

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vancocin CP 250 mg, capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 250 mg vancomycinehydrochloride, wat equivalent is aan 250.000 I.E. vancomycine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vancomycinecapsules zijn geïndiceerd voor gebruik bij patiënten van 12 jaar en ouder voor de behandeling van een Clostridium difficile-infectie (CDI) (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1). De officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en jongeren in de leeftijd van 12 tot 18 jaar

De aanbevolen dosis vancomycine is elke 6 uur 125 mg gedurende 10 dagen voor de eerste episode van niet-ernstige CDI. Deze dosis kan worden verhoogd tot elke 6 uur 500 mg gedurende 10 dagen in geval van een ernstige of gecompliceerde aandoening. De maximum dagelijkse dosis mag niet meer zijn dan 2 g.

Bij patiënten met diverse recidieven kan worden overwogen de actuele CDI-episode te behandelen met vancomycine 125 mg vier maal daags gedurende 10 dagen, gevolgd door ofwel een geleidelijke afbouw van de dosis, d.w.z. deze geleidelijk verlagen tot 125 mg per dag, ofwel een pulskuur, d.w.z. gedurende ten minste 3 weken elke 2–3 dagen 125–500 mg/dag.

De duur van de behandeling met vancomycine moet mogelijk worden aangepast aan het klinisch beloop bij individuele patiënten. Wanneer dat mogelijk is, moet het antibacteriële middel waarvan vermoed wordt dat het CDI heeft veroorzaakt, worden stopgezet. Er moet worden begonnen met een adequate vervanging van vloeistoffen en elektrolyten.

De vancomycineserumconcentraties na orale toediening aan patiënten met inflammatoire darmaandoeningen moeten worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Nierfunctiestoornissen

Vanwege de zeer lage systemische absorptie is dosisaanpassing onwaarschijnlijk, tenzij er een substantiële orale absorptie optreedt in geval van inflammatoire darmaandoeningen of door *Clostridium difficile* geïnduceerde pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Vancomycinecapsules zijn niet geschikt voor de behandeling van kinderen jonger dan 12 jaar of voor adolescenten die deze niet kunnen doorslikken. Onder de 12 jaar moet een formulering die geschikt is voor de leeftijd worden gebruikt.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De capsule mag niet worden geopend en moet met veel water worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Uitsluitend oraal gebruik

Dit preparaat is uitsluitend voor oraal gebruik en wordt niet systemisch geabsorbeerd. Oraal toegediende vancomycinecapsules zijn niet werkzaam voor andere soorten infecties.

Mogelijkheid van systemische absorptie

De absorptie kan worden verbeterd bij patiënten met inflammatoire aandoeningen van het darmslijmvlies of door *Clostridium difficile* geïnduceerde pseudomembraneuze colitis. Deze patiënten kunnen het risico lopen dat ze bijwerkingen ontwikkelen, met name als er sprake is van een gelijktijdige nierfunctievermindering. Hoe groter de nierfunctievermindering, des te groter het risico op ontwikkeling van bijwerkingen die verband houden met parenterale toediening van vancomycine. De serumvancomycineconcentraties van patiënten met inflammatoire aandoeningen van het darmslijmvlies moeten worden gecontroleerd.

Nefrotoxiciteit

De nierfunctie moet serieel worden gecontroleerd bij behandeling van patiënten met een onderliggende nierdisfunctie of patiënten die gelijktijdig met een aminoglycoside of met andere nefrotoxische geneesmiddelen worden behandeld.

Ototoxiciteit

Seriële tests van de gehoorfunctie kunnen nuttig zijn om het risico op ototoxiciteit te minimaliseren bij patiënten met een onderliggend gehoorverlies, of patiënten die gelijktijdig worden behandeld met een ototoxisch middel zoals een aminoglycoside.

Geneesmiddelinteracties met anti-motiliteitsmiddelen en protonpompremmers

Anti-motiliteitsmiddelen moeten worden vermeden en het gebruik van protonpompremmers moet worden heroverwogen.

Ontwikkeling van geneesmiddelresistente bacteriën

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van vancomycine en anesthetica is in verband gebracht met erytheem, histamine-achtige flushing en anafylactische reacties.

Zie ook de rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik” voor gebruik in combinatie met andere ototoxische en/of nefrotoxische antibiotica, met name streptomycine, neomycine, gentamicine, cefaloridine, polymyxine B, colistine, tobramycine of amikacine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Over de effecten in dierproeven bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. In geval van een toegenomen maternale darmpermeabiliteit kan absorptie van orale doses optreden (zie rubriek 5.2 “Farmacokinetische eigenschappen”). Foetale blootstelling en het potentiële risico van foetale en neonatale ototoxiciteit en nefrotoxiciteit kan dan niet worden uitgesloten. Om die reden wordt vancomycine alleen tijdens de zwangerschap toegepast wanneer dit absoluut noodzakelijk is.

Borstvoeding

Vancomycine gaat over in de moedermelk. Aangezien de mogelijkheid bestaat dat zich bijwerkingen voordoen, moet een beslissing worden genomen ofwel te stoppen met borstvoeding ofwel te stoppen met het geneesmiddel, waarbij rekening moet worden gehouden met het belang van het geneesmiddel voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Geen bijzonderheden.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit geneesmiddel op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te bedienen. Een effect is echter niet waarschijnlijk.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De absorptie van vancomycine uit het maag-darmkanaal is verwaarloosbaar. Maar bij ernstige ontsteking van het darmslijmvlies, in het bijzonder in combinatie met nierinsufficiëntie, kunnen zich bijwerkingen voordoen die optreden bij parenterale toediening van vancomycine. Daarom zijn de onderstaande bijwerkingen en frequenties opgenomen die verband houden met parenterale toediening van vancomycine.

Als vancomycine parenteraal wordt toegediend, zijn de meest voorkomende bijwerkingen flebitis, pseudo-allergische reacties en roodheid van het bovenlichaam (“red neck syndrome”) in verband met te snelle intraveneuze infusie van vancomycine.

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. |
| Immuunsysteemaandoeningen: | |
| Zelden | Overgevoeligheidsreacties, anafylactische reacties |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen: | |
| Soms | Voorbijgaand of permanent gehoorverlies |
| Zelden | Vertigo, tinnitus, duizeligheid |
| Cardiac disorders | |
| Zeer zelden | Hartstilstand |
| Bloedvataandoeningen: | |
| Vaak | Verlaging van de bloeddruk |
| Zelden | Vasculitis |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: | |
| Vaak | Dyspnoe, stridor |
| Maagdarmstelselaandoeningen: | |
| Zelden | Nausea |
| Zeer zelden | Pseudomembraneuze enterocolitis |
| Niet bekend | Braken, diarree |
| Huid- en onderhuidaandoeningen: | |
| Vaak | Roodheid van het bovenlichaam ("rode-mansyndroom"), exantheem en slijmvliesontsteking, pruritus, urticaria |
| Zeer zelden | Dermatitis exfoliativa, syndroom van Stevens-Johnson, syndroom van Lyell, lineaire IgA bulleuze dermatose |
| Niet bekend | Eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), AGEP (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.

Intraveneuze vancomycine moet langzaam worden geïnfuseerd. 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. 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.

Als een bulleuze aandoening wordt vermoed, moet het geneesmiddel niet langer worden gebruikt en moet er een specialistische dermatologische beoordeling worden gegeven.

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

Vancomycine wordt slecht geabsorbeerd na orale toediening. Echter in geval van nierinsufficiëntie en colitis kan accumulatie met hoge serumconcentraties optreden. De incidentie van ototoxiciteit en nefrotoxiciteit kan zijn verhoogd bij patiënten met verhoogde serumconcentraties (> 35 µg/ml 1 uur na infusie of > 10 µg/ml direct voor infusie). Omdat vancomycine hoofdzakelijk wordt geëlimineerd door middel van glomerulaire filtratie, kan accumulatie optreden als de nierfunctie is verminderd door leeftijdsgebonden factoren, de onderliggende aandoening, het gebruik van nefrotoxische middelen (aminoglycosides, cisplatine, amfotericine etc.), of volumedepletie (bijvoorbeeld als gevolg van gelijktijdig gebruik van diuretica). Voor de behandeling wordt ondersteunende zorg geadviseerd en het in stand houden van glomerulaire filtratie. Als een verminderde nierfunctie wordt vermoed dienen serumconcentraties te worden gecontroleerd en de dosering aangepast (zie ook rubriek 4.2: "Dosering en wijze van toediening").

Het is niet goed mogelijk vancomycine uit plasma te verwijderen door middel van dialyse. Een verhoogde vancomycineklaring door high-flux hemodialyse, hemofiltratie en hemoperfusie met polysulfon hars is gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Algemene eigenschappen

De ATC-code voor de orale toedieningsvormen van vancomycine is A07AA09 (Antidiarrheals, intestinal anti-inflammatory/anti-infective agents).

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 bactericide voor micro-organismen die zich splitsen. Bovendien tast het de permeabiliteit van het bacteriële celmembraan en de RNA-synthese aan. Het geneesmiddel werkt als bactericide voor micro-organismen die zich splitsen.

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.

Breekpunten van gevoeligheidstesten

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>Clostridium difficile</i> ¹ | ≤ 2 mg/L | > 2 mg/L |

¹ De breekpunten zijn gebaseerd op epidemiologische cut-off waarden (ECOFF's), die onderscheid maken tussen wild-type isolaten en die met verminderde gevoeligheid.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Vancomycine wordt na orale toediening gewoonlijk niet geabsorbeerd in het bloed. De absorptie kan echter worden verbeterd bij patiënten met inflammatoire aandoeningen van het darmslijmvlies of met door *Clostridium difficile* geïnduceerde pseudomembraneuze colitis. Dit kan leiden tot accumulatie van vancomycine bij patiënten met een gelijktijdig bestaande nierfunctievermindering.

Eliminatie

Een orale dosis wordt bijna uitsluitend uitgescheiden in de feces. Tijdens meervoudige doseringen van 250 mg elke 8 uur bedroegen bij 7 doses de concentraties vancomycine in de feces van vrijwilligers meer dan 100 mg/kg in het merendeel van de monsters. In het bloed werden geen concentraties vastgesteld en in de urine werd niet meer dan 0,76% teruggevonden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polyethyleenglycol, gelatine, indigokarmijn (E132), zwart en rood ijzeroxide (E172) en titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Twee jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking van 20 capsules Vancocin CP 250 mg in twee doordrukstrips van PVC/PE/Aclar (polyvinylchloride/polyethyleen/Aclar) met elk 10 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Tel. 035 – 528 39 57

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vancocin CP 250 mg, capsules, is in het register ingeschreven onder RVG 11984.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 januari 1989

Datum van laatste verlenging: 16 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 7: 10 augustus 2018.