

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 500 mg vancomycine(hydrochloride), gelijkwaardig aan 500.000 IE vancomycine.

Elke flacon bevat 1000 mg vancomycine(hydrochloride), gelijkwaardig aan 1.000.000 IE vancomycine.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Een vancomycine-oplossing, intraveneus gebruikt, is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, potentieel levensgevaarlijke infecties door gevoelige grampositieve micro-organismen die niet kunnen worden behandeld met of niet hebben gereageerd op andere doeltreffende, minder toxische antibacteriële geneesmiddelen, zoals penicillines en cefalosporines.

Vancomycine is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf de geboorte.

Vancomycine mag alleen worden gebruikt in gevallen waarin er een specifieke indicatie is, om de kans op het ontstaan van resistentie te minimaliseren.

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

- gecompliceerde huid- en wekedeleninfecties (cSSTI)
- bot- en gewrichtsinfecties,
- buiten het ziekenhuis verworven pneumonie (CAP),
- in het ziekenhuis verworven pneumonie (HAP), inclusief ventilatorgeassocieerde pneumonie (VAP),
- infectieuze endocarditis.

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

Vancomycine is ook geïndiceerd bij alle leeftijdsgroepen voor de perioperatieve profylaxe tegen bacteriële endocarditis, bij patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van bacteriële endocarditis wanneer zij ingrijpende chirurgische procedures ondergaan.

Er dient rekening te worden gehouden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële geneesmiddelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Vancomycine moet, waar van toepassing, worden toegediend in combinatie met andere antibacteriële middelen. De initiële dosis moet worden gebaseerd op het totale lichaamsgewicht. Volgende dosisaanpassingen moeten worden gebaseerd op de serumconcentraties om gerichte therapeutische concentraties te verkrijgen. De nierfunctie moet in overweging worden genomen voor volgende doses en het toedieningsinterval.

De volgende doseringsschema's worden aanbevolen:

Patiënten van 12 jaar en ouder:

De aanbevolen dosis is 15 tot 20 mg/kg lichaamsgewicht elke 8 tot 12 uur (maximaal 2 g per dosis). Bij ernstig zieke patiënten kan een oplaaddosis van 25-30 mg/kg lichaamsgewicht worden gebruikt om snel de gerichte dalconcentraties (minimale werkzame serumconcentratie) van vancomycine in serum te bereiken.

Zuigelingen en kinderen van één maand tot jonger dan 12 jaar:

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

Voldragen neonaten (van de geboorte tot 27 dagen postnatale leeftijd) en premature neonaten (van de geboorte tot de verwachte bevallingsdatum plus 27 dagen)

Voor het bepalen van het doseerschema voor neonaten moet het advies van een arts die ervaring heeft in de behandeling van neonaten worden ingewonnen. In onderstaande tabel wordt een mogelijke manier afgebeeld om vancomycine te doseren bij neonaten: (zie rubriek 4.4)

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

PML: postmenstruele 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)].

Duur van de behandeling

De voorgestelde behandelingsduur wordt weergegeven in onderstaande tabel. De duur van de behandeling moet in elk geval worden aangepast aan het type en de ernst van de infectie en aan de individuele klinische respons.

Indicatie	Behandelingsduur
Gecompliceerde huid- en wekdeleninfecties	
- niet-necrotiserend	7 tot 14 dagen
- necrotiserend	4 tot 6 weken*
Bot- en gewrichtsinfecties	4 tot 6 weken **
Buiten het ziekenhuis verworven pneumonie	7 tot 14 dagen

In het ziekenhuis verworven pneumonie, inclusief ventilatorgeassocieerde pneumonie	7 tot 14 dagen
Infectieuze endocarditis	4 tot 6 weken ***

* Doorgaan tot er geen verdere wondreiniging nodig is, de patiënt klinisch verbeterd is, en de patiënt koortsvrij is gedurende 48 tot 72 uur

** Langere kuren van orale suppressiebehandeling met geschikte antibiotica moeten worden overwogen voor prothetische gewrichtsinfecties

***Duur en behoefte van combinatietherapie op basis van kleptypen en organisme

Speciale populaties

Oudere patiënten:

Een lagere onderhoudsdosis kan noodzakelijk zijn door de leeftijdgebonden afname van de nierfunctie.

Patiënten met een verstoorde nierfunctie

Bij volwassen en pediatrie patiënten met nierinsufficiëntie moet worden overwogen om een initiële startdosis te geven gevolgd door minimale werkzame serumconcentraties van vancomycine, in plaats van een gepland doseerschema, voornamelijk bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of bij patiënten die nierfunctievervangende therapie (RRT) ondergaan vanwege vele variërende factoren die de vancomycineconcentraties erin kunnen beïnvloeden.

Bij patiënten met mild tot matig nierfalen mag de startdosis niet worden verlaagd. Bij patiënten met ernstig nierfalen geniet het de voorkeur om het toedieningsinterval te verlengen in plaats van lagere dagdoses toe te dienen.

De nodige aandacht moet worden geschonken aan de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de klaring van vancomycine kunnen verminderen en/of de bijwerkingen ervan kunnen versterken (zie rubriek 4.4).

Vancomycine is slecht dialyseerbaar door middel van intermitterende hemodialyse. Het gebruik van high-flux membranen en continue nierfunctievervangende therapie (CRRT) verhoogt echter de klaring van vancomycine en vereist doorgaans vervangingsdoses (doorgaans na de hemodialysesessie in geval van intermitterende hemodialyse).

Volwassenen

Dosisaanpassingen bij volwassen patiënten kunnen worden gebaseerd op de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) aan de hand van de volgende formule:

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

Vrouwen: $0,85 \times \text{waarde berekend door de bovenstaande formule}$

De gebruikelijke startdosis voor volwassen patiënten is 15 tot 20 mg/kg die elke 24 uur kan worden toegediend aan patiënten met een creatinineklaring tussen 20 tot 49 ml/min. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 20 ml/min) of patiënten op nierfunctievervangende therapie, kunnen de passende timing en hoeveelheid van volgende doses in grote mate afhangen van de RRT-modaliteit, en moeten deze worden gebaseerd op de dalserumwaarden van vancomycine en op de residuele nierfunctie (zie rubriek 4.4). Afhankelijk van de klinische situatie moet worden overwogen om de volgende dosis niet toe te dienen in afwachting van de resultaten van de vancomycinewaarden.

Bij kritiek zieke patiënten met nierinsufficiëntie mag de initiële oplaaddosis (25 tot 30 mg/kg) niet worden verminderd.

Pediatrische patiënten

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

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

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

Voor neonaten en zuigelingen jonger dan 1 jaar moet deskundig advies worden ingewonnen omdat de gereviseerde Schwartz-formule niet van toepassing is op hen.

Toepassingsgericht doseringsadvies voor pediatrische patiënten wordt weergegeven in onderstaande tabel dat dezelfde principes volgt als voor volwassen patiënten.

GFR (ml/min/1,73 m ²)	IV dosis	Frequentie
50 – 30	15 mg/kg	elke 12 uur
29 – 10	15 mg/kg	elke 24 uur
< 10	10 - 15 mg/kg	Nieuwe dosis op basis van waarden*
Intermitterende hemodialyse		
Peritoneale dialyse		
Continue nierfunctievervangende therapie	15 mg/kg	Nieuwe dosis op basis van waarden *

* De passende timing en hoeveelheid van volgende doses hangen in grote mate af van de RRT-modaliteit en deze moeten worden gebaseerd op de serumconcentraties van vancomycine die voorafgaand aan toediening verkregen zijn en op de residuele nierfunctie. Afhankelijk van de klinische situatie moet worden overwogen om de volgende dosis niet toe te dienen in afwachting van de resultaten van de vancomycinewaarden.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Zwangerschap

Significant hogere doses kunnen vereist zijn om therapeutische serumconcentraties te bereiken bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.6).

Obese patiënten:

Bij patiënten met overgewicht moet de initiële dosis individueel worden aangepast op basis van het totale lichaamsgewicht, net als bij patiënten zonder overgewicht.

Controle van de vancomycineserumspiegel

De frequentie van therapeutische geneesmiddelenmonitoring (TDM) moet individueel worden aangepast op basis van de klinische situatie en respons op de behandeling, gaande van dagelijkse staalafname wat kan vereist zijn bij bepaalde hemodynamisch instabiele patiënten tot minstens eenmaal per week bij stabiele patiënten die een respons op de behandeling vertonen. Bij patiënten met een normale nierfunctie, moet de serumconcentratie van vancomycine worden gecontroleerd op de tweede dag van de behandeling onmiddellijk voorafgaand aan de volgende dosis.

Bij patiënten op intermitterende hemodialyse moeten de vancomycinewaarden doorgaans worden verkregen voorafgaand aan de aanvang van de hemodialysesessie.

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

Therapeutische dalbloedwaarden (minimumwaarden) van vancomycine moeten doorgaans 10-20 mg/l bedragen, afhankelijk van de infectieplaats en gevoeligheid van het pathogeen. Dalwaarden van 15-20 mg/l worden doorgaans aanbevolen door klinische laboratoria om gevoelig-geclassificeerde pathogenen met MIC \geq 1 mg/l beter te behandelen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Op model gebaseerde methoden kunnen nuttig zijn bij de voorspelling van individuele dosisvereisten om een adequate AUC te bereiken. De op model gebaseerde benadering kan worden gebruikt bij zowel het berekenen van de gepersonaliseerde startdosis als voor dosisaanpassingen gebaseerd op TDM-resultaten (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Intraveneuze toediening

Intraveneus vancomycine wordt doorgaans toegediend als een intermitterend infuus en de dosisaanbevelingen die in deze rubriek worden voorgesteld voor de intraveneuze route, stemmen overeen met dit toedieningstype.

Vancomycine mag uitsluitend worden toegediend als een traag intraveneus infuus gedurende minstens één uur of bij een maximale snelheid van 10 mg/min. (afhankelijk van wat langer duurt) en moet voldoende verdund zijn (minstens 100 ml per 500 mg of minstens 200 ml per 1000 mg) (zie rubriek 4.4).

Patiënten bij wie de vochtinname moet worden beperkt, kunnen ook de oplossing van 500 mg/50 ml of 1000 mg/100 ml krijgen, hoewel het risico van infusiegerelateerde bijwerkingen kan worden verhoogd bij deze hogere concentraties.

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

Een continu infuus met vancomycine kan worden overwogen, bv. bij patiënten met een instabiele vancomycineklaring.

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties zijn mogelijk (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Ingeval van overgevoeligheidsreacties moet de behandeling met vancomycine onmiddellijk worden stopgezet en moeten adequate noodmaatregelen worden gestart.

Bij patiënten die vancomycine op lange termijn krijgen of samen met andere geneesmiddelen die neutropenie of agranulocytose kunnen veroorzaken, moet de leukocytentelling op regelmatige intervallen worden gecontroleerd. Alle patiënten die vancomycine krijgen, moeten periodieke hematologische onderzoeken, urineanalyses, lever- en nierfunctietesten laten uitvoeren.

Vancomycine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met allergische reacties op teicoplanine, omdat kruisovergevoeligheid, waaronder anafylactische shock, kan optreden.

Spectrum van antibacteriële activiteit

Het spectrum van antibacteriële activiteit van vancomycine is beperkt tot gram-positieve organismen. Het is niet geschikt voor gebruik als enig middel bij de behandeling van bepaalde types infecties, tenzij het pathogeen al gedocumenteerd is en geweten is dat het gevoelig is of als er een duidelijk vermoeden bestaat dat het (de) meest waarschijnlijke pathogeen (pathogenen) geschikt zou (den) zijn voor behandeling met vancomycine.

Bij het rationele gebruik van vancomycine moet rekening worden gehouden met het bacteriële spectrum van activiteit, het veiligheidsprofiel en de geschiktheid van standaard antibacteriële therapie voor de behandeling van de individuele patiënt.

Ototoxiciteit:

Er is tijdelijke en permanente ototoxiciteit (zie rubriek 4.8) gemeld bij patiënten met een bestaande doofheid, die zeer hoge intraveneuze doses kregen of die gelijktijdig werden behandeld met andere ototoxische geneesmiddelen, zoals aminoglycosiden. Vancomycine moet eveneens worden vermeden bij patiënten met eerder gehoorsverlies. De doofheid kan worden voorafgegaan door tinnitus. Uit de ervaring met andere antibiotica valt af te leiden dat de doofheid kan verergeren ook als de behandeling is stopgezet. Om het risico op ototoxiciteit te beperken moet de bloedspiegel periodiek worden gecontroleerd. Ook wordt aanbevolen om het gehoor periodiek te controleren.

Ouderen zijn voornamelijk vatbaar voor gehoorschade. Het controleren van de vestibulaire en auditieve functie bij ouderen moet worden uitgevoerd tijdens en na de behandeling. Gelijktijdig of sequentieel gebruik van andere ototoxische stoffen moet worden vermeden.

Infusiegerelateerde reacties

Snelle toediening van een bolus (d.w.z. binnen enkele minuten) kan gepaard gaan met ernstige hypotensie (met inbegrip van shock en in zeldzame gevallen hartstilstand), histamine-achtige reacties en maculopapuleuze of erythematuze uitslag ('red man'- of 'red neck'-syndroom). Vancomycine moet langzaam worden geïnfuseerd in een verdunde oplossing (2,5 tot 5,0 g/l) met een snelheid van niet meer dan 10 mg/min, in een periode van niet minder dan 60 minuten om bijwerkingen gerelateerd aan een snelle infusie te voorkomen. Bij stopzetting van de infusie verdwijnen deze reacties doorgaans direct.

De frequentie van infusiegerelateerde reacties (hypotensie, roodheid, erytheem, urticaria en pruritus) neemt toe met de gelijktijdige toediening van anesthetica (zie rubriek 4.5). Dit kan worden verminderd door de toediening van vancomycine via een infuus over minstens 60 minuten, voorafgaand aan anesthesische inductie.

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 exanthematuze 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.

Nefrotoxiciteit

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

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

Oogaandoeningen

Vancomycine is niet toegestaan voor intracameraal of intravitreaal gebruik, inclusief profylaxe van endoftalmitis.

Hemorragische occlusieve retinale vasculitis (HORV), inclusief permanent verlies van het gezichtsvermogen, is in individuele gevallen waargenomen na intracameraal of intravitreaal gebruik van vancomycine tijdens of na cataractchirurgie.

Reacties op de toedieningsplek

Pijn en tromboflebitis kunnen optreden bij vele patiënten die intraveneus vancomycine krijgen en kunnen occasioneel ernstig zijn. De frequentie en ernst van tromboflebitis kunnen tot een minimum worden beperkt door het geneesmiddel langzaam als een verdunde oplossing toe te dienen (zie rubriek 4.2) en door regelmatig de infusieplaatsen te wisselen.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere mogelijk nefrotoxische of ototoxische medicijnen:

Toediening van vancomycine gelijk met of na toediening van andere potentieel neurotoxische en/of nefrotoxische werkzame stoffen, met name gentamicine, amfotericine B, streptomycine, neomycine, kanamycine, amikacine, tobramycine, viomycine, bacitracine, polymyxine B, colistine, cisplatine en piperacilline/tazobactam kan de nefrotoxiciteit en/of ototoxiciteit van vancomycine potentiëren. In deze gevallen moet de patiënt onder streng medisch toezicht staan (zie rubriek 4.4).

Vanwege de synergetische actie (bijv. met gentamicine) in deze gevallen moet de maximumdosis van vancomycine beperkt blijven tot 500 mg om de 8 uur.

Anesthetica

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

Spierontspanners

Als vancomycine tijdens of direct na de operatie wordt toegediend, kan het effect (neuromusculaire blokkade) van spierontspanners (zoals succinylcholine) sterker en langduriger worden bij gelijktijdig gebruik.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er is onvoldoende ervaring inzake de veiligheid van vancomycine tijdens de zwangerschap bij mensen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren naar de reproductietoxiciteit zijn geen effecten gebleken op de ontwikkeling van het embryo, op de foetus of de dracht (zie rubriek 5.3). Vancomycine passeert echter wel de placenta en een mogelijk risico op embryonale en neonatale ototoxiciteit en nefrotoxiciteit kan niet worden uitgesloten. Daarom mag vancomycine uitsluitend worden gegeven tijdens de zwangerschap als dat duidelijk noodzakelijk is en na een zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen.

Borstvoeding:

Vancomycine gaat over in de moedermelk en dient daarom uitsluitend te worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding als de andere antibiotica niet doeltreffend zijn gebleken. Vancomycine moet met zorg worden gegeven aan moeders die borstvoeding geven vanwege de mogelijke bijwerkingen bij het kind (verstoring van de darmflora met diarree, kolonisatie met gistachtige schimmels en mogelijk sensibilisering).

Als dit geneesmiddel van belang is voor de zogende moeder, moet worden overwogen de borstvoeding stop te zetten.

Vruchtbaarheid:

Er werd geen onderzoek uitgevoerd naar het effect op de vruchtbaarheid, zie rubriek 5.3.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn flebitis, pseudo-allergische reacties en roodheid van het bovenlichaam ("rode neksyndroom") in verband met een 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).

Binnen elk frequentiegroep worden de bijwerkingen in volgorde van ernst, met de ernstigste eerst, vermeld.

De bijwerkingen die hieronder worden opgesomd zijn gerangschikt overeenkomstig de MedDRA-conventie en systeem/orgaanklassedatabase:

zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$) niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden ($\geq 1/10000$ tot $\leq 1/1000$): omkeerbare neutropenie, agranulocytose, eosinofilie, trombocytopenie, pancytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden ($\geq 1/10000$ tot $\leq 1/1000$): overgevoeligheidsreacties, anafylactische reacties.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms ($\geq 1/1000$ tot $\leq 1/100$): tijdelijk of blijvend gehoorverlies.

Zelden ($\geq 1/10000$ tot $\leq 1/1000$): vertigo, tinnitus, duizeligheid.

Hartaandoeningen

Zeer zelden ($\leq 1/10000$): hartstilstand.

Bloedvataandoeningen

Vaak ($> 1/100$ tot $\leq 1/10$): daling van de bloeddruk.

Zelden ($\geq 1/10000$ tot $\leq 1/1000$): vasculitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen

Vaak ($> 1/100$ tot $\leq 1/10$): dyspnoe, stridor.

Maag-darmstelselaandoeningen

Zelden ($\geq 1/10000$ tot $\leq 1/1000$): misselijkheid.

Zeer zelden ($\leq 1/10000$): pseudomembraneuze enterocolitis.

Frequentie onbekend: braken, diarree

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak ($> 1/100$ tot $\leq 1/10$): roodheid van het bovenlichaam ("rode neksyndroom"), exantheem en slijmvliesontsteking, pruritus, urticaria.

Zeer zelden ($\leq 1/10000$): exfoliatieve dermatitis, stevens-johnsonsyndroom, lineaire IgA bulleuze dermatitis, Toxische epidermale necrolyse (TEN).

Frequentie onbekend: eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), AGEP (acute generaliseerde exanthemateuze pustulose).

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak ($> 1/100$ tot $\leq 1/10$): nierinsufficiëntie die in eerste instantie blijkt uit een verhoogde serumcreatinine en serumureum.

Zelden ($\geq 1/10000$ tot $\leq 1/1000$): Interstitiële nefritis, acuut nierfalen.

Frequentie onbekend: acute tubulaire necrose

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak ($> 1/100$ tot $\leq 1/10$): flebitis, roodheid op het bovenlichaam en gezicht.

Zelden ($\geq 1/10000$ tot $\leq 1/1000$): geneesmiddelenkoorts, koude rillingen, pijn en kramp in de borst- en rugspieren.

Beschrijving van selectieve geneesmiddelenreacties

Omkeerbare neutropenie start doorgaans één week of langer na de aanvang van intraveneuze therapie of na een totale dosis van meer dan 25 g.

Tijdens of kort na een snelle infusie kunnen er anafylactische/anafylactoïde reacties, inclusief piepende ademhaling optreden. De reacties nemen af als de toediening wordt onderbroken, gewoonlijk tussen 20 minuten en 2 uur na stopzetting van de toediening. Vancomycine moet traag worden geïnfundeed (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Necrose kan optreden na intramusculaire injectie.

Tinnitus, mogelijk voorafgaand aan doofheid, moet als een indicatie voor stopzetting van de behandeling worden beschouwd.

Ototoxiciteit is hoofdzakelijk gemeld bij patiënten die hoge doses kregen, of bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met andere ototoxische geneesmiddelen, zoals aminoglycosiden, of bij patiënten die een bestaande beperking van de nierfunctie of het gehoor hadden.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel is over het algemeen consistent bij kinderen en volwassen patiënten. Nefrotoxiciteit werd beschreven bij kinderen, doorgaans in combinatie 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Toxiciteit door een overdosis is gemeld.

Pediatrische populatie

500 mg intraveneus aan een kind van 2 jaar heeft geleid tot een fatale intoxicatie.

Toediening van in totaal 56 g tijdens 10 dagen aan een volwassene leidde tot nierinsufficiëntie. In bepaalde omstandigheden met een hoog risico (bijv. in geval van ernstige nierinsufficiëntie) kunnen een hoge serumconcentratie en oto- en nefrotoxische effecten optreden.

Maatregelen in geval van overdosis

- Er is geen specifiek antidotum bekend.
- Een symptomatische behandeling met behoud van de nierfunctie is vereist.
- Vancomycine wordt nauwelijks verwijderd uit het bloed door hemodialyse of peritoneaaldialyse. Er is gebruik gemaakt van hemofiltratie of hemoperfusie met polysulfonharsen om de serumconcentratie van vancomycine te verlagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Algemene eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Vancomycine is een tricyclische glycopeptide antibioticum dat de synthese remt van de celwand in gevoelige bacteriën door zich met hoge affiniteit te binden aan de D-alanyl-D-alanine terminus van de celwand precursor eenheden. Het geneesmiddel is langzaam bacteriedodend voor het splitsen van micro-organismen. Daarnaast verstoort het de permeabiliteit van de bacteriële celmembraan en de RNA-synthese.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Vancomycine toont concentratie-onafhankelijke activiteit met betrekking tot het oppervlak onder de concentratie curve (AUC) gedeeld door de minimale remmingsconcentratie (MIC) van het doelorganisme als de primaire voorspellende parameter voor werkzaamheid. Op basis van in vitro gegevens over dieren en in beperkte mate over mensen, werd een AUC/MIC ratio van 400 vastgesteld als een FK/FD-doel om klinische werkzaamheid met vancomycine te bereiken. Om dit doel te bereiken wanneer MIC's $\geq 1,0$ mg/l zijn, zijn dosering in de bovenste gradatie en hoge dalserumconcentraties (15-20 mg/l) vereist (zie rubriek 4.2).

Resistentiemechanisme

Een verworven resistentie tegen glycopeptiden komt het vaakst voor in enterokokken en is gebaseerd op de verwerving van diverse van-gencomplexen die het D-alanyl-D-alanine doel wijzigt naar D-alanyl-D-lactaat of D-alanyl-D-serine die zich slecht binden aan vancomycine. In sommige landen wordt er steeds meer resistentie waargenomen, vooral van enterokokken; met name de multiresistente stammen van *Enterococcus faecium* zijn alarmerend..

Van genen zijn zelden aangetroffen in *Staphylococcus aureus*, waar veranderingen in de structuur van de celwand leiden tot een 'tussenliggende' gevoeligheid, die meestal heterogeen is. Methicilline-resistente stafylokokkenstammen (MRSA) met verminderde gevoeligheid voor vancomycine werden eveneens gemeld. De afgenomen gevoeligheid of resistentie voor vancomycine in *Staphylococcus* is onduidelijk. Verschillende genetische elementen en meervoudige mutaties zijn vereist.

Er is geen kruisresistentie tussen vancomycine en andere antibiotica. Kruisresistentie met andere glycopeptide antibiotica, zoals teicoplanine, komt wel voor. Secundaire ontwikkeling van resistentie tijdens de behandeling komt zelden voor.

Synergisme

De combinatie van vancomycine met een aminoglycoside antibioticum heeft een synergetisch effect tegen veel stammen van *Staphylococcus aureus*, D-streptococci die geen enterococci zijn, en enterococci van de Viridansgroep. De combinatie van vancomycine met een cefalosporine heeft een synergetisch effect tegen bepaalde stammen *Staphylococcus epidermidis* die resistent zijn voor oxacilline, en de combinatie van vancomycine met rifampicine heeft een synergetisch effect tegen *Staphylococcus epidermidis* en een deels synergetisch effect tegen bepaalde stammen van *Staphylococcus aureus*. Aangezien vancomycine in combinatie met een cefalosporine ook een

antagonistisch effect kan hebben tegen bepaalde stammen van *Staphylococcus epidermidis* en in combinatie met rifampicine tegen sommige stammen van *Staphylococcus aureus* is het nuttig om vooraf te testen op synergisme.

Er dienen specimens te worden verkregen voor een bacteriële cultuur, om de veroorzakende organismen te isoleren en te identificeren en de gevoeligheid voor vancomycine te bepalen.

Breekpunten voor het testen van de gevoeligheid

Vancomycine is actief tegen gram-positieve bacteriën, zoals stafylokokken, streptokokken, enterokokken, pneumokokken en clostridia. Gram-negatieve bacteriën zijn resistent.

De prevalentie van verworven resistentie kan van gebied tot gebied variëren en kan ook tijdsgebonden zijn voor bepaalde species. Het is wenselijk om plaatselijke informatie in te winnen over resistentie, vooral bij ernstige infecties. Zo nodig moet deskundig advies worden ingewonnen als de resistentie ter plaatse zodanig is dat het nut van het geneesmiddel voor ten minste bepaalde soorten infecties twijfelachtig is. Deze informatie geeft enkel een geschat advies over de kans dat 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) zijn als volgt:

	Gevoelig	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Coagulase-negatief stafylokokken ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Streptokokkengroepen A, B, C en G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Gram-positieve anaeroben	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹*S. aureus* met vancomycine MIC-waarden van 2 mg/l zijn de grens van het wilde type distributie en er kan een verstoorde klinische respons zijn.

Doorgaans gevoelige species
Gram-positief
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
Methicilline-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
coagulase-negatieve stafylokokken
<i>Staphylococcus</i> spp
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus</i> spp
<i>Enterococcus</i> spp
Anaerobe species
<i>Clostridium</i> spp. behalve <i>Clostridium innocuum</i>
<i>Eubacterium</i> spp.
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
<i>Enterococcus faecium</i>
Inherent resistente organismen
Alle Gram-negatieve bacteriën
Gram-positieve aerobe species
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> ,
Heterofermentatieve <i>Lactobacillus</i> ,
<i>Leuconostoc</i> spp
<i>Pediococcus</i> spp

Anaerobe species*Clostridium innocuum*

Het optreden van resistentie tegen vancomycine verschilt tussen ziekenhuizen. Er moet derhalve contact worden opgenomen met een lokaal microbiologisch laboratorium voor relevante lokale informatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Vancomycine wordt voor behandeling van systemische infecties intraveneus toegediend. Bij patiënten met een normale nierfunctie produceert de intraveneuze infusie van meerdere doseringen met 1 g vancomycine (15 mg/kg) gedurende 60 minuten gemiddelde plasmaconcentraties van ongeveer 50-60 mg/ml direct na het voltooien van de infusie, 20-25 mg/ml, 2 uur na het voltooien van de infusie en 5-10 mg/ml, 11 uur na het voltooien van de infusie. De plasmawaarden verkregen na meerdere doseringen zijn vergelijkbaar met de waarden verkregen na een enkele dosis.

Distributie

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

Vancomycine diffundeert goed door de placenta en wordt gedistribueerd in het bloed van de navelstreng. Bij niet-ontstoken meninges passeert vancomycine de bloed-hersenbarrière slechts in beperkte mate.

Biotransformatie

Het geneesmiddel wordt slechts in geringe mate gemetaboliseerd. Na parenterale toediening wordt het vrijwel volledig door glomerulaire filtratie via de nieren uitgescheiden als microbiologisch werkzame 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/u en de nierklaring ongeveer 0,048 l/kg/u. In de eerste 24 uur, wordt ongeveer 80% van een toegediende dosis vancomycine uitgescheiden in de urine via glomerulaire filtratie. Nierdisfunctie vertraagt de excretie van vancomycine. Bij anefrische patiënten bedraagt de gemiddelde halfwaardetijd 7,5 dagen. Vanwege de ototoxiciteit van een behandeling met vancomycine is aanvullende controle van de plasmaconcentraties geïndiceerd in die gevallen.

De uitscheiding via de gal is niet-significant (minder dan 5% van een dosis).

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

Lineariteit/non-lineariteit

Vancomycineconcentratie verhoogt doorgaans proportioneel met toenemende doses. Plasmaconcentraties tijdens de toediening van meerdere doses zijn vergelijkbaar met deze na de toediening van een enkele dosis.

Kenmerken in specifieke groepen

Nierinsufficiëntie

Vancomycine wordt hoofdzakelijk geklaard door glomerulaire filtratie. Bij patiënten met een verstoorde nierfunctie is de terminale eliminatiehalfwaardetijd van vancomycine verlengd en de totale lichaamsklaring verminderd. De optimale dosis moet vervolgens worden berekend in lijn met het doseringsadvies dat staat vermeld in rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van vancomycine is niet gewijzigd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Zwangere vrouwen

Significant hogere doses kunnen vereist zijn om therapeutische concentraties te bereiken bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.6).

Patiënten met overgewicht

De distributie van vancomycine kan zijn gewijzigd bij patiënten met overgewicht als gevolg van toename in het distributievolume, in de nierklaring en mogelijk veranderingen in de plasmaproteïnebinding. In deze subpopulaties werd waargenomen dat serumconcentraties van vancomycine hoger dan verwacht waren bij mannelijke gezonde volwassenen (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

FK van vancomycine heeft een uiteenlopende interindividuele variabiliteit aangetoond bij premature en voldragen neonaten. Bij neonaten varieert, na intraveneuze toediening, het vancomycinevolume voor distributie tussen 0,38 en 0,97 l/kg, wat vergelijkbaar is met waarden voor volwassenen, terwijl de klaring varieert tussen 0,63 en 1,4 ml/kg/min. De halfwaardetijd varieert tussen 3,5 en 10 u en is langer dan bij volwassenen, wat de doorgaans lagere waarden voor klaring bij neonaten weerspiegelt.

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

Uit beperkte gegevens over mutagene effecten blijken negatieve resultaten; er zijn geen langetermijnonderzoeken bij dieren over een carcinogeen potentiaal. In onderzoeken op het gebied van de teratogeniteit, waarin ratten en konijnen doses kregen die ongeveer overeenkomen met de dosis voor mensen op basis van het lichaamsoppervlak (mg/m^2), zijn geen rechtstreekse of onrechtstreekse teratogene effecten waargenomen.

Er zijn geen dierexperimentele onderzoeken over het gebruik tijdens de perinatale/postnatale periode en over 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 bij menging met andere stoffen. Daarom moet elke parenterale oplossing voor gebruik visueel worden gecontroleerd op neerslag en verkleuring.

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen, behalve de middelen genoemd in rubriek 6.6.

Combinatietherapie

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

Een mengsel van oplossingen van vancomycine en bètalactamantibiotica is fysisch incompatibel gebleken. De kans op neerslag neemt toe bij sterkere concentraties van vancomycine. Het wordt aanbevolen om de infuuslijnen goed te spoelen tussen de toediening van deze antibiotica. Het wordt ook aanbevolen om de oplossingen van vancomycine te verdunnen tot 5 mg/ml of minder.

6.3 Houdbaarheid

Poeder:
2 jaar

Gereconstitueerde oplossing:

De chemische en fysische stabiliteit van de bereide stof is aangetoond voor 24 uur bij 25 °C en voor 96 uur bij 2-8 °C.

Verder verdunde oplossing:

Een oplossing voor infusie die is verdund tot 5 mg/ml met een 5% glucoseoplossing of 0,9% natriumchlorideoplossing is 48 uur lang chemisch en fysisch stabiel in een koelkast (2 °C - 8 °C) of 24 uur lang bij 25 °C.

Een oplossing voor infusie die is verdund tot 5 mg/ml met een 5% glucoseoplossing + 0,9% natriumchlorideoplossing is 48 uur lang chemisch en fysisch stabiel in een koelkast (2 °C - 8 °C) of 24 uur lang bij 25 °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 dan 24 uur bij 2-8°C mogen zijn, tenzij de reconstitutie/verdunding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder:
Bewaren beneden 25 °C.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vancomycine Sandoz 500 mg poeder voor oplossing voor infusie: Kleurloze glazen injectieflacon, type I 15 ml, met een bromobutyl rubber stop en een aluminium/plastic flip-off dop.

Vancomycine Sandoz 1000 mg poeder voor oplossing voor infusie: Kleurloze glazen injectieflacon, type I 25 ml, met een bromobutyl rubber stop en een aluminium/plastic flip-off dop.

Verpakkingsgrootten: 1, 5, 10 en 100 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregel en voor het verwijderen en andere instructies

Het product moet worden gereconstitueerd en het resulterende concentraat moet daarna worden verdund voor gebruik.

Bereiding van de gereconstitueerde oplossing

Los vancomycine 500 mg poeder voor oplossing voor infusie op in 10 ml steriel water voor injectie

Los vancomycine 1000 mg poeder voor oplossing voor infusie op in 20 ml steriel water voor injectie.

Eén ml gereconstitueerde oplossing bevat 50 mg vancomycine.

Uiterlijk van de gereconstitueerde oplossing

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

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

Bereiding van de uiteindelijke verdunde oplossing voor infusie

De gereconstitueerde oplossing met 50 mg/ml vancomycine moet verder worden verdund.

Geschikte verdunningsmiddelen zijn:

5% glucoseoplossing of

0,9% natriumchlorideoplossing of

5% glucoseoplossing met 0,9% natriumchlorideoplossing.

Intermitterende infusie:

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

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

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

De gewenste dosis moet langzaam intraveneus worden toegediend met een snelheid van niet meer dan 10 mg/minuut, in een periode van ten minste 60 minuten of zelfs langer.

Continu infuus:

Dit mag uitsluitend worden gebruikt indien een behandeling met intermitterende infusie niet mogelijk is. Verdun 1000 mg tot 2000 mg opgelost vancomycine op in voldoende van het hierboven genoemde geschikte verdunningsmiddel en dien toe in de vorm van een druppelinfuus, zodat de patiënt de voorgeschreven dagelijkse dosis krijgt in een periode van 24 uur.

Uiterlijk van de verdunde oplossing

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

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

Voor toediening moet de gereconstitueerde en verdunde oplossingen visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Uitsluitend een heldere en kleurloze oplossing zonder deeltjes mag worden gebruikt.

Verwijdering

De flacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik. Ongebruikte geneesmiddelen moeten worden weggeworpen.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz nv, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Vancomycine Sandoz 500 mg: BE361654

Vancomycine Sandoz 1000 mg: BE361663

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

01/02/2010

14/07/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuring: 06/2025