

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vancomycine MIP 500 mg, poeder voor oplossing voor infusie

Vancomycine MIP 1000 mg, poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 500 mg of 1000 mg vancomycinehydrochloride wat equivalent is aan 500.000 I.E. of 1.000.000 I.E. vancomycine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Fijn poeder, wit met roze tot bruine glans.

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
- bacteriëmie die zich voordoet in samenhang met, of waarvan vermoed wordt dat deze samenhangt met een van de bovenstaande infecties.

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 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.

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 uitgerekende 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)

| 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)].

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.

| Indicatie | Behandelingsduur |
|--|----------------------------------|
| Gecompliceerde huid- en wekedeleninfecties - Niet necrotiserend - Necrotiserend | 7 tot 14 dagen 4 tot 6 weken* |
| Bot- en gewrichtsinfecties | 4 tot 6 weken** |
| Thuis 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 kleptypen en organisme

Speciale populaties

Ouderen

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

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 x 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.

Pediatrische patiënten

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

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

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

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 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 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.

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.

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 generaliseerde 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).

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.

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere potentieel nefro- of ototoxische geneesmiddelen

Gelijktijdige sequentiële toediening van vancomycine met andere potentieel oto- of nefrotoxische geneesmiddelen (bijvoorbeeld piperacilline/tazobactam) kunnen de oto- of nefrotoxiciteit verhogen (zie rubriek 4.4). Met name bij gelijktijdige toediening van aminoglycoside is zorgvuldige monitoring noodzakelijk. In deze gevallen moet de maximum dosis vancomycine worden beperkt tot 500 mg om de 8 uur.

Anesthetica

Er zijn gevallen gerapporteerd van toenemende potentiële bijwerkingen (zoals hypotensie, blozen, erytheem, urticaria en pruritus) wanneer vancomycine gelijktijdig wordt toegediend met anesthetica. Om dergelijke bijwerkingen te vermijden, moet vancomycine ten minste 60 minuten voor de inductie van de anesthesie worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Spierverslappers

Als vancomycine-hydrochloride tijdens of direct na een operatie wordt toegediend, kan het effect bij gelijktijdige toediening van spierverslappers (bijv. succinylcholine), zoals neuromusculaire blokkade, toenemen en langer aanhouden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Adequate gegevens over het gebruik van vancomycine tijdens zwangerschap zijn niet beschikbaar. In studies van reproductietoxiciteit bij dieren waren er geen aanwijzingen van effecten op de ontwikkeling van het embryo, de foetus of de zwangerschap (zie rubriek 5.3).

Vancomycine dringt echter door de placenta en het potentiële risico op embryonale en neonatale ototoxiciteit en nefrotoxiciteit kan niet worden uitgesloten. Daarom mag vancomycine tijdens

de zwangerschap alleen worden gegeven als er een duidelijke noodzaak is en na een zorgvuldige evaluatie van de risico's en de baten.

Borstvoeding:

Vancomycine wordt uitgescheiden in de moedermelk en mag tijdens de periode van borstvoeding alleen worden gebruikt als andere antibiotica gefaald hebben. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van vancomycine aan moeders die borstvoeding geven gezien de mogelijke bijwerkingen bij de zuigeling (stoornissen van de darmflora met diarree, kolonisatie met gistachtige fungi en mogelijk sensibilisering). Rekening houdende met het belang van dit geneesmiddel voor de moeder die borstvoeding geeft, moet worden overwogen om de borstvoeding stop te zetten.

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

Vancomycine heeft geen of 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 exanthemateuze 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).

| Systeem/orgaanklasse | |
|---|--|
| Frequentie | Bijwerking |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen: | |
| Zelden | Reversibele neutropenie, agranulocytose, eosinofilie, trombocytopenie, pancytopenie |
| Immune system disorders: | |
| Zelden | Overgevoeligheidsreacties, anafylactische reacties |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen: | |
| Soms | Voorbijgaand of permanent gehoorverlies |
| Zelden | Vertigo, tinnitus, duizeligheid |
| Hartaandoeningen: | |
| Zeer zelden | Hartstilstand |
| Bloedvataandoeningen: | |
| Vaak | Verlaging van de bloeddruk |
| Zelden | Vasculitis |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: | |
| Vaak | Dyspnoe, stridor |
| Maagdarmsstelselaandoeningen: | |
| Zelden | Nausea |
| Zeer zelden | Pseudomembraneuze enterocolitis |
| Niet bekend | Braken, diarree |
| Huid- en onderhuidaandoeningen: | |
| Vaak | Roodheid van het bovenlichaam ("rode-mansyndroomrode-mansyndroom"), exantheem en slijmvliesontsteking, pruritus, urticaria |
| Zeer zelden | Dermatitis exfoliativa, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (TEN), lineaire IgA bulleuze dermatose |
| Niet bekend | Eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), AGEF (acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose) |
| Nier- en urinewegaandoeningen: | |
| Vaak | Nierinsufficiëntie, zich primair manifesterend in verhoogd serumcreatinine en serumureum |
| Zelden | Interstitiële nefritis, acuut nierfalen. |
| Niet bekend | Acute tubulaire necrose |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: | |
| Vaak | Flebitis, roodheid van het bovenlichaam en 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.

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

Toxiciteit door overdosering is gemeld. Intraveneuze toediening van 500 mg aan een kind van 2 jaar heeft geresulteerd in een dodelijke intoxicatie. Toediening van in totaal 56 g gedurende 10 dagen aan een volwassene resulteerde in nierinsufficiëntie. In sommige hoog-risico situaties (bijv. in geval van ernstige nierinsufficiëntie) kunnen hoge serumspiegels en oto- en nefrotoxische effecten optreden.

Maatregelen in geval van overdosering

- Een specifiek antidotum is niet bekend.
- Een symptomatische behandeling met behoud van de nierfunctie is vereist.
- Vancomycine wordt slecht uit het bloed verwijderd door hemodialyse of peritoneale dialyse. Men heeft hemofiltratie of hemoperfusie met polysulfonharsen toegepast om de serumconcentraties van vancomycine te verlagen.

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 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 oppervlakt onder de concentratiecurve (area under the concentration curve, AUC) gedeeld door de minimale remmende concentratie (MIC) van het doelorganisme de primaire voorspellende parameter voor werkzaamheid is. 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 aminoglycoside-antibioticum heeft een synergetischeffect 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:

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

¹ *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.

Over het algemeen gevoelige soorten

Grampositief

Enterococcus faecalis.
Staphylococcus aureus
 Meticillineresistente *Staphylococcus aureus*
 Coagulasenegatieve Staphylococci
Streptococcus spp.
Streptococcus pneumoniae
Enterococcus spp.
Staphylococcus spp.

| |
|---|
| <p>Anaerobe soorten</p> <p><i>Clostridium</i> spp. behalve <i>Clostridium innocuum</i></p> <p><i>Eubacterium</i> spp.</p> <p><i>Peptostreptococcus</i> spp.</p> |
| <p><u>Soorten waarvoor verworven weerstand mogelijk een probleem is</u></p> <p><i>Enterococcus faecium</i></p> |
| <p><u>Inherent resistent</u></p> <p>Alle gramnegatieve bacteriën</p> <p>Grampositieve anaerobe soorten</p> <p><i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i></p> <p>Heterofermentative <i>Lactobacillus</i></p> <p><i>Leuconostoc</i> spp.</p> <p><i>Pediococcus</i> spp.</p> <p>Anaerobe soorten</p> <p><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 $60 \text{ l}/1,73 \text{ m}^2$ 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 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 en toxiciteit bij herhaalde dosering.

Bepaalde gegevens over mutagene effecten zijn beschikbaar, hieruit blijkt geen gevaar. Langetermijnstudies naar carcinogeen potentieel bij dieren zijn niet beschikbaar. In teratogeniciteitsstudies, waarin ratten en konijnen doses kregen die ongeveer overeenstemden met de humane dosering gebaseerd op de lichaamsoppervlakte (mg/m^2), werden geen directe of indirecte teratogene effecten waargenomen.

Er zijn geen dierstudies betreffende gebruik tijdens de perinatale/postnatale periode en betreffende effecten op de vruchtbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Vancomycine oplossingen hebben een lage pH-waarde. Dit kan leiden tot chemische of fysische instabiliteit indien vermengd met andere stoffen. Daarom moet elke parenterale oplossing voor gebruik visueel worden gecontroleerd op neerslag of verkleuring. Om precipitaat te voorkomen, moeten spuiten en intraveneuze katheters tussen de toediening van Vancomycine MIP en andere geneesmiddelen worden gespoeld met een fysiologische natriumoplossing.

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

Het is gebleken dat mengsels van oplossingen van vancomycine en bèta-lactam-antibiotica fysiek onverenigbaar te zijn. De waarschijnlijkheid van precipitaat neemt toe bij hogere concentraties van vancomycine. Het is raadzaam de intraveneuze lijnen tussen de toediening van deze antibiotica goed uit te spoelen. Het is tevens raadzaam de vancomycineoplossing te verdunnen tot 5 mg/ml of minder.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Houdbaarheid van de bereide oplossing voor infusie

De chemische en fysische stabiliteit van de bereide oplossing voor infusie is bewezen voor een tijdsduur van 96 uur bij 2-8°C. Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijden en bewaarcondities de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaal gesproken zouden deze niet langer 24 uur bij 2-8 °C mogen zijn, tenzij de reconstitutie/verduunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen injectieflacons van type I glas met stop van bromobutylrubber en 'flip-off' dop.

Verpakkingen met 1 of 5 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het poeder moet worden gereconstitueerd en het resulterende concentraat moet vervolgens voor gebruik verder worden verdund.

Bereiding van het concentraat voor infusie

Los de inhoud van een injectieflacon met 500 mg op in 10 ml steriel water voor injectie.

Los de inhoud van een injectieflacon met 1000 mg op in 20 ml steriel water voor injectie.

Eén ml gereconstitueerde oplossing bevat 50 mg vancomycine-hydrochloride.

Bereiding van de oplossing voor infusie

Het concentraat voor infusie kan worden verdund met steriel water voor injecties, 9 mg/ml natriumchloride of 50 mg/ml glucose.

Injectieflacon met 500 mg: Verdun om een oplossing voor infusie van 5 mg/ml te verkrijgen 10 ml van het concentraat voor infusie met 90 ml verdunningsvloeistof.

Injectieflacon met 1000 mg: Verdun om een oplossing voor infusie van 5 mg/ml te verkrijgen 20 ml van het concentraat voor infusie met 180 ml verdunningsvloeistof.

De concentratie van vancomycine-hydrochloride in de oplossing voor infusie mag niet hoger zijn dan 2,5-5 mg/ml.

Uiterlijk van de oplossing voor infusie

De oplossing moet voor toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring.

De oplossing mag alleen worden gebruikt als de oplossing helder en vrij van deeltjes is.

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

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) (zie rubrieken 4.2). Om precipitaat als gevolg van de lage pH-waarde van vancomycinehydrochloride in oplossing te voorkomen, moeten alle intraveneuze canules en katheters worden gespoeld met zoutoplossing.

Vancomycine-oplossingen worden in principe afzonderlijk toegediend, indien de chemische en fysische verenigbaarheid met een andere oplossing voor infusie niet is bewezen (zie rubriek 6.2).

Verwijdering

Injectieflacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik. Ongebruikt product moet 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

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Straße 41

66440 Blieskastel

Duitsland

tel. 0049-6842/9609-0

fax 0049-6842/9609-355

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

Vancomycine MIP 500 mg: RVG 114471

Vancomycine MIP 1000 mg: RVG 114472

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 december 2014

Datum van laatste verlening: 16 maart 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2: 7 december 2023