

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vancomycin Strides 125 mg Hartkapseln

Vancomycin Strides 250 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 125 mg Hartkapsel enthält 125 mg Vancomycin als Hydrochlorid entsprechend 125.000 IE Vancomycin.

Jede 250 mg Hartkapsel enthält 250 mg Vancomycin als Hydrochlorid entsprechend 250.000 IE Vancomycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

125 mg Hartkapsel: Grau-rosa $17,8 \pm 0,40$ mm Hartkapsel, enthält ein weißes bis cremefarbenes erstarrtes Flüssigkeitsgemisch als feste Masse.

250 mg Hartkapsel: Braune $21,4 \pm 0,40$ mm Hartkapsel, enthält ein weißes bis cremefarbenes erstarrtes Flüssigkeitsgemisch als feste Masse.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vancomycin Strides sind für Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung von Infektionen mit *Clostridium difficile* (CDI) angezeigt (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und 5.1).

Die offiziellen Leitlinien zur richtigen Anwendung antibakterieller Wirkstoffe sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche zwischen 12 und 18 Jahren

Die empfohlene Vancomycin-Dosis beträgt 125 mg alle 6 Stunden über 10 Tage bei einer ersten leichten CDI. Diese Dosis kann bei schwerem oder kompliziertem Krankheitsverlauf auf 500 mg alle 6 Stunden über 10 Tage erhöht werden. Die maximale Tagesdosis darf 2 g nicht überschreiten.

Bei Patienten mit wiederholtem Auftreten muss möglicherweise die Behandlung der aktuellen CDI mit Vancomycin 125 mg viermal täglich über 10 Tage in Erwägung gezogen werden, gefolgt von entweder einem Ausschleichen der Dosis (d. h., schrittweises Senken der Dosis bis auf 125 mg pro Tag) oder einem gepulsten Dosierungsschema (d. h. 125–500 mg/Tag alle 2–3 Tage über mindestens 3 Wochen).

Die Behandlungsdauer mit Vancomycin muss eventuell an den klinischen Verlauf des einzelnen Patienten angepasst werden. Nach Möglichkeit sollte das antibakterielle Mittel, das vermutlich die

CDI verursacht hat, abgesetzt werden. Für ausreichenden Flüssigkeits- und Elektrolytersatz sorgen.

Bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen muss nach oraler Gabe eine Überwachung der Serumkonzentrationen von Vancomycin durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Aufgrund sehr geringer systemischer Resorption ist eine Dosisanpassung unwahrscheinlich, sofern es nicht im Fall von entzündlicher Darmerkrankung oder *Clostridium difficile*-induzierter pseudomembranöser Kolitis zu einer erheblichen oralen Resorption kommt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Vancomycin Strides ist für die Behandlung von Kindern unter 12 Jahren oder für Jugendliche, die die Hartkapseln nicht schlucken können, nicht geeignet. Unter 12 Jahren ist eine altersgemäße Rezeptur anzuwenden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Hartkapseln dürfen nicht geöffnet werden und müssen mit viel Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nur zur oralen Anwendung.

Diese Zubereitung ist nur zur oralen Anwendung bestimmt und wird nicht systemisch resorbiert. Oral gegebene Vancomycin-Hartkapseln sind bei anderen Infektionsarten nicht wirksam.

Potenzial für systemische Resorption

Bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der Darmschleimhaut oder mit *Clostridium difficile*-induzierter pseudomembranöser Kolitis kann die Resorption erhöht sein. Bei diesen Patienten besteht ein Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere wenn gleichzeitig eine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegt. Je schwerer die eingeschränkte Nierenfunktion ist, umso größer ist das Risiko für Nebenwirkungen, die mit der parenteralen Gabe von Vancomycin assoziiert sind. Bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der Darmschleimhaut muss eine Überwachung der Serumkonzentrationen von Vancomycin durchgeführt werden.

Nephrotoxizität

Regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion sollte bei der Behandlung von Patienten durchgeführt werden, bei denen eine Nierenfunktionsstörung zugrundeliegt, oder die eine Begleittherapie mit einem Aminoglykosid oder einem anderen nephrotoxischen Arzneimittel erhalten.

Ototoxizität

Regelmäßige Untersuchungen der auditorischen Funktion können sich als hilfreich erweisen, um bei Patienten mit einer zugrundeliegenden Hörschädigung oder bei Patienten, die gleichzeitig einen ototoxischen Wirkstoff (z. B. ein Aminoglykosid) erhalten, das Risiko der Ototoxizität zu minimieren.

Arzneimittelwechselwirkungen mit Antimotilitätsmitteln und Protonenpumpenhemmer

Antimotilitätsmittel sollten vermieden und die Anwendung von Protonenpumpenhemmer überdacht werden.

Entwicklung antibiotikaresistenter Bakterien

Längere Anwendung von Vancomycin kann zu übermäßigem Wachstum von nicht empfindlichen Organismen führen. Sorgfältige Beobachtung des Patienten ist unbedingt erforderlich. Falls es während der Therapie zu Superinfektionen kommt, müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für oral verabreichtes Vancomycin wurde von keinen Wechselwirkungen berichtet. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und schwerer Kolitis kann es zu einer systemischen Resorption kommen, die zu einem Risiko für Wechselwirkungen führt, die normalerweise nur bei parenteraler Gabe zu beobachten sind. Beispielsweise kann die parenterale Gabe von Vancomycin mit Anästhetika zu Erythem und anaphylaktische Reaktionen führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Vancomycin während der Schwangerschaft liegen nur unzureichende Erfahrungswerte vor. Die Unbedenklichkeit der Einnahme von Vancomycin während der Schwangerschaft ist nicht gesichert. Reproduktionsstudien an Tieren mit Dosen, die der klinischen Dosis auf Basis der Körperoberfläche (mg/m^2) entsprechen, lassen auf keine direkten oder indirekten Wirkungen auf die embryonale Entwicklung, den Fötus oder die Schwangerschaft schließen.

Vancomycin darf schwangeren Frauen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung gegeben werden.

Stillzeit

Vancomycin wird in die Muttermilch sezerniert und darf daher nur dann während der Stillzeit gegeben werden, wenn alle anderen Antibiotika versagt haben. Es wird empfohlen, während der Vancomycinbehandlung das Stillen abzusetzen.

Fertilität

Es wurden keine definitiven Studien zur Fertilität durchgeführt.

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

In seltenen Fällen kann Vancomycin Vertigo und Schwindel verursachen. Dem Patienten wird geraten, nicht Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, wenn eines der oben genannten Symptome bemerkt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Resorption von Vancomycin aus dem Gastrointestinaltrakt ist zu vernachlässigen. Bei schweren Entzündungen der Darmschleimhaut, besonders in Kombination mit Niereninsuffizienz, kann es allerdings zu Nebenwirkungen kommen, die sonst bei parenteraler Verabreichung von Vancomycin auftreten. Daher wurden in die unten aufgeführten Nebenwirkungen und Häufigkeiten auch die mit parenteraler Gabe verbundenen Nebenwirkungen eingeschlossen.

Bei parenteraler Gabe von Vancomycin sind die häufigsten Nebenwirkungen Phlebitis, pseudoallergische Reaktionen und Rötung des Oberkörpers („Red neck syndrome“) in Verbindung mit zu schneller intravenöser Infusion von Vancomycin.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen sind nach folgenden Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank definiert:

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).

Systemorganklasse	
Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Reversible Neutropenie ¹ , Agranulozytose, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Panzytopenie.
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen ²
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Transienter oder permanenter Hörverlust ⁴
Selten	Vertigo, Schwindel, Tinnitus ³
Herzerkrankungen	
Sehr selten	Herzstillstand
Gefässerkrankungen	
Häufig	Niedriger Blutdruck
Selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Dyspnö, Stridor
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Selten	Übelkeit
Sehr selten	Pseudomembranöse Enterokolitis
Nicht bekannt	Erbrechen, Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Rötung des Oberkörpers („Red man syndrome“), Exanthem und Schleimhautentzündung, Pruritus, Urtikaria.
Sehr selten	Exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, lineare IgA-bullöse Dermatose ⁵ .
Nicht bekannt	Eosinophilie und systemische Symptome (DRESS-Syndrom), AGEP (akute generalisierte exanthematöse Pustulose).
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Niereninsuffizienz, primär manifestiert durch erhöhtes Kreatinin und Harnstoff im Serum
Selten	Interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen.
Nicht bekannt	Akute tubuläre Nekrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Phlebitis, Rötung des Oberkörpers und des Gesichts.
Selten	Schüttelfrost, Arzneimittelfieber, Schmerzen und Muskelkrämpfe der Brust- und Rückenmuskeln

Beschreibung ausgewählter Arzneimittelnebenwirkungen

1. Reversible Neutropenie setzt gewöhnlich eine Woche oder später nach Beginn der intravenösen Therapie ein bzw. nach einer Gesamtdosis von über 25 g.
2. Intravenöses Vancomycin muss langsam infundiert werden. Es können während oder kurz nach

- schneller Infusion anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen einschließlich Giemen auftreten. Die Reaktionen lassen im Allgemeinen zwischen 20 Minuten und 2 Stunden nach Abbruch der Verabreichung nach. Nach intramuskulärer Injektion kann es zu Nekrosen kommen.
3. Tinnitus, möglicherweise einer einsetzenden Taubheit vorhergehend, muss als Indikation zum Abbruch der Behandlung betrachtet werden.
 4. Ototoxizität wurde in erster Linie bei Patienten berichtet, die hohe Dosen erhalten haben, oder bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit einem anderen ototoxischen Arzneimittel wie Aminoglykosid, oder bei Patienten mit schon bestehender verminderter Nieren- oder Hörfunktion.
 5. Bei Verdacht auf eine bullöse Störung muss das Arzneimittel abgesetzt und eine dermatologische Beurteilung durch einen Facharzt durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil stimmt im Allgemeinen unter Kindern und erwachsenen Patienten überein. Bei Kindern wurde eine Nephrotoxizität beschrieben, normalerweise im Zusammenhang mit anderen nephrotoxischen Wirkstoffen wie Aminoglykoside.

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

Behandlung der Überdosierung

Es wird eine unterstützende Behandlung unter Aufrechterhaltung der glomerulären Filtration empfohlen. Vancomycin kann durch Dialyse nur schlecht abgebaut werden. Hämofiltration und Hämo-perfusion mit Amberlite-Harz XAD-4 zeigte sich von eingeschränktem Nutzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Antidiarrhoika und Intestinale Antiphlogistika/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. Darüber hinaus beeinträchtigt es die Durchlässigkeit der bakteriellen Zellmembran und die RNA-Synthese. Das Arzneimittel ist bakterizid für sich teilende Mikroorganismen.

Resistenzmechanismus

Eine erworbene Resistenz gegen Glykopeptide tritt insbesondere bei Enterococci 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 zunehmend Fälle von Resistenzen beobachtet, vor allem bei Enterococci; multiresistente Stämme von *Enterococcus faecium* sind besonders alarmierend.

Van-Gene wurden in *Staphylococcus aureus* kaum gefunden, wo Veränderungen der Zellwandstruktur zu „mittelmäßiger“ Empfindlichkeit führen, welche sehr häufig heterogen ist. Es wurde auch von methicillin-resistenten *Staphylococcus*-Stämmen (MRSA) mit verringerter Empfindlichkeit auf Vancomycin berichtet. Die verringerte Empfindlichkeit oder Resistenz auf Vancomycin bei *Staphylococcus* ist noch nicht ganz geklärt. Mehrere genetische Elemente und mehrfache Mutationen sind erforderlich.

Es besteht keine Kreuzresistenz zwischen Vancomycin und anderen Antibiotikaklassen. Es kommt allerdings zur Kreuzresistenz mit anderen Glykopeptid-Antibiotika (z. B. Teicoplanin). Eine sekundäre Resistenzentwicklung während der Therapie ist selten.

Grenzwerte

Die Prävalenz von erworbenen Resistenzen gegenüber einzelnen Spezies kann geographisch und zeitlich variieren; örtliche Informationen über Resistenzen sind daher wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Wenn der Nutzen des Wirkstoffs zumindest bei einigen Infektionen aufgrund der lokalen Prävalenz von Resistenzen fraglich ist, ist im Bedarfsfall Expertenrat einzuholen. Diese Informationen sind nur ungefähre Richtlinien zur Wahrscheinlichkeit, ob Mikroorganismen empfindlich auf Vancomycin reagieren.

Die von der European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) festgelegten Grenzwerte für minimale Hemmkonzentration sind wie folgt:

<i>Clostridium difficile</i> ¹	Empfindlich	Resistent
	≤2 mg/l	>2 mg/l

¹ Die Grenzwerte basieren auf epidemiologischen Grenzwerten (ECOFF), die Wildtyp-Isolate von denen mit verminderter Empfindlichkeit unterscheiden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei oraler Gabe wird Vancomycin gewöhnlich nicht ins Blut resorbiert. Bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der Darmschleimhaut oder mit *Clostridium difficile*-induzierter pseudomembranöser Kolitis kann allerdings die Resorption erhöht sein. Dies kann bei Patienten mit gleichzeitig vorliegender Niereninsuffizienz zu einer Akkumulation von Vancomycin führen.

Elimination

Eine orale Dosis wird fast ausschließlich über die Fäzes ausgeschieden. Bei Freiwilligen überschritten bei Mehrfachdosierung von 250 mg alle 8 Stunden über 7 Dosen die Vancomycinkonzentrationen im Stuhl in den meisten Proben 100 mg/kg. Es wurden keine Konzentrationen im Blut nachgewiesen und die Wiederfindungsrate im Urin lag unter 0,76 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe, lassen die nicht-klinischen 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, in denen Ratten und Kaninchen auf der Basis ihrer Körperoberfläche (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

Hartkapselinhalt:

Macrogol

Hartkapselober- und -Unterteil

Gelatine

Farbstoffe:

gelbes Eisenoxid (E 172)

rotes Eisenoxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

schwarzes Eisenoxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

AL-PVC/PE/Aclar Blisterpackungen zu 4, 12, 20, 28 oder 30 Hartkapseln. Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Strides Arcolab International Limited
Unit 4, Metro Centre, Tolpits Lane, Watford,
Hertfordshire, WD18 9SS,
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr. – 125 mg:

Z.Nr. – 250 mg:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

08/2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.