmmotilität sowie Protonenpumpenhemmern

Die Anwendung von Arzneimitteln zur Hemmung der Darmmotilität sollte vermieden und der Einsatz von Protonenpumpenhemmern überdacht werden.

Entwicklung Antibiotika-resistenter Bakterien

Längere Anwendung von Vancomycin kann zu einer Überbesiedelung mit nicht empfindlichen Erregern führen. Eine sorgfältige Beobachtung des Patienten ist essentiell. Kommt es während der Behandlung zu einer Superinfektion, sollten geeignete Maßnahmen erfolgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige oder aufeinanderfolgende systemische oder topische Anwendung von anderen potenziell ototoxischen und/oder nephrotoxischen Arzneimitteln erfordert eine sorgfältige Überwachung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In Teratogenitätsstudien, in denen Ratten bis zur 5-fachen und Kaninchen bis zur 3-fachen Humandosis erhielten, wurden keine direkten oder indirekten teratogenen Wirkungen beobachtet.

In einer kontrollierten klinischen Studie wurden die möglichen ototoxischen und nephrotoxischen Auswirkungen von Vancomycin bei Kindern getestet, nachdem das Arzneimittel drogenabhängigen schwangeren Frauen mit schweren Staphylokokkeninfektionen verabreicht worden war. Vancomycin wurde im Nabelschnurblut nachgewiesen.

Es wurde weder Gehörverlust noch Nephrotoxizität beobachtet, die auf Vancomycin zurückzuführen sind. Da Vancomycin nur im zweiten und dritten Trimenon verabreicht wurde, ist nicht bekannt, ob Vancomycin fötale Schäden verursacht. Daher sollte Vancomycin in der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist und nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung.

Stillzeit

Vancomycin wird in die Muttermilch ausgeschieden und sollte deshalb während der Stillzeit nur verwendet werden, wenn die Behandlung mit anderen Antibiotika keinen Erfolg zeigt. Bei gestillten Kindern kann es zu Störungen der Darmflora mit Diarrhö, Pilzinfektion und möglicherweise Sensibilisierung kommen. Es wird daher empfohlen, das Stillen während der Vancomycin-Behandlung zu beenden. Ein Risiko von systemischen Wirkungen bei Frühgeborenen und Neugeborenen, die Vancomycin mit der Muttermilch aufnehmen, kann wegen der relativ hohen Darmpermeabilität und der noch unreifen Eliminationsfunktionen dieser Altersgruppe nicht ausgeschlossen werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien über Auswirkungen auf die Fertilität liegen nicht vor.

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

Vancomycin ENTEROCAPS® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Resorption von Vancomycin aus dem Magen-Darm-Trakt ist vernachlässigbar. Bei einer schweren Entzündung der Darmschleimhaut, insbesondere in Kombination mit Niereninsuffizienz, können jedoch Nebenwirkungen auftreten, welche für parenteral verabreichtes Vancomycin beschrieben wurden. Daher sind unten erwähnte Nebenwirkungen und Häufigkeiten, die sich auf die parenterale Vancomycin-Verabreichung beziehen, miteinbezogen.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), wurden im Zusammenhang mit der Vancomycin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn Vancomycin parenteral verabreicht wird, sind die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer zu schnellen intravenösen Infusion von Vancomycin Phlebitis, pseudoallergische Reaktionen und Rötung des Oberkörpers („Red-Neck-Syndrom“).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen werden unter Verwendung der folgenden MedDRA-Konvention und der Systemorganklassen-Datenbank definiert:

Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf

Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

- 1 Reversible Neutropenie tritt gewöhnlich eine Woche oder länger nach Beginn der intravenösen Therapie oder nach einer Gesamtdosis von mehr als 25 g ein.
- 2 Intravenöses Vancomycin sollte langsam infundiert werden. Während oder kurz nach einer schnellen Infusion von Vancomycin können anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen einschließlich erschwerten Atmen (Keuchen) auftreten. Die Reaktionen klingen nach Absetzen der Infusion im Allgemeinen innerhalb von 20 Minuten bis zu 2 Stunden ab. Nekrose kann nach intramuskulärer Verabreichung auftreten.
- 3 Tinnitus, der möglicherweise einer beginnenden Taubheit vorangeht, sollte als

Anlass für einen Therapieabbruch angesehen werden.

- 4 Über Ototoxizität wurde hauptsächlich bei Patienten berichtet, die hohe Dosen erhalten haben oder gleichzeitig mit anderen ototoxischen Arzneimitteln, wie beispielsweise Aminoglykoside, behandelt wurden oder bei denen eine eingeschränkte Nierenfunktion oder ein bereits beeinträchtigtes Hörvermögen vorlag.

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.

| Systemorganklasse | |
|--|--|
| Häufigkeit | Nebenwirkung |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: | |
| Selten | Vorübergehende Neutropenie ¹ , Agranulozytose, Eosinophilie, Thrombozytopenie, Panzytopenie |
| Erkrankungen des Immunsystems: | |
| Selten | Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen ² |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: | |
| Gelegentlich | Vorübergehender oder bleibender Hörverlust ⁴ |
| Selten | Vertigo, Tinnitus ³ , Schwindelgefühl |
| Herzerkrankungen | |
| Sehr selten | Herzstillstand |
| Gefäßerkrankungen: | |
| Häufig | Blutdruck erniedrigt |
| Selten | Vaskulitis |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums: | |
| Häufig | Dyspnoe, Stridor |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: | |
| Selten | Übelkeit |
| Sehr selten | Pseudomembranöse Enterokolitis |
| Nicht bekannt | Erbrechen, Diarrhö |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: | |
| Häufig | Rötung des Oberkörpers („Red-Man-Syndrom“), Exanthem und Schleimhautentzündung, Juckreiz, Urtikaria |
| Sehr selten | Dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnson-Syndrom, lineare blasenbildende IgA-Dermatose, Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) |
| Nicht bekannt | Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), AGEP (Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege: | |
| Häufig | Nierenschädigung, manifestiert vor allem durch erhöhte Serumkreatinin- und Serumharnstoff-Konzentrationen |
| Selten | Nephritis interstitiell, akutes Nierenversagen |
| Unbekannt | Akute Nierentubulusnekrose |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: | |
| Häufig | Phlebitis, Rötung von Oberkörper und Gesicht |
| Selten | Von Arzneimitteln ausgelöstes Fieber, Schütteln, Schmerzen und Muskelkrämpfe in Brust- und Rückenmuskulatur |

4.9 Überdosierung

Behandlung einer Überdosierung

Es werden unterstützende Maßnahmen empfohlen, mit Aufrechterhaltung der glomerulären Filtration. Vancomycin wird nur in geringem Maße durch Dialyse aus dem Blut entfernt. Eine Hämo-perfusion mit dem Austauschharz Amberlit XAD-4 ist laut Berichten nur von begrenztem Nutzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika / Antinfektiva, intestinale Antiinfektiva, Antibiotika
 ATC-Code: A07AA09

Wirkmechanismus

Vancomycin ist ein trizyklisches Glykopeptid-Antibiotikum, das die Synthese der Zellwand in empfindlichen Bakterien durch hochaffine Bindung an das endständige D-Alanyl-D-Alanin von Vorläufereinheiten der Zellwand hemmt. Das Arzneimittel ist bakterizid für sich teilende Mikroorganismen. Es beeinträchtigt darüber hinaus die Permeabilität der Bakterien-Zellmembran und die RNA-Synthese.

Oral verabreichtes Vancomycin ist wirksam gegen *C. difficile* (z. B. toxinbildende Stämme bei pseudomembranöser Enterokolitis). Vancomycin ist *in vitro* nicht wirksam gegen Gram-negative Bakterien, Mykobakterien oder Pilze.

Resistenzmechanismen

Eine erworbene Resistenz gegen Glykopeptide tritt insbesondere bei Enterokokken auf und beruht auf dem Erwerb verschiedener Van-Genkomplexe, was zu einer Umwandlung der Zielstruktur D-Alanyl-D-Alanin in D-Alanyl-D-Laktat oder D-Alanyl-D-Serin führt, an welche Vancomycin nur schlecht bindet. In einigen Ländern werden vor allem bei Enterokokken zunehmend Resistenzen beobachtet; multi-resistente Stämme von *Enterococcus faecium* sind besonders alarmierend.

Van-Gene wurden in *Staphylococcus aureus*-Isolaten nur selten gefunden, in denen Veränderungen der Zellwandstruktur zu einer „mittelmäßigen“ Empfindlichkeit führen, die sehr häufig heterogen ist. Auch von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) mit verminderter Empfindlichkeit für Vancomycin wurde berichtet. Die reduzierte Empfindlichkeit oder Resistenz von Staphylokokken gegenüber Vancomycin ist noch nicht ausreichend verstanden. Verschiedene genetische Elemente und mehrere Mutationen sind dazu erforderlich.

Es besteht keine Kreuzresistenz zwischen Vancomycin und anderen Antibiotika-Klassen. Von einer Kreuzresistenz mit anderen Glykopeptid-Antibiotika, wie z. B. Teicoplanin wurde berichtet. Eine sekundäre Resistenzentwicklung während der Therapie ist selten.

Empfindlichkeitsuntersuchung und Grenzwerte

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann geografisch und zeitlich variieren und örtliche Informationen zu

Resistenzen sind daher wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Erforderlichenfalls ist Expertenrat einzuholen, wenn die örtliche Prävalenz der Resistenz die Nützlichkeit des Wirkstoffs zumindest bei einigen Arten von Infektionen infrage stellt. Diese Information liefert nur annähernde Hinweise darauf, ob Mikroorganismen für Vancomycin empfindlich sind.

Die von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) festgelegten Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration sind folgende:

| | Empfindlich | Resistent |
|--|-------------|-----------|
| <i>Clostridioides difficile</i> ¹ | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l |

¹ Die Grenzwerte basieren auf epidemiologischen *Cut-off*-Werten (ECOFFs), durch die Wildtyp-Populationen von weniger empfindlichen Populationen unterschieden werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Vancomycin wird nach der oralen Verabreichung normalerweise nicht ins Blut aufgenommen. Allerdings kann die Resorption bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der Darmschleimhaut oder mit *Clostridioides difficile*-induzierter pseudomembranöser Kolitis verstärkt werden. Dies kann zu einer Vancomycin-Akkumulation bei Patienten mit gleichzeitiger Nierenfunktionsstörung führen.

Elimination

Eine orale Dosis wird fast ausschließlich über die Fäzes ausgeschieden. Bei mehrfacher Dosierung von 250 mg alle 8 Stunden für 7 Dosen, betrug die Vancomycinkonzentration in den Fäzes bei freiwilligen Probanden in der Mehrzahl der Proben über 100 mg/kg. Es wurden keine Konzentrationen im Blut nachgewiesen und die Wiederfindungsrate im Urin lag nicht über 0,76 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Begrenzte Daten zu mutagenen Wirkungen zeigen negative Ergebnisse; Langzeitstudien bei Tieren zum karzinogenen Potenzial sind nicht verfügbar. In Teratogenität Studien, bei denen Ratten und Kaninchen auf der Basis ihrer Körperfläche (mg/m²) annähernd so hohe Dosen wie Menschen erhielten, konnte keine direkte oder indirekte teratogene Wirkung beobachtet werden. Tierexperimentelle Studien zur Anwendung während des perinatalen/postnatalen Zeitraums und zu den Auswirkungen auf die Fertilität sind nicht verfügbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

– Macrogol 6000

Kapselhülle:

– Gelatine

– Farbstoffe:

- Indigocarmin (E 132)
- Eisen(III)-oxid (E 172)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
- Titandioxid (E 171)

Tinte zur Beschriftung der Etiketten:

- Schellack
- Propylenglycol
- Eisen(III)-oxid (E 172)
- Kaliumhydroxid
- Ammoniak-Lösung

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

22 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al/PVC/Aclar-Bliesterpackungen mit 4, 7, 10, 12, 14, 20, 21, 28, 30 und 100 Hartkapseln. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Esteve Pharmaceuticals GmbH
 Hohenzollerndamm 150–151
 14199 Berlin
 Deutschland
 phone +49 30 338427-0
 e-mail info.germany@esteve.com

Mitvertreiber

Fatol Arzneimittel GmbH
 Robert-Koch-Straße
 66578 Schiffweiler
 Deutschland
 Tel.: +49 30 338427-0
 Fax: +49 38351 308
 E-Mail: info@RIEMSER.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

2201309.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

08.06.2020

10. STAND DER INFORMATION

11.2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt