

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vancomycine Hikma, 500 mg, Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
Vancomycine Hikma, 1000 mg, Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat:

500 mg vancomycine hydrochloride, wat equivalent is aan 500,000 IE vancomycine.

Wanneer het met 10 ml water voor injecties wordt gereconstitueerd, bevat het resulterende concentraat voor oplossing voor infusie 50 mg/ml vancomycine.

Elke injectieflacon bevat:

1000 mg vancomycine hydrochloride, wat equivalent is aan 1,000,000 IE vancomycine.

Wanneer het met 20 ml water voor injecties wordt gereconstitueerd, bevat het resulterende concentraat voor oplossing voor infusie 50 mg/ml vancomycine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Homogeen, wit tot gebroken wit, gevriesdroogd poeder.

De pH van de gereconstitueerde oplossing is 2,5-4,5.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Intraveneuze toediening

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 wekedeleninfecties (cSSTI)
- bot- en gewrichtsinfecties
- thuis 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

Vancomycine is binnen 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 richtlijn voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen dient in acht te worden genomen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### **Dosering**

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

### *Intraveneuze toediening*

De startdosis 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.

### *Patiënten van 12 jaar en ouder*

De aanbevolen dosis is 15 tot 20 mg/kg lichaamsgewicht elke 8 tot 12 uur (niet meer dan 2 g 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 dosis is 10 tot 15 mg/kg lichaamsgewicht elke 6 uur (zie rubriek 4.4).

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

Voor het vaststellen van het doseringsregime 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)

<b>PMA (weken)</b>	<b>Dosis (mg/kg)</b>	<b>Toedieningsinterval (uren)</b>
<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)].

Perioperatieve profylaxe van bacteriële endocarditis in alle leeftijdsgroepen

De aanbevolen dosis is een startdosis van 15 mg/kg voordat de anesthesie wordt ingeleid. Afhankelijk van de duur van de ingreep kan er een tweede dosis vancomycine vereist zijn.

### *Duur van de behandeling*

De aanbevolen behandelingsduur 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.

<b>Indicatie</b>	<b>Behandelingsduur</b>
Gecompliceerde huid- en wekedeleninfecties - Niet necrotiserend - Necrotiserend	7 to 14 dagen 4 to 6 weken*
Bot- and gewrichtsinfecties	4 to 6 weken**
Thuis opgelopen pneumonie (CAP)	7 to 14 dagen
In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, inclusief ventilator-geassocieerde pneumonie (resp. HAP en VAP)	7 to 14 dagen
Infectieuze endocarditis	4 to 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*

Vanwege de met leeftijd verband houdende vermindering van de nierfunctie kunnen lagere onderhoudsdoses vereist zijn.

### *Nierfunctievermindering*

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 (RRT) 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 (CRRT) 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:  $0,85 \times$  de waarde berekend met bovenstaande formule

De gebruikelijke startdosis 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 RRT 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.

### *Pediatrie patiënten*

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

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

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

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 m <sup>2</sup> )	IV dosis	Frequentie
50-30	15 mg/kg	12 uren
29-10	15 mg/kg	24 uren
< 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 RTT 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.

#### *Leverfunctievermindering*

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 vancomycineserumconcentraties

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.

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  $\geq$  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 infusiegerelateerde bijwerkingen kan toenemen bij deze hogere concentraties.

Voor informatie over de bereiding van de oplossing, 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 leukocytentelling 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.

### 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.

### 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 hoorvermogen 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.

#### Pediatrische patiënten

De huidige aanbevelingen voor intraveneuze dosering voor pediatrische patiënten, in het bijzonder voor kinderen jonger dan 12 jaar, kan bij een substantieel aantal kinderen leiden tot sub-therapeutische vancomycinespiegels. De veiligheid van een hogere vancomycinedosering is echter niet goed bepaald en hogere doses dan 60 mg/kg/dag kunnen niet algemeen worden aanbevolen.

Vancomycine dient bij premature neonaten en jonge zuigelingen met speciale zorg te worden gebruikt vanwege de onvolgroeidheid van hun nieren en de mogelijke toename van de serumconcentratie van vancomycine. De bloedconcentraties van vancomycine moeten bij deze kinderen daarom zorgvuldig worden gecontroleerd. Gelijktijdige toediening van vancomycine en anesthetica is in verband gebracht met erytheem en histamine-achtige roodheid bij kinderen.

Evenzo is gelijktijdig gebruik met nefrotoxische middelen zoals aminoglycoside-antibiotica, NSAID's (bijv. ibuprofen voor de sluiting van een open ductus arteriosus) of amfotericine B in verband gebracht met een verhoogd risico van nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.5) en daarom is frequentere controle van de serumspiegels van vancomycine en de nierfunctie geïndiceerd.

#### Gebruik bij ouderen

De natuurlijke vermindering van de glomerulaire filtratie met het toenemen van de leeftijd kan leiden tot verhoogde serumconcentraties vancomycine indien de dosering niet wordt bijgesteld (zie rubriek 4.2).

#### Geneesmiddelinteracties met anesthetica

Een door een anestheticum geïnduceerde myocarddepressie kan worden versterkt door vancomycine. Tijdens anesthesie moeten de doses goed verdund zijn en langzaam worden toegediend onder nauwlettende controle van de hartfunctie. Veranderingen van positie dienen te worden uitgesteld tot de infusie voltooid is, waarna een veranderde houding mogelijk is toegestaan (zie rubriek 4.5).

#### Pseudomembraneuze enterocolitis

In geval van ernstige hardnekkige diarree moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van pseudomembraneuze enterocolitis die levensbedreigend kan zijn (zie rubriek 4.8). Er mogen geen geneesmiddelen tegen diarree worden gegeven.

#### Superinfectie

Langdurig gebruik van vancomycine kan leiden tot een overgroei van niet-gevoelige organismen. Zorgvuldige observatie van de patiënt is van essentieel belang. Als een superinfectie optreedt tijdens de behandeling, moeten passende maatregelen worden genomen.



## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

### Andere potentieel nefrotoxische of ototoxische medicatie

Gelijktijdige of opeenvolgende toediening van vancomycine met andere potentieel neurotoxische of/en nefrotoxische werkzame stoffen, met name gentamicine, amfotericine B, streptomycine, neomycine, kanamycine, amikacine, tobramycine, viomycine, bacitracine, polymyxine B, colistine, cisplatine, lisdiuretica piperacilline/tazobactam en NSAID's kan de nefrotoxiciteit en/of ototoxiciteit van vancomycine versterken en vereist derhalve zorgvuldige controle van de patiënt (zie rubriek 4.4).

Vanwege de synergetische werking (bijvoorbeeld met gentamicine) moet de maximale vancomycinedosis in deze gevallen tot 500 mg elke 8 uur worden beperkt.

### Anesthetica

Gelijktijdige toediening van vancomycine en anesthetica is in verband gebracht met erytheem, histamineachtig rood worden van de huid en anafylactoïde reacties. Dit kan worden verminderd als het vancomycine vóór anesthesische inleiding in een tijdsbestek van 60 minuten wordt toegediend. Bij toediening tijdens anesthesie moeten de doses worden verdund tot 5 mg / ml of minder en langzaam worden toegediend met nauwgezette hartbewaking. Positieveranderingen moeten worden uitgesteld totdat de infusie is voltooid om posturale aanpassing mogelijk te maken.

### Spierverslappers

Als vancomycine tijdens of direct na chirurgie wordt toegediend, kan het effect (neuromusculaire blokkade) van gelijktijdig gebruikte spierverslappers (zoals succinylcholine) versterkt en verlengd zijn.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Er is onvoldoende ervaring over de veiligheid van vancomycine tijdens zwangerschap bij mensen. De resultaten van dieronderzoek aan reproductietoxiciteit duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de ontwikkeling van het embryo, de foetus of de zwangerschapsperiode (zie rubriek 5.3). Vancomycine dringt echter door in de placenta en een potentieel risico van embryonale en neonatale ototoxiciteit en nefrotoxiciteit kan niet worden uitgesloten. Daarom dient vancomycine bij zwangerschap uitsluitend te worden gegeven en de bloedspiegels moeten zorgvuldig worden gecontroleerd om het risico van foetale toxiciteit te minimaliseren. Er is echter gemeld dat zwangere patiënten aanzienlijk verhoogde doses vancomycine nodig kunnen hebben om therapeutische serumconcentraties te bereiken.

In een gecontroleerd klinisch onderzoek werden de potentiële ototoxische en nefrotoxische effecten van vancomycinehydrochloride op zuigelingen geëvalueerd wanneer het geneesmiddel werd toegediend aan zwangere vrouwen voor ernstige stafylokokkeninfecties die intraveneus drugsmisbruik compliceerden. Vancomycine hydrochloride werd gevonden in het navelstrengbloed. Er werd geen sensorineuraal gehoorverlies of nefrotoxiciteit toegeschreven aan vancomycine vastgesteld. Eén zuigeling, van wie de moeder in het derde trimester vancomycine kreeg toegediend, ondervond geleidingsverlies van het gehoor, maar er werd geen oorzaak-effectrelatie vastgesteld. Omdat vancomycine alleen in het tweede en derde trimester werd toegediend, is het niet bekend of het foetale schade veroorzaakt.

### Vruchtbaarheid

Vancomycine wordt uitgescheiden in de moedermelk en dient daarom uitsluitend in de borstvoedingsperiode te worden gebruikt als andere antibiotica niet hebben gewerkt. Vancomycine dient voorzichtig te worden toegediend aan moeders die borstvoeding geven vanwege potentiële bijwerkingen bij de zuigeling (verstoringen in de darmflora met diarree, kolonisatie met gistachtige schimmels en mogelijk sensibilisering).

Gezien het belang van dit geneesmiddel voor zogende moeders dient een beslissing te worden overwogen om de borstvoeding te staken.

Vancomycine wordt uitgescheiden in de moedermelk; daarom wordt het gebruik bij zogende vrouwen niet aanbevolen.

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

Vancomycine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op 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).

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	
<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen:</b>	
Zelden	Reversibele neutropenie, agranulocytose, eosinofilie, trombocytopenie, pancytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen:</b>	
Zelden	Overgevoelighedsreacties, anafylactische reacties
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:</b>	
Soms	Voorbijgaand of permanent gehoorverlies
Zelden	Vertigo, tinnitus, duizeligheid
<b>Hartaandoeningen:</b>	
Zeer zelden	Hartstilstand
<b>Bloedvataandoeningen:</b>	
Vaak	Verlaging van bloeddruk
Zelden	Vasculitis
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:</b>	
Vaak	Dyspnoe, stridor
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen:</b>	

Zelden	Misselijkheid
Zeer zelden	Pseudo-membraneuze enterocolitis
Niet bekend	Braken, diarree
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen:</b>	
Vaak	Roodheid van het bovenlichaam (“rode-mansyndroom”), exantheem en slijmvliesontsteking, pruritis, urticaria
Zeer zelden	Dermatitis exfoliativa, syndroom van Stevens-Johnson, lineaire IgA bulleuze dermatose, toxische epidermale necrolyse (TEN)
Niet bekend	Eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), AGEP (acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose)
<b>Nier- en urinewegaandoeningen:</b>	
Vaak	Nierinsufficiëntie, zich primair manifesterend in verhoogd serumcreatinine en serumureum
Zelden	Interstitiële nefritis, acuut nierfalen
Niet bekend	Acute tubulaire necrose
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</b>	
Vaak	Flebitis, roodheid van het bovenlichaam en het gezicht
Zelden	Geneesmiddelkoorts, rillen, pijn en spierspasme van de borst- en rugspieren

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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 een ander ototoxisch geneesmiddel, zoals aminoglycoside, of bij degenen die al een bestaande vermindering in nierfunctie of gehoor hadden.

#### Pediatrie 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## 4.9 Overdosering

Er is melding gemaakt van toxiciteit door overdosering. 500 mg i.v. aan een kind, van twee jaar oud, resulteerde in letale intoxicatie. Toediening van een totaal van 56 g in de loop van 10 dagen aan een volwassene resulteerde in nierinsufficiëntie. Bij bepaalde aandoeningen van hoog risico (bijvoorbeeld in het geval van ernstige nierstoornis) kunnen hoge serumgehalten en oto- en nefrotoxische effecten voorkomen.

#### *Maatregelen in het geval van overdosering*

- Een specifiek antidotum is niet bekend.
- Symptomatische behandeling is vereist terwijl de nierfunctie wordt behouden.
- Vancomycine wordt door hemodialyse of peritoneale dialyse slecht uit het bloed verwijderd. Om de serumconcentraties van vancomycine te verlagen, zijn hemofiltratie of hemoperfusie met polysulfonharsen gebruikt. Hemoperfusie met Amberlite-hars XAD-4 is van beperkt nut gebleken.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, Glycopeptiden, 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 micro-organismen die zich splitsen. 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 effectiviteit 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).

#### Resistentiemechanisme

Verworven resistentie tegen glycopeptiden is het meest algemeen 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 aminoglycosideantibioticum heeft een synergetisch effect tegen veel stammen van *Staphylococcus aureus*, niet-enterokokkengroep-D-streptokokken, enterokokken en streptokokken van de *Viridans*-groep. De combinatie van vancomycine met een cefalosporine heeft een synergetisch effect tegen sommige oxacillineresistente stammen van *Staphylococcus epidermidis*, en de combinatie van vancomycine met rifampicine heeft een synergetisch effect tegen *Staphylococcus epidermidis* en een gedeeltelijk synergetisch effect tegen enkele stammen van *Staphylococcus aureus*. Aangezien vancomycine in combinatie met een cefalosporine ook een antagonistisch effect kan hebben tegen enkele stammen van *Staphylococcus epidermidis*, en in combinatie met rifampicine tegen enkele stammen van *Staphylococcus aureus*, is voorafgaand testen op synergisme nuttig.

Teneinde de causatieve organismen te isoleren en te identificeren en hun gevoeligheid voor vancomycine te bepalen, dienen specimens uit bacteriekweken te worden verkregen.

### 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:

	Gevoelig	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Coagulasenegatieve staphylococci <sup>1</sup>	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
Streptococcus groups A, B, C and G	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Grampositieve anaeroben	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L

<sup>1</sup> *S. 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.

<b><u>Over het algemeen gevoelige soorten</u></b>
<b>Grampositief</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Meticillineresistente Staphylococcus aureus</i>
<i>Coagulasenegatieve Staphylococci</i>
<i>Streptococcus</i> spp.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp

<p><b>Anaerobe soorten</b>  <i>Clostridium</i> spp. behalve <i>Clostridium innocuum</i>  <i>Eubacterium</i> spp.  <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>
<p><b><u>Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem is</u></b></p>
<p><i>Enterococcus faecium</i></p>
<p><b><u>Inherent resistent</u></b></p>
<p><b>Alle gramnegatieve bacteriën</b></p> <p><b>Grampositieve anaerobe soorten</b>  <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>  <i>Heterofermentatieve Lactobacillus</i>  <i>Leuconostoc</i> spp.  <i>Pediococcus</i> spp.</p> <p><b>Anaerobe soorten</b>  <i>Clostridium innocuum</i></p>
<p>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.</p>

## 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 g 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 m<sup>2</sup> 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, is er wel eens een toename van de vancomycineklaring gemeld 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

#### *Nierfunctievermindering*

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

#### *Leverfunctievermindering*

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 PK 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 klaringswaarden 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 en toxiciteit bij herhaalde dosering.

Beperkte gegevens over mutagene effecten laten negatieve resultaten zien, langetermijnstudies bij dieren wat betreft een carcinogeen potentieel zijn niet beschikbaar. Bij teratogeniciteitsstudies, waar ratten en konijnen doses kregen die op basis van lichaamsoppervlakte ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) ongeveer overeenkwamen met de menselijke dosis, werden geen directe of indirecte teratogene effecten waargenomen.

Gegevens uit dieronderzoek naar het gebruik tijdens de perinatale/postnatale periode en wat betreft effecten op de vruchtbaarheid zijn niet beschikbaar.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geen.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Vancomycine heeft een lage pH die chemische of fysische instabiliteit kan veroorzaken wanneer het met andere stoffen wordt gemengd. Daarom dient elke parenterale oplossing voorafgaand aan gebruik visueel op neerslagen en verkleuring te worden gecontroleerd.

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

#### **Combinatietherapie**

In het geval van combinatietherapie van vancomycine met andere antibiotica/chemotherapeutica dienen de preparaten afzonderlijk te worden toegediend.

Van mengsels van oplossingen van vancomycine en bètalactamantibiotica is gebleken dat ze fysisch onverenigbaar zijn. De waarschijnlijkheid van neerslaan neemt toe met hogere concentraties vancomycine. Het wordt aanbevolen tussen toediening van deze antibiotica de intraveneuze lijnen voldoende door te spoelen. Het wordt ook aanbevolen oplossingen van vancomycine tot 5 mg/ml of minder te verdunnen.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Poeder:

2 jaar

#### Gereconstitueerd concentraat:

Moet onmiddellijk worden gebruikt na reconstitutie met water voor injecties.

#### Verder verdunde oplossing:

Chemische en fysische stabiliteit na bereiding is aangetoond voor 48 uur bij 2-8 °C en 25 °C met Sodium Chloride 9 mg/ml (0,9%) Injection en Glucose 50 mg/ml (5%) Injection.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt, tenzij de wijze van reconstitutie/verdunding het risico van microbiële contaminatie uitsluit.

Indien het niet direct wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities na bereiding onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zou normaal gesproken niet langer dan 24 uur zijn bij 2° tot 8°C.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Poeder vóór opening:

Bewaren beneden 25 °C.



De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gereconstitueerd concentraat en verdund product:

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

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I, kleurloze glazen injectieflacons, van 10 of 20 ml, met rubber stop en aluminium dop, met ‘flip-off’-achtig, gemakkelijk openend plastic ontwerp.

Verpakkingsgrootten:

Poeder in glazen injectieflacon van 10 ml, kartonnen dozen van 1 of 10 flacons.

Poeder in glazen injectieflacon van 20 ml, kartonnen dozen van 1 of 10 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het product moet worden gereconstitueerd en het resulterende concentraat moet daarna direct voorafgaand aan gebruik worden verdund.

### Bereiding van het gereconstitueerde concentraat

Los Vancomycine, 500 mg, Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie op in 10 ml steriel Water voor injectie.

Los Vancomycine, 1 g, Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie op in 20 ml steriel Water voor injectie.

Eén ml gereconstitueerd concentraat bevat 50 mg vancomycine.

### Hoe ziet gereconstitueerd concentraat eruit?

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

Voor bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

### Bereiding van uiteindelijke verdunde Oplossing voor infusie

Gereconstitueerde oplossingen die 50 mg/ml vancomycine bevatten, dienen verder te worden verdund.

*Geschikte verdunningsmiddelen zijn:*

Sodium Chloride 9 mg/ml (0,9%) Injection

Glucose 50 mg/ml (5%) Injection

### ***Intermitterende infusie:***

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

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

De vancomycineconcentratie in Oplossing voor infusie dient niet hoger te zijn dan 5 mg/ml.

De gewenste dosis dient langzaam via intraveneus gebruik bij een snelheid van niet hoger dan 10 mg/minuut, in een tijdsbestek van ten minste 60 minuten of zelfs langer, te worden toegediend.

### ***Continue infusie:***

Dit dient alleen te worden gebruikt als behandeling met een intermitterende infusie niet mogelijk is.

Verdund 1000 mg tot 2000 mg opgelost vancomycine in een voldoende hoeveelheid van het bovenstaande geschikte verdunningsmiddel en dien het toe in de vorm van een druppelinfluus, zodat de patiënt de voorgeschreven dagelijkse dosis in 24 uur toegediend zal krijgen.

### Hoe ziet de verdunde oplossing eruit?

Na verdunning is de oplossing helder, en vrij van vreemde deeltjes.

Voor bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Voorafgaand aan toediening dienen de gereconstitueerde en verdunde oplossingen visueel op deeltjes en verkleuring te worden gecontroleerd. Alleen heldere en kleurloze oplossing die vrij is van deeltjes dient te worden gebruikt.

### **Verwijdering**

Injectieflacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik. Ongebruikte geneesmiddelen moeten worden weggegooid.

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

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

Hikma Farmaceutica (Portugal) S.A.  
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e B – Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal  
Tel.: ++351 21 960 84 10  
E-mail: portugalgeral@hikma.com

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

RVG 110475  
RVG 110476

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 mei 2013  
Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 24 september 2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.5, 4.6 en 4.9: 28 maart 2023