

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vancomycin Dr. Eberth 125 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 125 mg Vancomycinhydrochlorid, das 125.000 I.E. Vancomycin entspricht.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Grau / Rosa 17,8 ± 0,40 mm Hartkapsel, mit einer weißen bis fast weißen flüssigen Mischung als feste Masse.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Vancomycin Dr. Eberth 125 mg Hartkapseln sind bei Patienten ab 12 Jahren für die Behandlung von *Clostridium-difficile*-Infektionen (CDI) indiziert (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 AnwendungDosierung

Erwachsene und Jugendliche im Alter ab 12 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 Vancomycin 125 mg viermal täglich für 10 Tage, behandelt werden, gefolgt entweder von einer allmählichen Reduzierung der Dosis, d. h. bis zu einer Dosis von 125 mg pro Tag oder von Pulsregimen, d. h. 125 - 500 mg/Tag alle 2 - 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 eine ausreichende Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr sichergestellt werden.

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

Besondere PatientengruppenNierenfunktionsstörung

Aufgrund der sehr geringen systemischen Resorption ist eine Dosisanpassung wahrscheinlich nicht erforderlich, es sei denn, dass bei entzündlichen Darmerkrankungen oder einer *Clostridium-difficile*-induzierten pseudomembranösen Kolitis eine erhebliche orale Resorption auftritt (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Patienten

Vancomycin-Kapseln eignen sich nicht für die Behandlung von Kindern unter 12 Jahren oder für Jugendliche, die nicht in der Lage sind, die Kapseln zu schlucken. Bei Kindern unter 12 Jahren sollte eine altersgerechte Formulierung verwendet werden.

Art der Anwendung

Nur zur oralen Anwendung.

Die Kapsel muss ungeöffnet und 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 zur oralen Anwendung

Dieses Präparat dient nur zur oralen Anwendung und wird nicht systemisch absorbiert. Oral verabreichte Vancomycin-Kapseln sind für andere Arten von Infektionen nicht wirksam.

Potenzial für systemische Resorption

Die Resorption kann bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der Darmschleimhaut oder einer *Clostridium-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 Serumvancomycin-Konzentration kontrolliert werden.

Nephrotoxizität

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

Ototoxizität

Regelmäßige Prüfungen der Hörfunktion können hilfreich sein, um das Risiko einer Ototoxizität bei Patienten mit bestehender Gehörschädigung oder einer begleitenden Therapie mit einem ototoxischen Mittel wie z. B. Aminoglykoside 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

Die Langzeitbehandlung mit Vancomycin kann zu einer Überbesiedelung mit nicht empfindlichen

Erregern führen. Eine sorgfältige Beobachtung des Patienten ist wichtig. Kommt es während der Therapie 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, bei denen Ratten Dosen 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 Kleinkindern getestet, nachdem das Arzneimittel drogenabhängigen schwangeren Frauen bei schweren Staphylokokkeninfektionen verabreicht worden war. Vancomycin wurde im Nabelschnurblut nachgewiesen.

Es wurde weder Hörverlust noch Nephrotoxizität beobachtet, die auf Vancomycin zurückzuführen sind. Da Vancomycin nur im 2. und 3. Trimenon verabreicht wurde, ist nicht bekannt, ob Vancomycin fetale Schäden verursacht. Folglich 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 zeigte. 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 hat keinen oder nur geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 die unten erwähnten Nebenwirkungen und Häufigkeiten, die sich auf die parenterale Vancomycin-Verabreichung beziehen, miteinbezogen.

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 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).

Systemorganklassen	
Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	
Häufig	Rötung des Oberkörpers („Red-Man-Syndrom“), Exanthem und Schleimhautentzündung, Juckreiz, Nesselfieber
Sehr selten	Exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, lineare IgA-Dermatose
Nicht bekannt	Eosinophilie und systemische Symptome (DRESS-Syndrom), AGEP (Akute generalisierte exanthematische Pustulose)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:	
Häufig	Nierenschädigung, manifestiert vor allem durch erhöhte Serumkreatinin- und Serumharnstoff-Konzentrationen
Selten	Interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen
Nicht bekannt	Akute Tubulusnekrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	
Häufig	Venenentzündung, Rötung von Oberkörper und Gesicht
Selten	Arzneimittelfieber, Schüttelfrost, Schmerzen in Brust- und Rückenmuskulatur

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Vorübergehende Neutropenie tritt gewöhnlich eine Woche oder länger nach Beginn der intravenösen Therapie oder nach einer Gesamtdosis von mehr als 25 g ein.

Intravenöses Vancomycin sollte langsam infundiert werden. Während oder kurz nach einer schnellen Infusion von Vancomycin können anaphylaktische / anaphylaktoide Reaktionen einschließlich erschwertes 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.

Tinnitus, der möglicherweise einer Taubheit vorangeht, sollte als Indiz für einen Therapieabbruch angesehen werden.

Über Ototoxizität wurde hauptsächlich bei Patienten berichtet, die sehr 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.

Wenn eine bullöse (blasenbildende) Erkrankung vermutet wird, sollte die Verabreichung des Arz-

neimittels eingestellt und der Patient von einem Dermatologen untersucht werden.

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

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: Intestinale Antinfektiva, 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 Vorläufer-einheiten der Zellwand hemmt. Das Arzneimittel ist bakterizid für sich teilende Mikroorganismen. Sie beeinträchtigen darüber hinaus die Permeabilität der Bakterien-Zellmembran und die RNA-Synthese.

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 kaum in *Staphylococcus aureus*-Isolaten 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.

Systemorganklassen	
Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:	
Selten	Vorübergehende Neutropenie, Agranulozytose, Eosinophilie, Thrombozytopenie, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems:	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:	
Gelegentlich	Vorübergehende oder bleibende Verschlechterung des Hörvermögens
Selten	Schwindel, Tinnitus, Benommenheit
Herzerkrankungen:	
Sehr selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen:	
Häufig	Blutdruckabfall
Selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:	
Häufig	Dyspnoe, Stridor
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	
Selten	Übelkeit
Sehr selten	Pseudomembranöse Enterokolitis
Nicht bekannt	Erbrechen, Diarrhö

Empfindlichkeitsuntersuchung und Grenzwerte

Die Prävalenz der erreichten Resistenz gegenüber einzelnen Spezies kann geografisch und zeitlich variieren. 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>Clostridium 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 EigenschaftenResorption

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

Elimination

Eine orale Dosis wird fast ausschließlich über die Fäkalien ausgeschieden. Bei mehrfacher Dosierung von 250 mg alle 8 Stunden für 7 Dosen, betragen die Fäkal-Konzentrationen von Vancomycin bei freiwilligen Probanden in der Mehrzahl der Proben 100 mg/kg. Es wurden keine Blutkonzentrationen nachgewiesen und die Ausscheidung über den Urin hat 0,76 % nicht überschritten.

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 Teratogenitätsstudien, wo 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

Kapselhüllen:

▶ Gelatine

▶ Farbstoffe:

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O

Eisen(III)-oxid

Titandioxid

Eisen(II,III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al-PVC / PE / Aclar-Blisterpackungen mit 4 Kapseln, 12 Kapseln, 12 (3 x 4) Kapseln, 20 Kapseln, 28 Kapseln oder 30 Kapseln.

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

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Deutschland
Tel.: +49 9628 92 37 67-0
Fax: +49 9628 92 37 67-99
info@eberth.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

90867.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26.02.2015

10. STAND DER INFORMATION

September 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig