

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vancomycine Noridem 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 500 mg vancomycinehydrochloride overeenkomend met 500.000 IE vancomycine.

Na reconstitutie met 10 ml water voor injecties 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.

Een wit tot roze poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Intraveneuze toediening

Vancomycine Noridem 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
- acute bacteriële meningitis

Vancomycine Noridem 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.

Orale toediening

Vancomycine Noridem is binnen alle leeftijdsgroepen geïndiceerd voor de behandeling van een infectie met *Clostridioides difficile* (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

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 één 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):

PML (weken)	Dosis (mg/kg)	Toedieningsinterval (uren)
< 29	15	24
29 – 35	15	12
> 35	15	8

PML: post-menstruele leeftijd [(tijd verstreken tussen de eerste dag van de laatste menstruatieperiode en de geboorte (zwangerschapsduur) plus de tijd die is 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
------------------	-------------------------

Gecomplieerde 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***
Acute bacteriële meningitis	10 tot 21 dagen

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

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

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

Speciale populaties

Ouderen

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

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 of 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 worden 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 RTT 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):

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

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

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.

Orale toediening

Patiënten van 12 jaar en ouder

Behandeling van *Clostridioides difficile*-infectie (CDI):

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 maximale dagelijkse dosis mag niet meer bedragen dan 2 g.

Bij patiënten met diverse recidieven kan worden overwogen de actuele CDI-episode te behandelen met vancomycine 125 mg viermaal daags gedurende 10 dagen, gevolgd door ofwel een afbouw van de dosis, bijv. een geleidelijke verlaging tot 125 mg per dag, ofwel een pulskuur, bijv. gedurende ten minste 3 weken elke 2-3 dagen 125-500 mg/dag.

Neonaten, zuigelingen en kinderen jonger dan 12 jaar

De aanbevolen dosis vancomycine is elke 6 uur 10 mg/kg oraal gedurende 10 dagen. De maximale dagelijkse dosis mag niet meer bedragen dan 2 g.

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

Controle van de serumconcentraties vancomycine

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

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

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

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

Orale toediening

De inhoud van injectieflacons voor parenterale toediening kan worden gebruikt.

Elke dosis kan worden gerestitueerd in 30 ml water en aan de patiënt worden gegeven om op te drinken of worden toegediend via een neus-maagsonde (zie ook rubriek 6.6).

Smaaksiropen kunnen voorafgaand aan de toediening toegevoegd worden aan de oplossing om de smaak te verbeteren.

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoelighedsreacties

Er zijn ernstige en af en toe fatale overgevoelighedsreacties mogelijk (zie rubrieken 4.3 en 4.8). In geval van overgevoelighedsreacties 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 gehoorvermogen en tevens bij gelijktijdige toediening van nefrotoxische respectievelijk ototoxische stoffen (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Oogaandoeningen

Vancomycine Noridem 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 cataract-operaties.

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).

Geneesmiddeleninteracties met anestetica

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.

Orale toediening

De intraveneuze toediening van vancomycine is niet werkzaam voor de behandeling van een *Clostridioides difficile*-infectie. Voor deze indicatie moet vancomycine oraal worden toegediend.

Testen op kolonisatie van *Clostridioides difficile* of toxine wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 1 jaar vanwege de hoge mate van asymptomatisch kolonisatie, tenzij er sprake is van ernstige diarree bij zuigelingen met risicofactoren voor stase zoals de ziekte van Hirschsprung, geopereerde anale atresie of andere ernstige motiliteitsaandoeningen. Er moet altijd worden gezocht naar alternatieve etiologieën en *Clostridioides difficile*-enterocolitis dient te worden aangetoond.

Mogelijkheid van systemische absorptie

De absorptie kan worden verbeterd bij patiënten met inflammatoire aandoeningen van het darmslijmvlies of met door *Clostridioides 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, hoe groter het risico op ontwikkeling van bijwerkingen die verband houden met parenterale toediening van vancomycine. De serumconcentraties vancomycine bij 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

Oraal vancomycinegebruik verhoogt de kans op vancomycine-resistente *Enterococci*-populaties in het maagdarmkanaal. Derhalve wordt zorgvuldig gebruik van orale vancomycine aanbevolen.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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 anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.4).

Er zijn meldingen dat de frequentie van infusiegerelateerde bijwerkingen toeneemt bij gelijktijdige toediening van anesthetica. Infusiegerelateerde bijwerkingen kunnen worden beperkt als vancomycine wordt toegediend over 60 minuten voor inductie van de anesthesie. Bij toediening tijdens anesthesie moeten de doses verdund zijn tot 5 mg/ml of minder 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.

Gelijktijdig of opeenvolgend systemisch of topisch gebruik van andere mogelijk otoxische of nefrotoxische geneesmiddelen, zoals amfotericine-B, aminoglycosiden, bacitracine, polymyxine-B, colistine, viomycine, cisplatine, lisdiuretica, piperacilline/tazobactam en NSAID's kan de toxiciteit van vancomycine versterken en vereist derhalve zorgvuldige controle van de patiënt (zie rubriek 4.4).

Orale toediening: overwogen moet worden om het gebruik van protonpompremmers en anti-motiliteitsmiddelen te staken overeenkomstig de plaatselijke richtlijnen voor de behandeling van *Clostridioides difficile*-infecties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn teratologische onderzoeken uitgevoerd met vijf keer de humane dosis bij ratten en drie keer de humane dosis bij konijnen. Deze onderzoeken hebben geen bewijs opgeleverd dat vancomycine schadelijk

is voor de foetus. In een gecontroleerd klinisch onderzoek werden de potentiële ototoxische en nefrotoxische effecten van vancomycine-hydrochloride op zuigelingen geëvalueerd wanneer het geneesmiddel werd toegediend aan zwangere vrouwen voor ernstige stafylokokkeninfecties die intraveneus drugsmisbruik compliceren. 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 dit kon niet worden toegeschreven aan vancomycine. Omdat vancomycine alleen in het tweede en derde trimester werd toegediend, is het niet bekend of het foetale schade veroorzaakt. Daarom mag vancomycine uitsluitend worden gegeven tijdens de zwangerschap als dat duidelijk noodzakelijk is 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.

Borstvoeding

Vancomycine-hydrochloride wordt uitgescheiden in de moedermelk. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van vancomycine aan vrouwen die borstvoeding geven. Het is onwaarschijnlijk dat een zuigeling een significante hoeveelheid vancomycine uit het maagdarmkanaal kan absorberen.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Parenterale formuleringen voor oraal gebruik: De absorptie van vancomycine uit het maagdarmkanaal is verwaarloosbaar. Bij ernstige ontsteking van het darmslijmvlies, met name in combinatie met nierinsufficiëntie, kunnen zich echter bijwerkingen voordoen die optreden bij parenterale toediening 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) 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
Immuunsysteemaandoeningen:	
Zelden	Overgevoelighedsreacties, 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	Dyspneu, stridor
Maagdarmsstelselaandoeningen:	
Zelden	Misselijkheid
Zeer zelden	Pseudomembraneuze enterocolitis
Niet bekend	Braken, diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen:	
Vaak	Roodheid van het bovenlichaam ('rodemansyndroom'), exantheem en slijmvliesontsteking, pruritus, urticaria
Zeer zelden	Exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN), 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	Geneesmiddelenkoorts, 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 rubriek 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 is 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

Ondersteunende zorg wordt geadviseerd, met handhaving van de glomerulaire filtratie. Vancomycine wordt slecht uit het bloed verwijderd door hemodialyse of peritoneale dialyse. Hemoperfusie met Amberlite-hars XAD-4 is van beperkt nut gebleken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Glycopeptide-antibiotica

ATC-code: J01XA01 voor intraveneus gebruik en A07AA09 voor oraal gebruik

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-analyl-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 methicilline-resistente *staphylococcus*-stammen (MRSA) met verminderde gevoeligheid voor vancomycine gemeld. De verminderde gevoeligheid voor of resistentie tegen *Staphylococcus* wordt niet goed begrepen. Hiervoor zijn verscheidene genetische elementen en een veelheid aan mutaties vereist.

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

Synergisme

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

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

Breekpunten voor het testen van de gevoeligheid

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.

Breekpunten voor minimale remmende concentratie (MIC) die zijn vastgesteld door het Europese Comité

met betrekking tot antimicrobiële gevoeligheidstesten (EUCAST versie 13.1, geldig vanaf 29 juni 2023) zijn als volgt:

	Gevoelig	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Coagulase-negatieve stafylokokken ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Streptococcus-groepen A, B, C en G ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Grampositieve anaerobe soorten (behalve <i>Clostridioides difficile</i>)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Clostridioides difficile</i> ²	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Streptococci van de <i>Viridans</i> -groep ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Corynebacterium</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> en <i>urinae</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Bacillus</i> spp. (behalve <i>B. Anthracis</i>)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹ Resistente isolaten zijn zeldzaam of nog niet gemeld. De testresultaten van de identificatie en antimicrobiële gevoeligheid van een dergelijk isolaat moet worden bevestigd en het isolaat moet naar een referentielaboratorium worden gestuurd.

² De breekpunten zijn gebaseerd op epidemiologische cut-off waarden (ECOFF's) en hebben betrekking op orale behandeling van *C. difficile*-infecties met vancomycine. Er zijn geen doorslaggevende klinische gegevens met betrekking tot de relatie tussen MIC's en uitkomsten.

<u>Over het algemeen gevoelige soorten</u>
Grampositieve aerobe soorten <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Methicilline-resistente <i>Staphylococcus aureus</i> Coagulase-negatieve <i>Staphylococci</i> <i>Streptococcus</i> groep spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
Anaerobe soorten <i>Clostridioides</i> spp. behalve <i>Clostridioides innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Soorten waarvoor verworven weerstand mogelijk een probleem is <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Inherent resistent</u>

Alle gramnegatieve bacteriën

Grampositieve anaerobe soorten

Erysipelothrix rhusiopathiae

Heterofermentative Lactobacillus

Leuconostoc spp.

Pediococcus spp.

Anaerobe soorten

Clostridioides innocuum

Het optreden van resistentie tegen vancomycine verschilt per ziekenhuis en daarom dient er contact te worden opgenomen met een lokaal microbiologisch laboratorium voor relevante lokale informatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Vancomycine wordt intraveneus toegediend voor de behandeling van systemische infecties.

In 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.

Vancomycine wordt na orale toediening gewoonlijk niet geabsorbeerd in het bloed. Absorptie kan echter plaatsvinden na orale toediening bij patiënten met (pseudomembraneuze) colitis. Dit kan leiden tot accumulatie van vancomycine bij patiënten met een gelijktijdig bestaande nierfunctievermindering.

Distributie

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

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van vancomycine is 4 tot 6 uur bij patiënten met een normale nierfunctie 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.

Na orale toediening wordt slechts een fractie van de toegediende dosis teruggevonden in de urine. Daarentegen worden hoge concentraties vancomycine aangetroffen in de feces (>3100 mg/kg bij doses van 2 g/dag).

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 door 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 leverinsufficiëntie.

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 zien 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 en 1,05 l/kg, terwijl de klaring

varieert tussen 0,33 en 1,87 ml/kg/min.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hoewel er geen langetermijnonderzoeken bij dieren zijn uitgevoerd om het carcinogeen potentieel te beoordelen, is er geen mutageen potentieel van vancomycine aangetroffen in standaard laboratoriumtests. Er zijn geen definitieve vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zoutzuur (voor aanpassing van de pH).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Vancomycine-oplossing heeft een lage pH, wat kan leiden tot chemische of fysische instabiliteit wanneer het wordt vermengd met andere stoffen. Vermenging met alkalische oplossingen moet worden vermeden. Elke parenterale oplossing dient voorafgaand aan gebruik visueel te worden gecontroleerd op neerslag en verkleuring.

Van mengsels van oplossingen van vancomycine en bètalactamantibiotica is gebleken dat ze fysisch onverenigbaar zijn. De kans op precipitaat stijgt bij hogere concentraties van vancomycine. Het wordt aanbevolen om de infuuslijnen goed te spoelen tussen de toedieningen van deze antibiotica. Ook wordt aanbevolen om oplossingen van vancomycine te verdunnen tot 5 mg / ml of minder.

Hoewel een intravitreale injectie geen goedgekeurde toedieningsweg is voor vancomycine, is precipitaat gemeld na intravitreale injectie van vancomycine en ceftazidime voor endoftalmitis bij gebruik van verschillende spuiten en naalden. De precipitaten losten geleidelijk op, met een volledige reiniging van de glasvochtholte in twee maanden tijd en met verbetering van de gezichtsscherpte.

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

6.3 Houdbaarheid

Poeder verpakt voor verkoop

3 jaar

Na reconstitutie /verdunning

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en -condities onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 – 8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder:

Bewaren beneden 25°C. Bewaar de injectieflacon in de doos ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie /verdunning Voor bewaarcondities van het gereconstitueerde/verdunde geneesmiddel, zie

rubriek 6.3.

Voorafgaand aan toediening moeten parenterale geneesmiddelen visueel worden gecontroleerd op vaste deeltjes en verkleuring wanneer de oplossing of primaire verpakking dat toelaat. Oplossingen van het parenterale poeder bestemd voor orale toediening, kunnen 96 uur in de koelkast (2 – 8 °C) worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

19 ml injectieflacons van kleurloos glas (type I), afgesloten met rubberen (type I) sluiting en verzegeld met aluminium dop en een witte kunststof flip-off dop.

Verpakkingsgrootten: 1, 5, 10 en 20 injectieflacons.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Het poeder moet gereconstitueerd worden en het resulterende concentraat moet voorafgaand aan gebruik worden verdund.

Bereiding van het gereconstitueerde concentraat

Voeg vlak voor gebruik 10 ml water voor injecties (Ph.Eur.) toe aan de injectieflacon. Injectieflacons die op deze manier zijn gereconstitueerd, leveren een oplossing op van 50 mg/ml. Bij reconstitutie in water vormt het een heldere oplossing.

Voor bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3 'Houdbaarheid'. VERDERE VERDUNNING IS NOODZAKELIJK. Lees de volgende instructies:

Intermitterende infusie is de wijze van toediening die de voorkeur heeft. Gereconstitueerde oplossingen die 500 mg vancomycine-hydrochloride bevatten, moeten worden verdund met minstens 100 ml 0,9% natriumchloride (9 mg/ml) of 5 % dextrose. De gewenste dosis moet intraveneus worden toegediend in een tijdsbestek van ten minste 60 minuten.

Bij toediening over een kortere tijd of in hogere concentraties bestaat de kans dat er behalve tromboflebitis aanzienlijke hypotensie optreedt. Snelle toediening kan ook leiden tot roodheid en tijdelijke huiduitslag op de nek en schouders.

Continue infusie (dient uitsluitend te worden gebruikt wanneer intermitterende infusie niet mogelijk is). Twee tot vier injectieflacons (1 – 2 g) kunnen worden toegevoegd aan een voldoende grote hoeveelheid van 0,9 % natriumchloride (9 mg/ml) of 5 % dextrose, zodat de gewenste dagelijkse dosis langzaam kan worden toegediend via een druppelinfuus over een tijdsbestek van 24 uur.

Concentraties van maximaal 5 mg/ml worden aanbevolen. Bij patiënten bij wie de vloeistofinname moet worden beperkt, kan een concentratie tot 10 mg / ml worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Elke dosis moet worden toegediend met een snelheid van maximaal 10 mg/min.

Voor bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3 'Houdbaarheid'.

Voorafgaand aan toediening moet de gereconstitueerde en verdunde oplossing visueel worden gecontroleerd op vaste deeltjes en verkleuring. Alleen heldere, kleurloze tot enigszins geelbruine

oplossing vrij van deeltjes moet worden gebruikt.

Orale toediening

De inhoud van injectieflacons voor parenterale toediening kan worden gebruikt. Smaaksiropen kunnen voorafgaand aan de toediening toegevoegd worden aan de oplossing om de smaak te verbeteren.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia
Cyprus

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

RVG 134778

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 januari 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST