

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vancomycine Sandoz 500 mg, poeder voor oplossing voor infusie.
Vancomycine Sandoz 1000 mg, poeder voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 500 mg vancomycine (hydrochloride), overeenkomend met 500.000 IE vancomycine.

Elke flacon bevat 1000 mg vancomycine (hydrochloride), overeenkomend met 1.000.000 IE vancomycine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.
Wit of gebroken wit poeder.

Na reconstitutie wordt een oplossing verkregen met een pH van ongeveer 3.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Intraveneus toegepast is vancomycine-oplossing geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, potentieel levensbedreigende infecties veroorzaakt door gevoelige, Gram-positieve micro-organismen die niet kunnen worden behandeld met of niet reageren op andere effectieve, minder toxische antimicrobiële geneesmiddelen, zoals penicillines en cefalosporines.

Vancomycine is geïndiceerd bij volwassenen en kinderen vanaf de geboorte.

Om de kans op het ontstaan van resistentie zo klein mogelijk te houden, dient vancomycine te worden gereserveerd voor gevallen met een specifieke indicatie.

Vancomycine is binnen alle leeftijdsgroepen geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1):

- gecompliceerde huid- en wekdeleninfecties (cSSTI)
- bot- en gewrichtsinfecties
- buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (community acquired pneumonia, CAP)

- in het ziekenhuis opgelopen pneumonie (hospital acquired pneumonia, HAP), inclusief ventilator-geassocieerde pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)
- infectieuze endocarditis

Endocarditis veroorzaakt door enterokokken, *Streptococcus viridans* of *S. bovis*, dient te worden behandeld met een combinatie van vancomycine en een aminoglycoside.

Vancomycine is bij alle leeftijdsgroepen ook geïndiceerd voor de perioperatieve antibacteriële profylaxe bij patiënten die een hoog risico lopen op ontwikkeling van bacteriële endocarditis wanneer ze een grote chirurgische ingreep ondergaan.

De officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Waar aangewezen, moet vancomycine worden toegediend in combinatie met andere antibacteriële middelen.

De startdosering moet gebaseerd zijn op het totale lichaamsgewicht. Daaropvolgende dosisaanpassingen moeten gebaseerd zijn op de serumconcentraties om de beoogde therapeutische concentraties te verkrijgen. Bij vervolgdoseringen en toedieningsintervallen moet rekening worden gehouden met de nierfunctie.

De volgende doseringen worden aanbevolen:

Patiënten van 12 jaar en ouder

De aanbevolen dosering is 15 tot 20 mg/kg lichaamsgewicht elke 8 tot 12 uur (niet meer dan 2 gram per dosis).

Bij ernstig zieke patiënten kan een oplaaddosis van 25-30 mg/kg lichaamsgewicht worden gebruikt om het snel bereiken van de beoogde dalserumconcentratie vancomycine te vergemakkelijken.

Zuigelingen en kinderen met een leeftijd van een maand tot 12 jaar

De aanbevolen dosering is 10 tot 15 mg/kg lichaamsgewicht elke 6 uur.

Voldragen neonaten (vanaf de geboorte tot de leeftijd van 27 dagen postnataal) en premature neonaten (vanaf de geboorte tot de uitgerekende bevallingsdatum plus 27 dagen)

Voor het vaststellen van de dosering voor neonaten dient advies te worden ingewonnen bij een arts die ervaren is in het behandelbeleid ten aanzien van neonaten. Een van de mogelijke manieren voor het doseren van vancomycine bij neonaten is aangegeven in de volgende tabel: (zie rubriek 4.4)

PMA (weken)	Dosis (mg/kg)	Toedieningsinterval (uren)
--------------------	--------------------------	---------------------------------------

<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

PMA: postmenstruele leeftijd [(tijd verstreken tussen de eerste dag van de laatste menstruatieperiode en de geboorte (zwangerschapsduur) plus de tijd verstreken na de geboorte (postnatale leeftijd)].

Duur van de behandeling

De aanbevolen behandelduur is in onderstaande tabel weergegeven. In elk geval dient de duur van de behandeling te worden aangepast aan het type en de ernst van de infectie en de individuele klinische respons.

Indicatie	Behandelduur
Gecompliceerde huid- en wekedeleninfecties	
- Niet necrotiserend	7 tot 14 dagen
- Necrotiserend	4 tot 6 weken*
Bot- en gewrichtsinfecties	4 tot 6 weken**
Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (CAP)	7 tot 14 dagen
In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, inclusief ventilator-geassocieerde pneumonie (resp. HAP en VAP)	7 tot 14 dagen
Infectieuze endocarditis	4 tot 6 weken***

*Doorgaan tot er geen verder debridement meer nodig is, de patiënt klinisch is verbeterd en de patiënt gedurende 48 tot 72 uur koortsvrij is

** Bij gewrichtsprothese-infecties moeten langere cycli orale suppressiebehandelingen met geschikte antibiotica worden overwogen.

***De duur en noodzaak van combinatietherapie is gebaseerd op kleptype en organisme

Speciale populaties

Ouderen

Er zijn mogelijk lagere onderhoudsdoses nodig vanwege de leeftijdsgerelateerde vermindering van de nierfunctie.

Verminderde nierfunctie

Bij volwassenen en pediatrie patiënten met een verminderde nierfunctie dient aandacht te worden geschonken aan een eerste startdosis gevolgd door de dalserumspiegels vancomycine in plaats van een schematisch dosisregime, in het bijzonder bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie of bij

patiënten die een niervervangende therapie ondergaan; dit komt door de vele verschillende factoren die van invloed kunnen zijn op de vancomycineconcentraties bij deze patiënten.

Bij patiënten met mild tot matig nierfalen moet de startdosis niet worden verlaagd. Bij patiënten met ernstig nierfalen verdient het de voorkeur het toedieningsinterval te verlengen in plaats van lagere dagelijkse doses toe te dienen.

Er moet voldoende aandacht worden besteed aan de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de klaring van vancomycine kunnen verminderen en/of de ongewenste bijwerkingen hiervan kunnen versterken (zie rubriek 4.4).

Vancomycine is slecht dialyseerbaar via intermitterende hemodialyse. Het gebruik van hoge-fluxmembranen en continue niervervangende therapie verhoogt echter de klaring van vancomycine en vereist doorgaans een vervangende dosering (gewoonlijk na de hemodialysesessie in geval van intermitterende hemodialyse).

Volwassenen

Dosisaanpassingen bij volwassen patiënten kunnen gebaseerd op de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR), met behulp van de volgende formule:

Mannen: $[\text{Gewicht (kg)} \times 140 - \text{leeftijd (jaar)}] / 72 \times \text{serumcreatinine (mg/dl)}$

Vrouwen: 0,85 x de waarde berekend met bovenstaande formule

De gebruikelijke startdosering voor volwassen patiënten is 15 tot 20 mg/kg die elke 24 uur kan worden toegediend bij patiënten met een creatinineklaring tussen 20 en 49 ml/min. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring lager dan 20 ml/min) of patiënten die niervervangende therapie ondergaan, zijn de juiste timing en de hoeveelheid van volgende doses sterk afhankelijk van de modaliteit van de niervervangende therapie en moeten ze gebaseerd zijn op de dalserumconcentraties vancomycine en op de restnierfunctie (zie rubriek 4.4). Afhankelijk van de klinische situatie, moet worden overwogen om, in afwachting van de resultaten van de vancomycineconcentraties, de volgende dosis voorlopig niet te geven.

Bij de kritiek zieke patiënt met nierinsufficiëntie moet de eerste oplaaddosis (25 tot 30 mg/kg) niet worden verlaagd.

Pediatrische patiënten

Dosisaanpassingen bij pediatrische patiënten van 1 jaar en ouder kunnen gebaseerd worden op de glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR), geschat met behulp van de herziene Schwartz-formule:

$$\text{eGFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (\text{lengte in cm} \times 0,413) / \text{serumcreatinine (mg/dl)}$$

$$\text{eGFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (\text{lengte in cm} \times 36,2 / \text{serumcreatinine (\mu mol/l)})$$

Voor neonaten en zuigelingen jonger dan 1 jaar dient advies te worden ingewonnen bij een deskundige omdat de herziene Schwartz-formule op hen niet van toepassing is.

Oriënterende dosisaanbevelingen voor pediatrische patiënten worden in onderstaande tabel weergegeven. Deze volgen dezelfde principes als bij volwassen patiënten.

GFR (ml/min/1,73 m²)	I.v. dosis	Frequentie
50-30	15 mg/kg	12-uurs
29-10	15 mg/kg	24-uurs
<10	10-15 mg/kg	Opnieuw doseren op basis van spiegels*
Intermitterende hemodialyse		
Peritoneale dialyse		
Continue niervervangende therapie	15 mg/kg	Opnieuw doseren op basis van spiegels*

* De juiste timing en hoeveelheid van volgende doses hangen grotendeels af van de modaliteit van de niervervangende therapie en moeten worden gebaseerd op de serumconcentraties vancomycine die voorafgaand aan toediening verkregen zijn en op de restnierfunctie. Afhankelijk van de klinische situatie, moet worden overwogen om, in afwachting van de resultaten van de vancomycineconcentraties, de volgende dosis voorlopig niet te geven.

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met leverinsufficiëntie.

Zwangerschap

Bij zwangere vrouwen kunnen aanzienlijk verhoogde doses nodig zijn om de therapeutische serumconcentraties te verkrijgen (zie rubriek 4.6).

Obese patiënten

Bij obese patiënten moet de startdosis individueel worden aangepast in overeenstemming met het totale lichaamsgewicht, net als bij niet-obese patiënten.

Controle van de serumconcentraties vancomycine

De frequentie van de therapeutische geneesmiddelcontrole (therapeutic drug monitoring, TDM) moet worden geïndividualiseerd op basis van de klinische situatie en de respons op de behandeling, variërend van dagelijkse bemonstering die vereist kan zijn bij sommige hemodynamisch instabiele patiënten, tot ten minste eenmaal per week bij stabiele patiënten die een respons op de behandeling vertonen. Bij patiënten met een normale nierfunctie moet de serumconcentratie vancomycine worden gecontroleerd op de tweede dag van de behandeling onmiddellijk vóór de volgende dosis.

Bij patiënten die intermitterende hemodialyse ondergaan, worden de vancomycineconcentraties gewoonlijk verkregen vóór het begin van de hemodialysesessie.

Na orale toediening moeten de serumconcentraties vancomycine bij patiënten met inflammatoire darmaandoeningen worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Therapeutische dalspiegels (minimumwaarden) vancomycine in het bloed moeten normaliter tussen 10-20 mg/l liggen, afhankelijk van de plaats van de infectie en de gevoeligheid van het pathogeen. Dalwaarden van 15-20 mg/l worden gewoonlijk door klinische laboratoria aanbevolen om als gevoelig geclassificeerde pathogenen met een MIC ≥ 1 mg/l beter af te dekken (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Modelgebaseerde methoden kunnen nuttig zijn bij het voorspellen van de individuele dosisvereisten om een adequate AUC te bereiken. De modelgebaseerde benadering kan zowel bij de berekening van de gepersonaliseerde startdosis als voor dosisaanpassingen op basis van TDM-resultaten worden gebruikt (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Intraveneuze toediening

Intraveneuze vancomycine wordt gewoonlijk toegediend als een intermitterende infusie en de aanbevelingen voor de dosering die in deze rubriek voor de intraveneuze route worden gegeven komen overeen met dit type toediening.

Vancomycine mag uitsluitend worden toegediend als trage intraveneuze infusie met een duur van ten minste een uur of met een maximumsnelheid van 10 mg/min (welke van beide langer is) die voldoende is verdund (ten minste 100 ml per 500 mg of ten minste 200 ml per 1000 mg) (zie rubriek 4.4).

Patiënten bij wie de vloeistofinname moet worden beperkt, kunnen ook een oplossing krijgen van 500 mg/50 ml of 1000 mg/100 ml, ofschoon het risico van infusie gerelateerde bijwerkingen kan toenemen bij deze hogere concentraties.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Er kan een continue vancomycine-infusie worden overwogen, bijvoorbeeld bij patiënten met een onstabiele vancomycineklaring.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.4).

Vancomycine mag niet intramusculair worden toegediend vanwege het risico van necrose op de toedieningsplaats.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Er zijn ernstige en af en toe fatale overgevoeligheidsreacties mogelijk (zie rubrieken 4.3 en 4.8). In geval van overgevoeligheidsreacties moet de behandeling met vancomycine onmiddellijk worden gestopt en moeten er adequate noodmaatregelen worden genomen.

Bij patiënten die vancomycine gedurende een langere periode of gelijktijdig met andere medicaties ontvangen die neutropenie of agranulocytose kunnen veroorzaken, moet de leukocyten telling met regelmatige tussenpozen worden gecontroleerd. Alle patiënten die vancomycine ontvangen, dienen periodiek hematologische onderzoeken, urineanalyses en lever- en nierfunctietests te ondergaan.

Vancomycine dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met allergische reacties op teicoplanine aangezien kruisovergevoeligheid, waaronder een fatale anafylactische shock, kan optreden.

Spectrum van antibacteriële activiteit

Vancomycine heeft een spectrum van antibacteriële activiteit dat beperkt is tot grampositieve organismen. Het is niet geschikt voor gebruik als enig middel voor de behandeling van bepaalde typen infecties, tenzij van het pathogeen al gedocumenteerd en bekend is dat het gevoelig is, of er een sterk vermoeden bestaat, dat de meest waarschijnlijke pathogeen (-genen) geschikt is (zijn) voor behandeling met vancomycine.

Bij rationeel gebruik van vancomycine dient rekening te worden gehouden met het bacteriële activiteitsspectrum, het veiligheidsprofiel en de geschiktheid van standaard antibacteriële therapie om de individuele patiënt te behandelen.

Ototoxiciteit

Ototoxiciteit die voorbijgaand of permanent kan zijn (zie rubriek 4.8) is gemeld voor patiënten met voorgaande doofheid die excessieve intraveneuze doses ontvingen, of die gelijktijdig een behandeling met een andere werkzame ototoxische stof krijgen zoals een aminoglycoside.

Vancomycine moet ook worden vermeden bij patiënten met eerder gehoorverlies. Doofheid kan worden voorafgegaan door tinnitus. Ervaring met andere antibiotica duidt erop dat doofheid progressief kan zijn, ondanks stopzetting van de behandeling. Om het risico van ototoxiciteit te verkleinen, moeten de bloedspiegels periodiek worden bepaald en wordt het periodiek testen van de gehoorfunctie aanbevolen.

Ouderen zijn in het bijzonder gevoelig voor gehoorschade. Tijdens en na de behandeling dienen de vestibulaire functie en de gehoorfunctie te worden gecontroleerd bij ouderen. Gelijktijdig of opeenvolgend gebruik van andere ototoxische stoffen dient te worden vermeden.

Infusiegerelateerde reacties

Een snelle bolustoediening (d.w.z. binnen enkele minuten) kan geassocieerd worden met een versterkte hypotensie (inclusief shock en, zelden, hartstilstand), histamine-achtige responsen en maculopapulaire of erythemateuze uitslag (“rode-mansyndroom” of “rode-neksyndroom”). Vancomycine moet langzaam worden geïnfuseerd in een verdunde oplossing (2,5 tot 5,0 mg/ml) met een snelheid die niet hoger is dan 10 mg/min en gedurende een periode die niet korter is dan 60 minuten, om aan snelle infusie gerelateerde reacties te vermijden. Stopzetting van de infusie leidt gewoonlijk tot snelle beëindiging van deze reacties.

De frequentie van infusiegerelateerde reacties (hypotensie, roodheid, erytheem, urticaria en pruritus) neemt toe bij gelijktijdige toediening van anesthetica (zie rubriek 4.5). Dit kan worden verminderd door vancomycine toe te dienen via een infusie die ten minste 60 minuten duurt voordat de anesthesie wordt ingeleid.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's)

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met de behandeling met vancomycine (zie rubriek 4.8). De meeste van deze reacties traden op binnen enkele dagen en tot acht weken na aanvang van de behandeling met vancomycine.

Op het moment van voorschrijven moeten patiënten worden ingelicht over de verschijnselen en symptomen en moeten ze nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er verschijnselen en symptomen zijn die wijzen op deze reacties, moet vancomycine onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen. Indien de patiënt een SCAR heeft ontwikkeld met het gebruik van vancomycine, mag de behandeling met vancomycine op geen enkel moment opnieuw worden gestart.

Volgende waarschuwing dient

Nefrotoxiciteit

Vancomycine moet met zorg worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie, waaronder anurie, omdat de mogelijkheid om toxische effecten te ontwikkelen veel groter is in aanwezigheid van aanhoudende hoge bloedconcentraties. Het risico van toxiciteit is verhoogd bij hoge bloedconcentraties of aanhoudende therapie.

Regelmatige controle van de bloedspiegels van vancomycine is geïndiceerd bij een therapie met hoge doses en bij gebruik gedurende een langdurige periode, in het bijzonder bij patiënten met nierdisfunctie of een verminderd gehoorvermogen en tevens bij gelijktijdige toediening van nefrotoxische respectievelijk ototoxische stoffen (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Oogaandoeningen

Vancomycine is niet toegestaan voor intracameraal of intravitreaal gebruik, inclusief profylaxe van endoftalmitis. Hemorragische occlusieve retinale vasculitis (HORV), inclusief permanent verlies van

het gezichtsvermogen, is in individuele gevallen waargenomen na intracameraal of intravitreaal gebruik van vancomycine tijdens of na cataractchirurgie.

Reacties die verband houden met de toedieningsplaats

Bij veel patiënten die intraveneus vancomycine ontvangen, kunnen pijn en tromboflebitis optreden en deze zijn soms ernstig van aard. De frequentie en ernst van tromboflebitis kan worden geminimaliseerd door het geneesmiddel langzaam als een verdunde oplossing toe te dienen (zie rubriek 4.2) en door regelmatig van infusieplaats te wisselen.

De werkzaamheid en veiligheid van vancomycine zijn niet vastgesteld voor de intrathecale, intralumbale en intraventriculaire toedieningswegen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere potentieel nefrotoxische of ototoxische geneesmiddelen

Gelijktijdige of sequentiële toediening van vancomycine met andere potentieel neurotoxische en/of nefrotoxische middelen, vooral gentamicine, amfotericine B, streptomycine, neomycine, kanamycine, amikacine, tobramycine, viomycine, bacitracine, polymyxine B, colistine, cisplatine, en piperaciline/tazobactam kan de nefrotoxiciteit en/of ototoxiciteit van vancomycine versterken en vereist daarom zorgvuldige controle van de patiënt (zie rubriek 4.4).

Vanwege synergistische activiteit (bijvoorbeeld met gentamicine) mag in deze gevallen de dosis vancomycine niet hoger zijn dan 500 mg om de 8 uur.

Anaesthetica

Gelijktijdige toediening van vancomycine en anesthetica is in verband gebracht met erytheem, histamine-achtige opvliegers en anafylactoïde reacties. Dit kan worden tegengegaan door vancomycine toe te dienen in een 60 minuten durende infusie, vóór inleiding van de anesthesie.

Spijerrelaxantia

Als vancomycine tijdens of direct na een operatie wordt toegediend, kan het effect (neuromusculaire blokkade) van tegelijkertijd gebruikte spijjerrelaxantia (zoals succinylcholine) worden versterkt en verlengd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over de veiligheid van vancomycine bij zwangere vrouwen.

Reproductietoxicologisch onderzoek bij dieren wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap of de ontwikkeling van het embryo/de foetus (zie rubriek 5.3).

Vancomycine Sandoz dringt echter door in de placenta, en een potentieel risico op embryonale en neonatale ototoxiciteit en nefrotoxiciteit kan niet worden uitgesloten. Vancomycine Sandoz mag daarom tijdens de zwangerschap alleen worden gegeven als er een duidelijke noodzaak bestaat en na een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen.

Borstvoeding

Vancomycine Sandoz wordt uitgescheiden in de moedermelk en mag daarom tijdens de borstvoedingsperiode alleen worden gebruikt als andere antibiotica niet hebben geholpen. Vancomycine Sandoz moet met voorzichtigheid worden toegediend aan moeders die borstvoeding geven vanwege de kans op bijwerkingen bij de zuigeling (verstoring van de darmflora met diarree, kolonisatie door gistachtige schimmels en mogelijk sensibilisatie). Gezien het belang van dit geneesmiddel voor de moeder die borstvoeding geeft, dient overwogen te worden de borstvoeding te staken.

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen definitieve vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd, zie rubriek 5.3.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vancomycine Sandoz heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn flebitis, pseudo-allergische reacties en roodheid van het bovenlichaam ("rode-neksyndroom") in verband met te snelle intraveneuze infusie van vancomycine.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met de behandeling met vancomycine (zie rubriek 4.4).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd naar volgorde van afnemende ernst.

De hieronder genoemde bijwerkingen zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende frequenties en systeem/orgaanklassen volgens de gegevensbank van MedDRA:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$): reversibele neutropenie, agranulocytose, eosinofilie, trombocytopenie, pancytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$): overgevoeligheidsreacties, anafylactische reacties.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$): tijdelijk of blijvend gehoorverlies.
Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$): vertigo, tinnitus, duizeligheid.

Hartaandoeningen

Zeer zelden ($< 1/10.000$): hartstilstand.

Bloedvataandoeningen

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$): bloeddrukval.
Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$): vasculitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$): dyspneu, stridor.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$): misselijkheid.
Zeer zelden ($< 1/10.000$): pseudomembraneuze enterocolitis.
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): braken, diarree.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$): roodheid van het bovenlichaam ("rode-mansyndroom"), exantheem en slijmvliesontsteking, pruritus, urticaria.
Zeer zelden ($< 1/10.000$): exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnsonsyndroom, lineaire IgA bulleuze dermatitis, Toxische epidermale necrolyse (TEN)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), AGEP (acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose).

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$): nierinsufficiëntie die zich voornamelijk manifesteert door stijging van het serumcreatinine en het serumureum.
Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$): interstitiële nefritis, acuut nierfalen.
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): Acute tubulaire necrose.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$): flebitis, roodheid van bovenlichaam en gezicht.
Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$): geneesmiddelenkoorts, rillingen, pijn en spierspasme van de borst- en rugspieren.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reversibele neutropenie begint gewoonlijk een week of langer na het begin van een intraveneuze behandeling of na een totale dosis van meer dan 25 gram.

Tijdens of kort na een snelle infusie kunnen zich anafylactische/anafylactoïde reacties voordoen, waaronder een piepende ademhaling. De reacties nemen af wanneer de toediening wordt gestopt, over het algemeen na 20 minuten tot 2 uur. Vancomycine moet langzaam worden geïnfuseerd (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Na intramusculaire injectie kan necrose optreden.

Tinnitus, mogelijk voorafgaand aan het begin van doofheid, dient te worden beschouwd als een indicatie om de behandeling stop te zetten.

Ototoxiciteit werd primair gemeld bij patiënten die hoge doses kregen, of bij degenen die een gelijktijdige behandeling kregen met andere ototoxische geneesmiddelen, zoals aminoglycoside, of bij degenen die al een bestaande vermindering in nierfunctie of gehoor hadden.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel is over het algemeen consistent onder kinderen en volwassen patiënten. Bij kinderen is nefrotoxiciteit beschreven, gewoonlijk in samenhang met andere nefrotoxische middelen zoals aminoglycosiden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen van toxiciteit door overdosering gemeld.

Pediatrische populatie

Toediening van 500 mg i.v. aan een tweejarig kind leidde tot letale intoxicatie.

Toediening van in totaal 56 gram in 10 dagen aan een volwassene leidde tot nierinsufficiëntie. Onder bepaalde risicovolle omstandigheden (bijvoorbeeld in geval van ernstige nierinsufficiëntie) kunnen hoge serumspiegels en oto- en nefrotoxische effecten voorkomen.

Maatregelen in geval van overdosering

- Er is geen specifiek antidotum bekend.
- Symptomatische behandeling en het handhaven van de nierfunctie is vereist.
- Vancomycine wordt door hemodialyse of peritoneale dialyse slecht uit het bloed verwijderd. Voor het verlagen van de serumconcentraties van vancomycine zijn hemofiltratie en hemoperfusie met polysulfonharsen gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: glycopeptide-antibiotica, ATC-code: J01XA01.

Werkingsmechanisme

Vancomycine is een tricyclisch glycopeptide-antibioticum dat de synthese van de celwand bij gevoelige bacteriën remt door met hoge affiniteit te binden aan de D-alanyl-D-alanine-terminus van celwandprecursoren. Het geneesmiddel werkt als een langzaam bacteriedodend middel voor delende micro-organismen. Bovendien tast het de permeabiliteit van het bacteriële celmembraan en de RNA-synthese aan.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Vancomycine vertoont een concentratie-onafhankelijke werking, met het oppervlak onder de concentratiecurve (area under the concentration curve, AUC) gedeeld door de minimale remmende concentratie (MIC) van het doelorganisme als de primaire voorspellende parameter voor de werkzaamheid. Op basis van in vitro-, dier- en beperkte menselijke gegevens is er een AUC/MIC-verhouding van 400 vastgesteld als een PK/PD-doel om klinische werkzaamheid met vancomycine te bereiken. Om dit doel te bereiken wanneer MIC's $\geq 1,0$ mg/l bedragen, zijn een dosering in het bovenbereik en hoge dalserumconcentraties (15-20 mg/l) vereist (zie rubriek 4.2).

Resistentiemechanismen

Verkregen resistentie tegen glycopeptiden komt het meeste voor bij enterokokken en is gebaseerd op de verwerving van verschillende van-gencomplexen die de D-alanyl-D-alanine-target wijzigen in D-alanyl-D-lactaat of D-alanyl-D-serine, die slecht aan vancomycine binden. In sommige landen wordt een toenemend aantal gevallen van resistentie waargenomen, vooral bij enterokokken; multiresistente stammen van *Enterococcus faecium* zijn in het bijzonder alarmerend.

Van-genen zijn zelden aangetroffen in *Staphylococcus aureus*, waar veranderingen in de celwandstructuur leiden tot "tussenliggende" gevoeligheid die meestal heterogeen is. Ook werden er meticillineresistente *staphylococcus*-stammen (MRSA) met verminderde gevoeligheid voor vancomycine gemeld. De verminderde gevoeligheid voor of resistentie tegen vancomycine in *Staphylococcus* wordt niet goed begrepen. Hiervoor zijn verscheidene genetische elementen en een veelheid aan mutaties vereist.

Er is geen kruisresistentie tussen vancomycine en andere klassen antibiotica. Kruisresistentie met andere glycopeptide-antibiotica, zoals teicoplanine, komt voor. Een secundaire ontwikkeling van resistentie tijdens de therapie doet zich zelden voor.

Synergisme

De combinatie van vancomycine met een aminoglycoside-antibioticum heeft een synergetisch effect tegen veel stammen van *Staphylococcus aureus*, de non-enterokokkengroep D- streptokokken, enterokokken en streptokokken van de Viridans-groep. De combinatie van vancomycine met een cefalosporine heeft een synergetisch effect tegen sommige oxacillineresistente *Staphylococcus epidermidis*-stammen, en de combinatie van vancomycine met rifampicine heeft een synergetisch effect tegen *Staphylococcus epidermidis* en een gedeeltelijk synergetisch effect tegen sommige *Staphylococcus aureus*-stammen. Omdat vancomycine in combinatie met een cefalosporine ook een antagonistisch effect tegen bepaalde *Staphylococcus epidermidis*-stammen en in combinatie met rifampicine tegen sommige *Staphylococcus aureus*-stammen kan hebben, is een test vooraf op synergisme nuttig.

Er moeten monsters voor bacteriekweken worden verkregen om de causatieve organismen te isoleren en te identificeren en om hun gevoeligheid voor vancomycine te bepalen.

Breekpunten van gevoeligheidstesten

Vancomycine is werkzaam tegen grampositieve bacteriën, zoals stafylokokken, streptokokken, enterokokken, pneumokokken en clostridia. Gramnegatieve bacteriën zijn resistent.

De prevalentie van verworven resistentie kan voor geselecteerde soorten geografisch en in de tijd variëren; plaatselijke informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Voor zover noodzakelijk moet er deskundigenadvies worden ingewonnen wanneer de lokale prevalentie van de resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel bij ten minste sommige typen infecties twijfelachtig is. Deze informatie vormt slechts een globale leidraad voor de kans of micro-organismen gevoelig zijn voor vancomycine.

De minimale remmende concentratiebreekpunten (MIC-breekpunten) vastgesteld door het Europees Comité voor testen op antimicrobiële gevoeligheid (EUCAST) zijn als volgt:

	<u>Gevoelig</u>	<u>Resistent</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	<u>< 2 mg/l</u>	<u>> 2 mg/l</u>
Coagulasenegatieve staphylococci ¹	<u>≤ 4 mg/l</u>	<u>> 4 mg/l</u>
<i>Enterococcus spp.</i>	<u>≤ 4 mg/l</u>	<u>> 4 mg/l</u>
Streptococcus groepen A, B, C en G	<u>≤ 2 mg/l</u>	<u>> 2 mg/l</u>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<u>≤ 2 mg/l</u>	<u>> 2 mg/l</u>
Grampositieve anaeroben	<u>≤ 2 mg/l</u>	<u>> 2 mg/l</u>

¹S. aureus met vancomycine-MIC-waarden van 2 mg/l liggen op de grens van de wild-type- distributie en er kan sprake zijn van een verslechterde klinische respons.

<u>Over het algemeen gevoelige soorten</u>
Grampositief <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Meticillineresistente <i>Staphylococcus aureus</i> Coagulasenegatieve Staphylococci <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
Anaerobe soorten <i>Clostridium</i> spp. behalve <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Soorten waarvoor verworven weerstand mogelijk een probleem is</u>
<i>Enterococcus faecium</i>
<u>Inherent resistent</u>
Alle gramnegatieve bacteriën
Grampositieve anaerobe soorten <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , <i>Heterofermentatieve Lactobacillus</i> , <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp.
Anaerobe soorten <i>Clostridium innocuum</i>
Het optreden van resistentie tegen vancomycine verschilt per ziekenhuis en daarom dient er contact te worden opgenomen met een lokaal microbiologisch laboratorium voor relevante lokale informatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Vancomycine wordt intraveneus toegediend voor de behandeling van systemische infecties.

In het geval van patiënten met een normale nierfunctie produceert een intraveneuze infusie van verscheidene doses van 1 gram vancomycine (15 mg/kg) gedurende 60 minuten gemiddelde plasmaconcentraties van ongeveer 50-60 mg/l, 20-25 mg/l en 5-10 mg/l, respectievelijk onmiddellijk, 2 uur en 11 uur na voltooiing van de infusie. De bereikte plasmaspiegels na meervoudige doses zijn vergelijkbaar met de spiegels die na een enkelvoudige dosis worden bereikt.

Distributie

Het distributievolume bedraagt ongeveer 60 l/1,73 m² lichaamsoppervlak. Bij serumconcentraties van vancomycine van 10 mg/l tot 100 mg/l is de binding van het geneesmiddel aan plasma-eiwitten ongeveer 30-55%, gemeten door ultrafiltratie.

Vancomycine diffundeert gemakkelijk door de placenta en wordt gedistribueerd in het navelstrengbloed. In niet-geïnflammeerde meninges passeert vancomycine de bloed- hersenbarrière slechts in geringe mate.

Biotransformatie

Het geneesmiddel wordt erg weinig gemetaboliseerd. Na parenterale toediening wordt het door glomerulaire filtratie via de nieren bijna volledig uitgescheiden als microbiologisch actieve stof (ongeveer 75-90% binnen 24 uur).

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van vancomycine is 4 tot 6 uur bij patiënten met een normale nierwerking en 2,2-3 uur bij kinderen. De plasmaklaring is ongeveer 0,058 l/kg/uur en de nierklaring ongeveer 0,048 l/kg/uur. In de eerste 24 uur wordt ongeveer 80% van een toegediende dosis vancomycine via glomerulaire filtratie uitgescheiden in de urine. Een nierdisfunctie vertraagt de uitscheiding van vancomycine. Bij anefrische patiënten is de gemiddelde halfwaardetijd 7,5 dagen. Vanwege de ototoxiciteit van vancomycine is therapie-adjuvante bewaking van de plasmaconcentraties in dergelijke gevallen geïndiceerd.

De uitscheiding via de gal speelt geen rol van betekenis (minder dan 5% van een dosis).

Hoewel vancomycine niet efficiënt wordt geëlimineerd door hemodialyse of peritoneale dialyse, zijn er meldingen geweest van een verhoogde vancomycineklaring met hemoperfusie en hemofiltratie.

Lineariteit/non-lineariteit

De vancomycineconcentratie neemt over het algemeen proportioneel toe met een toenemende dosis. Plasmaconcentraties tijdens toediening van meervoudige doses zijn vergelijkbaar met de concentraties na toediening van een enkelvoudige dosis.

Kenmerken in specifieke groepen

Verminderde nierfunctie

Vancomycine wordt primair geklaard via glomerulaire filtratie. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is de terminale eliminatiehalfwaardetijd van vancomycine langer en is de totale

lichaamsklaring minder. Derhalve dient de optimale dosis te worden berekend in lijn met de doseringsaanbevelingen in rubriek 4.2. Dosering en wijze van toediening

Verminderte leverfunctie

De farmacokinetiek van vancomycine verandert niet bij patiënten met een afgenomen leverfunctie.

Zwangere vrouwen:

Bij zwangere vrouwen kunnen aanzienlijk verhoogde doses nodig zijn om de therapeutische serumconcentraties te verkrijgen (zie rubriek 4.6).

Patiënten met overgewicht

De distributie van vancomycine kan veranderen bij patiënten met overgewicht vanwege toenames in distributievolume en in renale klaring, en vanwege mogelijke veranderingen in de plasma-eiwitbinding. In deze subpopulaties werden serumconcentraties vancomycine gevonden die hoger dan verwacht waren bij gezonde mannelijke volwassenen (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van vancomycine heeft een brede interindividuele variabiliteit laten zijn bij premature en voldragen neonaten. Bij neonaten varieert na intraveneuze toediening het distributievolume van vancomycine tussen 0,38 en 0,97 l/kg, vergelijkbaar met de waarden bij volwassenen, terwijl de klaring tussen 0,63 en 1,4 ml/kg/min varieert. De halfwaardetijd varieert tussen 3,5 en 10 uur en is langer dan bij volwassenen, wat een weerspiegeling vormt van de gebruikelijke lagere klaringwaarden bij de neonat.

Bij zuigelingen en oudere kinderen loopt het distributievolume van 0,26-1,05 l/kg terwijl de klaring varieert tussen 0,33 en 1,87 ml/kg/min.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering. Beperkte gegevens over mutagene effecten vertonen een negatief resultaat, langdurig onderzoek bij proefdieren naar het carcinogeen potentieel is niet beschikbaar. In teratogeniteitsonderzoek waarin ratten en konijnen doseringen kregen die ongeveer overeenkwamen met de dosering bij de mens, gebaseerd op het lichaamsoppervlak (mg/m^2), werden geen directe of indirecte teratogene effecten waargenomen.

Onderzoek bij proefdieren naar het gebruik tijdens de perinatale/postnatale periode en naar effecten op de fertiliteit is niet beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Oplossingen met vancomycine hebben een lage pH-waarde. Dit kan leiden tot chemische of fysische instabiliteit bij menging met andere stoffen. Daarom dient elke parenterale oplossing voorafgaand aan het gebruik visueel te worden gecontroleerd op precipitatie en verkleuring.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Combinatiebehandeling

Bij een combinatiebehandeling met vancomycine en andere antibiotica/chemotherapeutica moeten de preparaten afzonderlijk worden toegediend.

Oplossingen van vancomycine en bètalactam-antibiotica zijn bij menging fysisch onverenigbaar gebleken. De kans op precipitatie neemt toe bij hogere concentraties vancomycine. Aanbevolen wordt om tussen de toediening van deze antibiotica de intraveneuze lijnen goed door te spoelen. Tevens wordt aanbevolen om oplossingen van vancomycine te verdunnen tot 5 mg/ml of minder.

6.3 Houdbaarheid

Poeder:
2 jaar

Gereconstitueerde oplossing:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor een periode van 24 uur bij 25°C en 96 uur bij 2-8°C.

Verder verdunde oplossing:

Oplossingen voor infusie die zijn verdund tot 5 mg/ml met 5% glucose voor injectie of 0,9% natriumchloride voor injectie zijn chemisch en fysisch stabiel in een koelkast (2°C-8°C) gedurende 48 uur, of bij 25°C gedurende 24 uur.

Oplossingen voor infusie die zijn verdund tot 5 mg/ml met 5% glucose voor injectie + 0,9% natriumchloride voor injectie zijn chemisch en fysisch stabiel in een koelkast (2°C-8°C) gedurende 48 uur, of bij 25°C gedurende 24 uur.

Uit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel direct worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens gebruik voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zou de reconstitutie niet langer dan 24 uur bij 2-8°C bewaard mogen worden, tenzij reconstitutie en verdunning zijn uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder:
Bewaren beneden 25°C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vancomycine Sandoz 500 mg, poeder voor oplossing voor infusie: Kleurloze 15 ml injectieflacon van type-I-glas, met broombutyrrubberen stop en aluminium/plastic "flip-off" dop.

Vancomycine Sandoz 1000 mg, poeder voor oplossing voor infusie: Kleurloze 25 ml injectieflacon van type-I-glas, met broombutyrrubberen stop en aluminium/plastic "flip-off" dop.

Verpakkingsgrootten: 1, 5, 10 en 100 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het geneesmiddel moet worden gereconstitueerd en het verkregen concentraat moet daarna vóór gebruik worden verdund.

Bereiding van de gereconstitueerde oplossing

Vancomycine Sandoz 500 mg poeder voor oplossing voor infusie oplossen in 10 ml steriel water voor injectie.

Vancomycine Sandoz 1000 mg poeder voor oplossing voor infusie oplossen in 20 ml steriel water voor injectie.

Een ml gereconstitueerde oplossing bevat 50 mg vancomycine.

Uiterlijk van de gereconstitueerde oplossing

Na reconstitutie is de oplossing helder en kleurloos tot licht geelbruin zonder zichtbare deeltjes.

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Bereiding van de uiteindelijke verdunde oplossing voor infusie

Gereconstitueerde oplossingen met 50 mg/ml vancomycine dienen verder verdund te worden.

Geschikte verdunningsmiddelen zijn:

- 5% glucose voor injectie of
- 0,9% natriumchloride voor injectie of
- 5% glucose voor injectie met 0,9% natriumchloride voor injectie.

Intermitterende infusie:

Gereconstitueerde oplossing met 500 mg vancomycine (50 mg/ml) moet verder worden verdund met ten minste 100 ml verdunningsmiddel (tot 5 mg/ml).

Gereconstitueerde oplossing met 1000 mg vancomycine (50 mg/ml) moet verder worden verdund met ten minste 200 ml verdunningsmiddel (tot 5 mg/ml).

De concentratie van vancomycine in de oplossing voor infusie mag niet hoger zijn dan 5 mg/ml.

De gewenste dosering dient langzaam per intraveneus infuus te worden toegediend met een snelheid van niet meer dan 10 mg/min, gedurende ten minste 60 minuten of zelfs langer.

Continue infusie:

Deze dient uitsluitend te worden gebruikt als behandeling met intermitterende infusie niet mogelijk is. Verdun 1000 mg tot 2000 mg opgelost vancomycine met een voldoende hoeveelheid van één van de bovenvermelde verdunningsmiddelen en geef dit als druppelinfuus, zodat de patiënt de voorgeschreven dagelijkse dosering in 24 uur krijgt toegediend.

Uiterlijk van de verdunde oplossing

Na verdunning is de oplossing helder en kleurloos zonder zichtbare deeltjes.

Zie rubriek 6.3 voor de bewaarcondities van verdund geneesmiddel.

Vóór toediening moeten de gereconstitueerde en verdunde oplossingen visueel worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en op verkleuring. De oplossing mag uitsluitend worden gebruikt als deze helder en kleurloos is en vrij van deeltjes.

Verwijdering

De injectieflacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik. Ongebruikt geneesmiddel dient te worden afgevoerd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vancomycine Sandoz 500 mg - RVG 101505
Vancomycine Sandoz 1000 mg - RVG 101509

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 februari 2010

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 30 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 15 januari 2021