

## **BIJLAGE III**

### **Wijzigingen in de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiters**

*Opmerking:*

Deze wijzigingen in de relevante rubrieken van de productinformatie zijn de uitkomst van de verwijzingsprocedure.

De productinformatie kan vervolgens door de bevoegde autoriteiten van de lidstaat, indien van toepassing in overleg met de referentielidstaat, worden bijgewerkt in overeenstemming met de procedures die zijn neergelegd in Hoofdstuk 4 van Titel III van Richtlijn 2001/83/EG.

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## Capsules

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

*[Voor alle vancomycine 125 mg-capsules]*

<{(Fantasiennaam) vancomycine 125mg-capsule}>

*[Voor alle vancomycine 250 mg-capsules]*

<{(Fantasiennaam) vancomycine 250mg-capsule}>

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*[Voor alle vancomycine 125 mg-capsules]*

*[Onderstaande tekst moet worden weergegeven in deze rubriek]*

Elke capsule bevat 125 mg vancomycinehydrochloride, wat equivalent is aan 125.000 I.E. vancomycine.

*[Voor alle vancomycine 250 mg-capsules]*

*[Onderstaande tekst moet worden weergegeven in deze rubriek]*

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

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

Vancomycinecapsules zijn geïndiceerd voor gebruik bij patiënten van 12 jaar en ouder voor de behandeling van een Clostridium difficile-infectie (CDI) (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

De officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

##### Dosering

*Volwassenen en jongeren in de leeftijd van 12 tot 18 jaar*

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

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

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

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

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

## Speciale populaties

### *Nierfunctiestoornis*

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

### Pediatrische patiënten

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

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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

## **4.3 Contra-indicaties**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

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

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

### **Uitsluitend oraal gebruik**

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

### **Mogelijkheid van systemische absorptie**

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

### **Nefrotoxiciteit**

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

### **Ototoxiciteit**

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

### **Geneesmiddelinteracties met anti-motiliteitsmiddelen en protonpompremmers**

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

### **Ontwikkeling van geneesmiddelresistente bacteriën**

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd naar volgorde van afnemende ernst.

De hieronder genoemde bijwerkingen zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende frequenties en systeem/orgaanklassen volgens de gegevensbank van MedDRA:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	
<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen:</b>	
Zelden	Reversibele neutropenie, agranulocytose, eosinofilie, trombocytopenie, pancytopenie.
<b>Immuunsysteemaandoeningen:</b>	
Zelden	Overgevoelighedsreacties, anafylactische reacties
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:</b>	
Soms	Vorbijgaand of permanent gehoorverlies
Zelden	Vertigo, tinnitus, duizeligheid
<b>Hartaandoeningen:</b>	
Zeer zelden	Hartstilstand
<b>Bloedvataandoeningen:</b>	
Vaak	Verlaging van de bloeddruk
Zelden	Vasculitis
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:</b>	
Vaak	Dyspnoe, stridor
<b>Maagdarmstelselaandoeningen:</b>	
Zelden	Nausea
Zeer zelden	Pseudomembraneuze enterocolitis
Niet bekend	Braken, diarree
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen:</b>	
Vaak	Roodheid van het bovenlichaam ("rode-mansyndroom"), exantheem en slijmvliesontsteking, pruritus, urticaria
Zeer zelden	Dermatitis exfoliativa, syndroom van Stevens-Johnson, syndroom van Lyell, lineaire IgA bulleuze dermatose
Niet bekend	Eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), AGEP (acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose)
<b>Nier- en urinewegaandoeningen:</b>	
Vaak	Nierinsufficiëntie, zich primair manifesterend in verhoogd serumcreatinine en serumureum
Zelden	Interstitiële nefritis, acuut nierfalen.
Niet bekend	Acute tubulaire necrose

<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</b>	
Vaak	Flebitis, roodheid van het bovenlichaam en gezicht.
Zelden	Geneesmiddelkoorts, rillen, pijn en spierspasme van de borst- en rugspieren

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Intraveneuze vancomycine moet langzaam worden geïnfuseerd. Tijdens of kort na een snelle infusie kunnen zich anafylactische/anafylactoïde reacties voordoen, waaronder een piepende ademhaling. De reacties nemen af wanneer de toediening wordt gestopt, over het algemeen na 20 minuten tot 2 uur. Na intramusculaire injectie kan necrose optreden.

Tinnitus, mogelijk voorafgaand aan het begin van doofheid, dient te worden beschouwd als een indicatie om de behandeling stop te zetten.

Ototoxiciteit werd primair gemeld bij patiënten die hoge doses kregen, of bij degenen die een gelijktijdige behandeling kregen met een ander ototoxisch geneesmiddel, zoals aminoglycoside, of bij degenen die al een bestaande vermindering in nierfunctie of gehoor hadden.

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem [zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

*[De volgende paragrafen dienen te worden weergegeven in deze rubriek:]*

(...)

#### Werkingsmechanisme

Vancomycine is een tricyclisch glycopeptide-antibioticum dat de synthese van de celwand bij gevoelige bacteriën remt door met hoge affiniteit te binden aan de D-alanyl-D-alanine-terminus van celwandprecursoren. Het geneesmiddel werkt als bactericide voor micro-organismen die zich splitsen. Bovendien tast het de permeabiliteit van het bacteriële celmembraan en de RNA-synthese aan. Het geneesmiddel werkt als bactericide voor micro-organismen die zich splitsen.

#### Resistentiemechanisme

Verworven resistentie tegen glycopeptiden is het meest algemeen bij enterokokken en is gebaseerd op de verwerving van verschillende *van*-gencomplexen die de D-alanyl-D-alanine-target wijzigen in D-alanyl-D-lactaat of D-alanyl-D-serine, die slecht aan vancomycine binden. In sommige landen wordt een toenemend aantal gevallen van resistentie waargenomen, vooral bij enterokokken; multiresistente stammen van *Enterococcus faecium* zijn in het bijzonder alarmerend.

Van-genen zijn zelden aangetroffen in *Staphylococcus aureus*, waar veranderingen in de celwandstructuur leiden tot "tussenliggende" gevoeligheid die meestal heterogeen is. Ook werden er meticillineresistente *staphylococcus*-stammen (MRSA) met verminderde gevoeligheid voor vancomycine gemeld. De verminderde gevoeligheid voor of resistentie tegen vancomycine in *Staphylococcus* wordt niet goed begrepen. Hiervoor zijn verscheidene genetische elementen en een veelheid aan mutaties vereist.

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.

#### Breekpunten van gevoeligheidstesten

De prevalentie van verworven resistentie kan voor geselecteerde soorten geografisch en in de tijd variëren; plaatselijke informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Voor zover noodzakelijk moet er deskundigenadvies worden ingewonnen wanneer de lokale prevalentie van de resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel bij ten minste sommige typen infecties twijfelachtig is. Deze informatie vormt slechts een globale leidraad voor de kans of micro-organismen gevoelig zijn voor vancomycine.

De minimale remmende concentratiebreekpunten (MIC-breekpunten) vastgesteld door het Europees Comité voor testen op antimicrobiële gevoeligheid (EUCAST) zijn als volgt:

	<b>Gevoelig</b>	<b>Resistent</b>
<i>Clostridium difficile</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]

### Absorptie

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

### Eliminatie

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



## Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

*[Voor alle vancomycine 500 mg-poeders voor concentraat voor oplossing voor infusie]*

<{(Fantasiennaam) vancomycine 500mg-poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie}>

*[Voor alle vancomycine 1000 mg-poeders voor concentraat voor oplossing voor infusie]*

<{(Fantasiennaam) vancomycine 1000mg-poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie}>

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*[Voor alle vancomycine 500 mg-poeders voor concentraat voor oplossing voor infusie dient de volgende tekst te worden weergegeven in deze rubriek]*

Elk flesje bevat 500 mg vancomycinehydrochloride, wat equivalent is aan 500.000 I.E. vancomycine.

*[Voor alle vancomycine 1000 mg-poeders voor concentraat voor oplossing voor infusie dient de volgende tekst te worden weergegeven in deze rubriek]*

Elk flesje van 1000 mg bevat vancomycinehydrochloride, wat equivalent is aan 1.000.000 I.E. vancomycine.

(...)

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

*[Voor vancomycinepoeder voor concentraat voor oplossing voor infusie voor parenterale toediening dienen de indicaties als volgt te zijn:]*

#### Intraveneuze toediening

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

- gecompliceerde huid- en wekedeleninfecties (cSSTI)
- bot- en gewrichtsinfecties
- thuis opgelopen pneumonie (*community acquired pneumonia, CAP*)
- in het ziekenhuis opgelopen pneumonie (*hospital acquired pneumonia, HAP*), inclusief ventilator-geassocieerde pneumonie (*ventilator-associated pneumonia, VAP*)
- infectieuze endocarditis

*[Voor parenterale formules goedgekeurd voor de volgende indicaties:]*

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

Vancomycine is binnen alle leeftijdsgroepen ook geïndiceerd voor de perioperatieve antibacteriële profylaxe bij patiënten die een hoog risico lopen op ontwikkeling van bacteriële endocarditis wanneer ze een grote chirurgische ingreep ondergaan.

*[Voor parenterale formules goedgekeurd voor intraperitoneaal gebruik, dient de indicatie als volgt te zijn:]*

#### Intraperitoneale toediening

Vancomycine is binnen alle leeftijdsgroepen geïndiceerd voor de behandeling van peritoneale, met dialyse geassocieerde peritonitis (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

*[Voor parenterale formules goedgekeurd voor oraal gebruik, dient de indicatie als volgt te zijn:]*

#### Orale toediening

Vancomycine is binnen alle leeftijdsgroepen geïndiceerd voor de behandeling van een infectie met *Clostridium difficile* (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

*[Onderstaande tekst moet in deze rubriek worden opgenomen voor alle producten die vancomycine bevatten]*

De officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

### Dosering

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

#### *Intraveneuze toediening*

De startdosis moet gebaseerd zijn op het totale lichaamsgewicht. Daaropvolgende dosisaanpassingen moeten gebaseerd zijn op de serumconcentraties om de beoogde therapeutische concentraties te verkrijgen. Bij vervolgdoseringen en toedieningsintervallen moet rekening worden gehouden met de nierfunctie.

#### Patiënten van 12 jaar en ouder

De aanbevolen dosis is 15 tot 20 mg/kg lichaamsgewicht elke 8 tot 12 uur (niet meer dan 2 g per dosis).

Bij ernstig zieke patiënten kan een oplaaddosis van 25-30 mg/kg lichaamsgewicht worden gebruikt om het snel bereiken van de beoogde dalserumconcentratie vancomycine te vergemakkelijken.

#### Zuigelingen en kinderen met een leeftijd van een maand tot 12 jaar:

De aanbevolen dosis is 10 tot 15 mg/kg lichaamsgewicht elke 6 uur (zie rubriek 4.4).

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

Voor het vaststellen van het doseringsregime voor neonaten dient advies te worden ingewonnen bij een arts die ervaren is in het behandelbeleid ten aanzien van neonaten. Een van de mogelijke manieren voor het doseren van vancomycine bij neonaten is aangegeven in de volgende tabel: (zie rubriek 4.4)

<b>PMA (weken)</b>	<b>Dosis (mg/kg)</b>	<b>Toedieningsinterval (uren)</b>
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

PMA: postmenstruele leeftijd [(tijd verstreken tussen de eerste dag van de laatste menstruatiesperiode en de geboorte (zwangerschapsduur) plus de tijd verstreken na de geboorte (postnatale leeftijd)].

*[Voor parenterale formules goedgekeurd voor perioperatieve profylaxe, dient de volgende tekst te worden opgenomen:]*

## Perioperatieve profylaxe van bacteriële endocarditis in alle leeftijdsgroepen

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

### *Duur van de behandeling*

De aanbevolen behandelingsduur is in onderstaande tabel weergegeven. In elk geval dient de duur van de behandeling te worden aangepast aan het type en de ernst van de infectie en de individuele klinische respons.

Indicatie	Behandelingsduur
Gecompliceerde huid- en wekedeleninfecties - Niet necrotiserend - Necrotiserend	7 tot 14 dagen 4 tot 6 weken*
Bot- en gewrichtsinfecties	4 tot 6 weken**
Thuis opgelopen pneumonie (CAP)	7 tot 14 dagen
In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, inclusief ventilator-geassocieerde pneumonie (resp. HAP en VAP)	7 tot 14 dagen
Infectieuze endocarditis	4 tot 6 weken***
Acute bacteriële meningitis ( <i>Voor parenterale formules goedgekeurd voor acute bacteriële meningitis</i> )	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 tot matig nierfalen moet de startdosis niet worden verlaagd. Bij patiënten met ernstig nierfalen verdient het de voorkeur het toedieningsinterval te verlengen in plaats van lagere dagelijkse doses toe te dienen.

Er moet voldoende aandacht worden besteed aan de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de klaring van vancomycine kunnen verminderen en/of de ongewenste bijwerkingen hiervan kunnen versterken (zie rubriek 4.4).

Vancomycine is slecht dialyseerbaar via intermitterende hemodialyse. Het gebruik van hoge-fluxmembranen en continue niervervangende therapie (CRRT) verhoogt echter de klaring van vancomycine en vereist doorgaans een vervangende dosering (gewoonlijk na de hemodialysesessie in geval van intermitterende hemodialyse).

### Volwassenen

Dosisaanpassingen bij volwassen patiënten kunnen gebaseerd op de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR), met behulp van de volgende formule:

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

Vrouwen: 0,85 x de waarde berekend met bovenstaande formule

De gebruikelijke startdosis voor volwassen patiënten is 15 tot 20 mg/kg die elke 24 uur kan worden toegediend bij patiënten met een creatinineklaring tussen 20 en 49 ml/min. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring lager dan 20 ml/min) of patiënten die niervervangende therapie ondergaan, zijn de juiste timing en de hoeveelheid van volgende doses sterk afhankelijk van de modaliteit van de 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.

### Pediatische patiënten

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

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

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

Voor neonaten en zuigelingen jonger dan 1 jaar dient advies te worden ingewonnen bij een deskundige omdat de herziene Schwartz-formule op hen niet van toepassing is.

Oriënterende dosisaanbevelingen voor pediatische patiënten worden in onderstaande tabel weergegeven. Deze volgen dezelfde principes als bij volwassen patiënten.

GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	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.

[Voor parenterale formules goedgekeurd voor intraperitoneale toediening, dient de volgende tekst te worden opgenomen:]

### **Intraperitoneale toediening**

Peritoneale, met dialyse geassocieerde peritonitis

#### Volwassenen

Intermitterende therapie: de aanbevolen dosis is 15-30 mg/kg tijdens de lange verblijftijd, elke 5-7 dagen.

Continue infusie: oplaaddosis van 30 mg/kg gevolgd door een onderhoudsdosis van 1,5 mg/kg/zak bij alle wisselingen.

#### Pediatrische patiënten

Intermitterende therapie: startdosis van 30 mg/kg tijdens de lange verblijftijd, gevolgd door 15 mg/kg elke 3-5 dagen tijdens de lange verblijftijd (de tweede dosis moet tijdgebaseerd zijn op een bloedspiegel die 2-4 dagen na de startdosis is verkregen, zie rubriek 4.4).

Continue infusie: oplaaddosis van 1000 mg/l per liter dialysaat gevolgd door 25 mg/l (na 3-6 uur na de oplaaddosis) bij alle wisselingen.

Er kunnen aanvullende doses nodig zijn voor patiënten die geautomatiseerde peritoneale dialyse (APD) ondergaan omdat snelle wisselingen bij APD kunnen leiden tot onvoldoende tijd om therapeutische spiegels te bereiken wanneer vancomycine op intermitterende wijze intraperitoneaal wordt toegediend.

[Voor parenterale formules goedgekeurd voor oraal gebruik, dient het volgende te worden weergegeven in deze rubriek]

### **Orale toediening**

#### *Patiënten van 12 jaar en ouder*

Behandeling van een *Clostridium 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 bedraagt 2 g.

Bij patiënten met diverse recidieven kan worden overwogen de actuele CDI-episode te behandelen met vancomycine 125 mg vier maal daags gedurende 10 dagen, gevolgd door ofwel een 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 bedraagt 2 g.

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

[Onderstaande tekst moet in rubriek 4.2 worden opgenomen voor alle vancomycineproducten poeder voor concentraat]

#### 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.

*[Voor parenterale formules goedgekeurd voor intraperitoneale toediening, dient de volgende tekst te worden opgenomen:]*

##### Intraperitoneale toediening

Met behulp van een steriele techniek moeten intraperitoneale antibiotica worden toegevoegd aan het dialysaat.

*[Voor parenterale formules goedgekeurd voor orale toediening, dient de volgende tekst te worden weergegeven in deze rubriek]*

##### Orale toediening

*[Deze rubriek moet instructies bevatten voor de bereiding en toediening van de orale oplossing. Bovendien moet de juiste informatie worden gegeven onder Wijze van toediening en in rubriek 6.6.]*

#### **4.3 Contra-indicaties**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

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

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

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

##### Overgevoeligheidsreacties

Er zijn ernstige en af en toe fatale overgevoeligheidsreacties mogelijk (zie rubrieken 4.3 en 4.8). In geval van overgevoeligheidsreacties moet de behandeling met vancomycine onmiddellijk worden gestopt en moeten er adequate noodmaatregelen worden genomen.

Bij patiënten die vancomycine gedurende een langere periode of gelijktijdig met andere medicaties ontvangen die neutropenie of agranulocytose kunnen veroorzaken, moet de leukocytentelling met regelmatige tussenpozen worden gecontroleerd. Alle patiënten die vancomycine ontvangen, dienen periodiek hematologische onderzoeken, urineanalyses en lever- en nierfunctietests te ondergaan.

Vancomycine dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met allergische reacties op teicoplanine aangezien kruisovergevoeligheid, waaronder een fatale anafylactische shock, kan optreden.

##### Spectrum van antibacteriële activiteit

Vancomycine heeft een spectrum van antibacteriële activiteit dat beperkt is tot grampositieve organismen. Het is niet geschikt voor gebruik als enig middel voor de behandeling van bepaalde typen infecties, tenzij van het pathogeen al gedocumenteerd en bekend is dat het gevoelig is, of er een sterk vermoeden bestaat, dat de meest waarschijnlijke pathogeen (-genen) geschikt is (zijn) voor behandeling met vancomycine.

Bij rationeel gebruik van vancomycine dient rekening te worden gehouden met het bacteriële activiteitsspectrum, het veiligheidsprofiel en de geschiktheid van standaard antibacteriële therapie om de individuele patiënt te behandelen.

##### Ototoxiciteit

Ototoxiciteit die voorbijgaand of permanent kan zijn (zie rubriek 4.8) is gemeld voor patiënten met voorgaande doofheid die excessieve intraveneuze doses ontvingen, of die gelijktijdig een behandeling met een andere werkzame ototoxische stof krijgen zoals een aminoglycoside. Vancomycine moet ook worden vermeden bij patiënten met eerder gehoorverlies. Doofheid kan worden voorafgegaan door tinnitus. Ervaring met andere antibiotica duidt erop dat doofheid progressief kan zijn, ondanks stopzetting van de behandeling. Om het risico van ototoxiciteit te verkleinen, moeten de bloedspiegels periodiek worden bepaald en wordt het periodiek testen van de gehoorfunctie aanbevolen.

Ouderen zijn in het bijzonder gevoelig voor gehoorschade. Tijdens en na de behandeling dienen de vestibulaire functie en de gehoorfunctie te worden gecontroleerd bij ouderen. Gelijktijdig of opeenvolgend gebruik van andere ototoxische stoffen dient te worden vermeden.

##### Infusiegerelateerde reacties

Een snelle bolustoediening (d.w.z. binnen enkele minuten) kan geassocieerd worden met een versterkte hypotensie (inclusief shock en, zelden, hartstilstand), histamine-achtige responsen en maculopapulaire of erythemateuze uitslag ("rode-mansyndroom" of "rode-neksyndroom"). Vancomycine moet langzaam worden geïnfuseerd in een verdunde oplossing (2,5 tot 5,0 mg/ml) met een snelheid die niet hoger is dan 10 mg/min en gedurende een periode die niet korter is dan 60 minuten, om aan snelle infusie gerelateerde reacties te vermijden. Stopzetting van de infusie leidt gewoonlijk tot snelle beëindiging van deze reacties.

De frequentie van infusiegerelateerde reacties (hypotensie, roodheid, erytheem, urticaria en pruritus) neemt toe bij gelijktijdige toediening van anesthetica (zie rubriek 4.5). Dit kan worden verminderd door vancomycine toe te dienen via een infusie die ten minste 60 minuten duurt voordat de anesthesie wordt ingeleid.

### Ernstige bulleuze reacties

Bij het gebruik van vancomycine is het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) gemeld (zie rubriek 4.8). Als er symptomen of tekenen van SJS (bijv. progressieve huiduitslag, vaak met blaren of slijmvlieslaesies) aanwezig zijn, moet de behandeling met vancomycine onmiddellijk worden stopgezet en moet er een specialistische dermatologische beoordeling worden verricht.

### 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.

*[Voor parenterale formules goedgekeurd voor intraperitoneale toediening, dient de volgende tekst te worden opgenomen:]*

De toediening van vancomycine via intraperitoneale injectie tijdens continue ambulante peritoneale dialyse is in verband gebracht met een syndroom van chemische peritonitis.

### Nefrotoxiciteit

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

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

### 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.

*[Voor parenterale formules goedgekeurd voor intraperitoneale toediening, dient de volgende tekst te worden opgenomen:]*

Voor de intraperitoneale behandeling van peritoneale, met dialyse geassocieerde peritonitis (PDP) bij kinderen met restnierfunctie dient intermitterende therapie uitsluitend te worden geïndiceerd indien de serumconcentraties vancomycine tijdig kunnen worden gecontroleerd.

### Gebruik bij ouderen

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



### Geneesmiddelinteracties met anesthetica

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

### Pseudomembraneuze enterocolitis

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

### Superinfectie

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

*[Voor parenterale formules goedgekeurd voor oraal gebruik, dient de volgende tekst te worden opgenomen:]*

### Orale toediening

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

Testen op kolonisatie van *Clostridium difficile* of toxine wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 1 jaar vanwege de hoge mate van asymptomatische 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 *Clostridium 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 *Clostridium difficile* geïnduceerde pseudomembraneuze colitis. Deze patiënten kunnen het risico lopen dat ze bijwerkingen ontwikkelen, met name als er sprake is van een gelijktijdige nierfunctievermindering. Hoe groter de nierfunctievermindering, des te groter het risico op ontwikkeling van bijwerkingen die verband houden met parenterale toediening van vancomycine. De 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 vancomycineresistente *Enterococci*-populaties in het maag-darmkanaal. Derhalve wordt zorgvuldig gebruik van orale vancomycine aanbevolen.

#### 4.8 Bijwerkingen

[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

[Voor parenterale formules goedgekeurd voor oraal gebruik, dient de volgende tekst te worden opgenomen:]

De absorptie van vancomycine uit het maag-darmkanaal 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.

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

<b>Maagdarmstelselaandoeningen:</b>	
Zelden	Nausea
Zeer zelden	Pseudomembraneuze enterocolitis
Niet bekend	Braken, diarree
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen:</b>	
Vaak	Roodheid van het bovenlichaam ("rode-mansyndroomrode-mansyndroom"), exantheem en slijmvliesontsteking, pruritus, urticaria
Zeer zelden	Dermatitis exfoliativa, syndroom van Stevens-Johnson, syndroom van Lyell, lineaire IgA bulleuze dermatose
Niet bekend	Eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), AGEp (acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose)
<b>Nier- en urinewegaandoeningen:</b>	
Vaak	Nierinsufficiëntie, zich primair manifesterend in verhoogd serumcreatinine en serumureum
Zelden	Interstitiële nefritis, acuut nierfalen.
Niet bekend	Acute tubulaire necrose
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</b>	
Vaak	Flebitis, roodheid van het bovenlichaam en gezicht.
Zelden	Geneesmiddelkoorts, rillen, pijn en spierspasme van de borst- en rugspieren

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Tijdens of kort na een snelle infusie kunnen zich anafylactische/anafylactoïde reacties voordoen, waaronder een piepende ademhaling. De reacties nemen af wanneer de toediening wordt gestopt, over het algemeen na 20 minuten tot 2 uur. Vancomycine moet langzaam worden geïnfuseerd (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Na intramusculaire injectie kan necrose optreden.

Tinnitus, mogelijk voorafgaand aan het begin van doofheid, dient te worden beschouwd als een indicatie om de behandeling stop te zetten.

Ototoxiciteit werd primair gemeld bij patiënten die hoge doses kregen, of bij degenen die een gelijktijdige behandeling kregen met een ander ototoxisch geneesmiddel, zoals aminoglycoside, of bij degenen die al een bestaande vermindering in nierfunctie of gehoor hadden.

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

#### 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 nationale meldsysteem [zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]

### Werkingsmechanisme

Vancomycine is een tricyclisch glycopeptide-antibioticum dat de synthese van de celwand bij gevoelige bacteriën remt door met hoge affiniteit te binden aan de D-alanyl-D-alanine-terminus van celwandprecursoren. Het geneesmiddel werkt als een langzaam bacteriedodend middel voor micro-organismen die zich splitsen. Bovendien tast het de permeabiliteit van het bacteriële celmembraan en de RNA-synthese aan.

### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Vancomycine vertoont een concentratie-onafhankelijke werking, met het oppervlak onder de concentratiecurve (*area under the concentration curve*, AUC) gedeeld door de minimale remmende concentratie (MIC) van het doelorganisme als de primaire voorspellende parameter voor de werkzaamheid. Op basis van in vitro-, dier- en beperkte menselijke gegevens is er een AUC/MIC-verhouding van 400 vastgesteld als een PK/PD-doel om klinische effectiviteit met vancomycine te bereiken. Om dit doel te bereiken wanneer MIC's  $\geq 1,0$  mg/l bedragen, zijn een dosering in het bovenbereik en hoge dalserumconcentraties (15-20 mg/l) vereist (zie rubriek 4.2).

### Resistentiemechanisme

Verworven resistentie tegen glycopeptiden is het meest algemeen bij enterokokken en is gebaseerd op de verwerving van verschillende *van*-gencomplexen die de D-alanyl-D-alanine-target wijzigen in D-alanyl-D-lactaat of D-alanyl-D-serine, die slecht aan vancomycine binden. In sommige landen wordt een toenemend aantal gevallen van resistentie waargenomen, vooral bij enterokokken; multiresistente stammen van *Enterococcus faecium* zijn in het bijzonder alarmerend.

Van-genen zijn zelden aangetroffen in *Staphylococcus aureus*, waar veranderingen in de celwandstructuur leiden tot "tussenliggende" gevoeligheid die meestal heterogeen is. Ook werden er meticillineresistente *staphylococcus*-stammen (MRSA) met verminderde gevoeligheid voor vancomycine gemeld. De verminderde gevoeligheid voor of resistentie tegen vancomycine in *Staphylococcus* wordt niet goed begrepen. Hiervoor zijn verscheidene genetische elementen en een veelheid aan mutaties vereist.

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

### Synergisme

De combinatie van vancomycine met een 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 bacteriekweken worden verkregen om de causatieve organismen te isoleren en te identificeren en om hun gevoeligheid voor vancomycine te bepalen.

### Breekpunten van gevoeligheidstesten

Vancomycine is werkzaam tegen grampositieve bacteriën, zoals stafylokokken, streptokokken, enterokokken, pneumokokken en clostridia. Gramnegatieve bacteriën zijn resistent.

De prevalentie van verworven resistentie kan voor geselecteerde soorten geografisch en in de tijd variëren; plaatselijke informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Voor zover noodzakelijk moet er deskundigenadvies worden ingewonnen wanneer de lokale prevalentie van de resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel bij ten minste sommige typen infecties twijfelachtig is. Deze informatie vormt slechts een globale leidraad voor de kans of micro-organismen gevoelig zijn voor vancomycine.

De minimale remmende concentratiebreekpunten (MIC-breekpunten) vastgesteld door het Europees Comité voor testen op antimicrobiële gevoeligheid (EUCAST) zijn als volgt:

	Gevoelig	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Coagulase negatieve staphylococci <sup>1</sup>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Streptococcus groepen A, B, C en G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Grampositieve anaeroben	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

<sup>1</sup>*S. aureus* met vancomycine-MIC-waarden van 2 mg/l liggen op de grens van de wild-type-distributie en er kan sprake zijn van een verslechterde klinische respons.

<b>Over het algemeen gevoelige soorten</b>
<b>Grampositief</b> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Meticillineresistente <i>Staphylococcus aureus</i> Coagulase negatieve Staphylococci <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
<b>Anaerobe soorten</b> <i>Clostridium</i> spp. behalve <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<b>Soorten waarvoor verworven weerstand mogelijk een probleem is</b> <i>Enterococcus faecium</i>
<b>Inherent resistent</b>
<b>Alle gramnegatieve bacteriën</b>  <b>Grampositieve anaerobe soorten</b> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , Heterofermentatieve <i>Lactobacillus</i> , <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp.
<b>Anaerobe soorten</b> <i>Clostridium innocuum</i>
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

[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]

## Absorptie

Vancomycine wordt intraveneus toegediend voor de behandeling van systemische infecties.

In het geval van patiënten met een normale nierfunctie produceert een intraveneuze infusie van verscheidene doses van 1 g vancomycine (15 mg/kg) gedurende 60 minuten gemiddelde plasmaconcentraties van ongeveer 50-60 mg/l, 20-25 mg/l en 5-10 mg/l, respectievelijk onmiddellijk, 2 uur en 11 uur na voltooiing van de infusie. De bereikte plasmaspiegels na meervoudige doses zijn vergelijkbaar met de spiegels die na een enkelvoudige dosis worden bereikt.

*[Voor parenterale formules goedgekeurd voor intraperitoneale toediening, dient de volgende tekst te worden opgenomen:]*

Indien vancomycine tijdens een peritoneale dialyse intraperitoneaal wordt toegediend, bereikt ongeveer 30-65% de systemische cyclus in de eerste 6 uur. Na de intraperitoneale toediening van 30 mg/kg worden serumspiegels van ongeveer 10 mg/l bereikt.

*[Voor parenterale formules goedgekeurd voor oraal gebruik, dient de volgende tekst te worden opgenomen:]*

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 m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak. Bij serumconcentraties van vancomycine van 10 mg/l tot 100 mg/l is de binding van het geneesmiddel aan plasma-eiwitten ongeveer 30-55%, gemeten door ultrafiltratie.

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

## Biotransformatie

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

## Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van vancomycine is 4 tot 6 uur bij patiënten met een normale nierwerking en 2,2-3 uur bij kinderen. De plasmaklaring is ongeveer 0,058 l/kg/uur en de nierklaring ongeveer 0,048 l/kg/uur. In de eerste 24 uur wordt ongeveer 80% van een toegediende dosis vancomycine via glomerulaire filtratie uitgescheiden in de urine. Een nierdisfunctie vertraagt de uitscheiding van vancomycine. Bij anefrische patiënten is de gemiddelde halfwaardetijd 7,5 dagen. Vanwege de ototoxiciteit van vancomycine is therapie-adjuvante bewaking van de plasmaconcentraties in dergelijke gevallen geïndiceerd.

De uitscheiding via de gal speelt geen rol van betekenis (minder dan 5% van een dosis).

Hoewel vancomycine niet efficiënt wordt geëlimineerd door hemodialyse of peritoneale dialyse, is er wel eens een toename van de vancomycineklaring gemeld met hemoperfusie en hemofiltratie.

*[Voor parenterale formules goedgekeurd voor oraal gebruik, dient de volgende tekst te worden opgenomen:]*

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 via glomerulaire filtratie. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is de terminale eliminatiehalfwaardetijd van vancomycine langer en is de totale lichaamsklaring minder. Derhalve dient de optimale dosis te worden berekend in lijn met de doseringsaanbevelingen in rubriek 4.2. Dosering en wijze van toediening

#### *Leverfunctievermindering*

De farmacokinetiek van vancomycine verandert niet bij patiënten met een afgenomen leverfunctie.

#### *Zwangere vrouwen:*

Bij zwangere vrouwen kunnen aanzienlijk verhoogde doses nodig zijn om de therapeutische serumconcentraties te verkrijgen (zie rubriek 4.6).

#### *Patiënten met overgewicht*

De distributie van vancomycine kan veranderen bij patiënten met overgewicht vanwege toenames in distributievolume en in renale klaring, en vanwege mogelijke veranderingen in de plasma-eiwitbinding. In deze subpopulaties werden serumconcentraties vancomycine gevonden die hoger dan verwacht waren bij gezonde mannelijke volwassenen (zie rubriek 4.2).

### Pediatrische patiënten

De PK van vancomycine heeft een brede interindividuele variabiliteit laten zijn bij premature en voldragen neonaten. Bij neonaten varieert na intraveneuze toediening het distributievolume van vancomycine tussen 0,38 en 0,97 l/kg, vergelijkbaar met de waarden bij volwassenen, terwijl de klaring tussen 0,63 en 1,4 ml/kg/min varieert. De halfwaardetijd varieert tussen 3,5 en 10 uur en is langer dan bij volwassenen, wat een weerspiegeling vormt van de gebruikelijke lagere klaringswaarden bij de neonat.

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

## BIJSLUITER

*Opmerking: De bestaande bijsluiter moet worden verbeterd (invoeging, vervanging of verwijdering van tekst voor zover van toepassing) om de onderstaande formuleringen weer te geven.*



[Voor alle vancomycine 125 mg-capsules]  
<{(Fantasiennaam) vancomycine 125mg-capsule}>

[Voor alle vancomycine 250 mg-capsules]  
<{(Fantasiennaam) vancomycine 250mg-capsule}>

<[nationaal te implementeren]>

## **1. Wat is vancomycine en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Vancomycine is een antibioticum dat behoort tot een groep antibiotica die "glycopeptiden" heten. Vancomycine werkt door bepaalde bacteriën die infecties veroorzaken uit de weg te ruimen.

Vancomycine wordt gebruikt bij volwassenen en jongeren tot 18 jaar voor de behandeling van infecties van het slijmvlies van de dunne en de dikke darm, met schade aan de slijmvliezen (pseudomembraneuze colitis), die veroorzaakt wordt door de bacterie *Clostridium difficile*.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Als u een ontstekingsziekte van het spijsverteringskanaal hebt (vooral als u ook een nieraandoening hebt, loopt u risico op bijwerkingen,).

Vancomycinecapsules zijn niet geschikt voor kinderen jonger dan 12 jaar of voor jongeren tot 18 jaar die de capsules niet kunnen doorslikken. Andere vormen van dit geneesmiddel kunnen geschikter zijn voor kinderen; vraag het aan uw arts of apotheker.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Volwassenen en jongeren (vanaf 12 jaar en ouder)**

De aanbevolen dosering is 125 mg elke 6 uur. In sommige gevallen kan uw arts beslissen een hogere dagelijkse dosis te geven van maximaal 500 mg elke 6 uur. De maximale dagelijkse dosis is 2 g.

Als u eerder hebt geleden aan andere episoden (van infectie van het slijmvlies), hebt u mogelijk een andere dosis en een andere behandelingsduur nodig.

### **Wijze van toediening**

Voor oraal gebruik.

Slik de capsules in hun geheel door met water.

De gebruikelijke duur van de behandeling is 10 dagen maar kan verschillend zijn, afhankelijk van de individuele reactie van elke patiënt op de behandeling.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Vancomycine kan allergische reacties veroorzaken, hoewel ernstige allergische reacties (anafylactische shock) zelden voorkomen. Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u plotseling een piepende ademhaling krijgt, moeilijk kunt ademen, roodheid van het bovenlicham optreedt, als u uitslag of jeuk krijgt.**

De opname van vancomycine uit het maag-darmkanaal is verwaarloosbaar. Daarom zijn bijwerkingen na inname van de capsules onwaarschijnlijk.

Maar als u een ontstekingsziekte van het spijsverteringskanaal hebt, met name als u ook een nieraandoening hebt, kunnen er ongeveer net zulke bijwerkingen optreden als wanneer vancomycine via een infuus wordt gegeven. Daarom zijn hieronder de bijwerkingen en frequenties opgenomen die gemeld zijn voor vancomycine dat via een infuus wordt gegeven.

**Vaak voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 op de 10 mensen treffen):**

- Daling van de bloeddruk
- Kortademigheid, luidruchtige ademhaling (een hoog piepend geluid dat ontstaat door een belemmerde luchtstroom in de bovenste luchtweg)
- Uitslag en ontsteking van de slijmvlieslaag in de mond, jeuk, jeukende uitslag, galbulten
- Nierproblemen die voornamelijk ontdekt worden via bloedonderzoek
- Roodheid van het bovenlichaam en gezicht, ontsteking van een ader

**Soms voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 op de 100 mensen treffen):**

- Tijdelijk of permanent gehoorverlies

**Zelden voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 op de 1.000 mensen treffen):**

- Afname van het aantal witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes (bloedcellen die zorgen voor de bloedstolling)  
Toename van sommige witte bloedcellen in het bloed
- Evenwichtsverlies, rinkelen in de oren, duizeligheid
- Ontsteking van een bloedvat
- Misselijkheid (misselijk gevoel)
- Ontsteking van de nieren en nierfalen
- Pijn in de borst- en rugspieren
- Koorts, koude rillingen

**Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 op de 10.000 mensen treffen):**

- Een plotselinge aanval van een ernstige allergische huidreactie met huidafschilfering, blaarvorming of vervelling. Dit kan gepaard gaan met hoge koorts en gewrichtspijnen
- Hartstilstand
- Ontsteking van de darm die buikpijn en diarree, mogelijk met bloed erin, veroorzaakt

**Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):**

- Misselijk zijn (overgeven), diarree
- Verwardheid, slaperigheid, gebrek aan energie, zwelling, vasthouden van vocht, minder urine
- Uitslag met zwelling of pijn achter de oren, in de nek, lies, onder de kin en oksels (gezwollen lymfeklieren), abnormale bloed- en leverfunctietests
- Uitslag met blaren en koorts.

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

## **Andere informatiebronnen**

### **Advies/medische informatie**

Antibiotica worden gebruikt om bacteriële infecties te genezen. Ze zijn niet werkzaam tegen virusinfecties.

Als uw arts antibiotica heeft voorgeschreven, hebt u deze precies nodig voor uw huidige ziekte.

Ondanks de antibiotica kunnen sommige bacteriën overleven of zelfs groeien. Dit verschijnsel wordt resistentie genoemd: sommige antibioticumbehandelingen worden ineffectief.

Verkeerd gebruik van antibiotica verhoogt de resistentie. U kunt bacteriën zelfs helpen resistent te worden en daardoor uw genezing vertragen of de werkzaamheid van antibiotica verminderen als u zich niet houdt aan de juiste:

- dosering
- schema's
- duur van de behandeling

Om de werkzaamheid van dit geneesmiddel te behouden, moet u daarom:

- 1 - Antibiotica alleen gebruiken als ze zijn voorgeschreven.
- 2 - Het voorschrift strikt opvolgen.
- 3 - Een antibioticum niet opnieuw gebruiken zonder medisch voorschrift, ook als u een soortgelijke ziekte wilt behandelen.
- 4 - Uw antibioticum nooit aan iemand anders geven; misschien is het niet aangepast aan haar/zijn ziekte.
- 5 - Na voltooiing van de behandeling alle ongebruikte geneesmiddelen terugbrengen naar de apotheek om er zeker van te zijn dat ze op de juiste wijze worden weggegooid.

[Voor alle vancomycine 500 mg-poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie]  
<{(Fantasiennaam) vancomycine 500mg-poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie}>

[Voor alle vancomycine 1000 mg-poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie]  
<{(Fantasiennaam) vancomycine 1000mg-poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie}>

<[nationaal te implementeren]>

## 1. Wat is vancomycine en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Vancomycine is een antibioticum dat behoort tot een groep antibiotica die "glycopeptiden" heten. Vancomycine werkt door bepaalde bacteriën die infecties veroorzaken uit de weg te ruimen.

Vancomycine-poeder gaat in een <oplossing voor infusie> <of> <orale oplossing>.

[voor vancomycine-poeder voor concentraat voor infusie dat is goedgekeurd voor intraveneus gebruik]

Vancomycine wordt binnen alle leeftijdsgroepen via infusie gebruikt voor de behandeling van de volgende ernstige infecties:

- Infecties van de huid en weefsels onder de huid.
- Infecties van bot en gewrichten.
- Een infectie van de longen die "pneumonie" (longontsteking) heet.
- Infectie van de binnenbekleding van het hart (endocarditis) en om endocarditis te voorkomen bij patiënten met een risico wanneer ze een grote chirurgische ingreep ondergaan
- Infectie in het centraal zenuwstelsel.
- Infectie in het bloed, gekoppeld aan bovengenoemde infecties.

[Voor parenterale formules goedgekeurd voor intraperitoneaal gebruik:]

- Bij patiënten die een peritoneale dialyse krijgen, wordt vancomycine bij volwassenen en kinderen gebruikt voor de behandeling van infecties die verband houden met de peritoneale dialyse.

[voor vancomycine-poeder voor concentraat voor infusie dat is goedgekeurd voor oraal gebruik]

Vancomycine kan oraal worden gegeven aan volwassenen en kinderen voor de behandeling van een infectie van het slijmvlies van de dunne en de dikke darm, met schade aan de slijmvliezen (pseudomembraneuze colitis), die veroorzaakt wordt door de bacterie *Clostridium difficile*.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, (ziekenhuis) apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als:

- U eerder leed aan een allergische reactie op teicoplanine, omdat dit zou kunnen betekenen dat u ook allergisch bent voor vancomycine.
- U een gehoorstoornis hebt, met name als u al ouder bent (mogelijk moet u gehoortesten ondergaan tijdens de behandeling).
- U een nieraandoening hebt (uw bloed en nieren moeten tijdens de behandeling worden getest).
- U vancomycine niet oraal maar via een infuus krijgt voor de behandeling van de diarree die verband houdt met een infectie met *Clostridium difficile*.

Neem tijdens de behandeling met vancomycine contact op met uw arts, (ziekenhuis) apotheker of verpleegkundige als:

- U vancomycine gedurende een lange tijd krijgt (uw bloed, lever en nieren moeten tijdens de behandeling mogelijk worden getest).
- U een huidreactie krijgt tijdens de behandeling.
- U ernstige of langdurige diarree krijgt tijdens of na het gebruik van vancomycine; raadpleeg uw arts dan onmiddellijk. Dit kan een signaal zijn van een darmontsteking (pseudomembraneuze colitis) die na behandeling met antibiotica kan optreden.

## **Kinderen**

Vancomycine zal met uiterste zorg worden gebruikt bij vroeggeboren baby's en jonge zuigelingen, want hun nieren zijn niet volledig ontwikkeld en ze kunnen vancomycine ophopen in het bloed. Voor deze leeftijdsgroep zijn mogelijk bloedonderzoeken nodig om de concentraties vancomycine in het bloed onder controle te houden.

Gelijktijdige toediening van vancomycine en anesthesiemiddelen is in verband gebracht met roodheid van de huid (erytheem) en allergische reacties bij kinderen. Op soortgelijke wijze kan gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen zoals aminoglycoside-antibiotica, non-steroïde anti-ontstekingsmiddelen (NSAID's, bijv. ibuprofen) of amfotericine B (geneesmiddel tegen schimmelinfectie) het risico op nierschade vergroten en daarom kan een bloed- en niertest vaker nodig zijn.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

In het ziekenhuis krijgt u vancomycine van het medisch personeel. Uw arts zal beslissen hoeveel van dit geneesmiddel u elke dag moet krijgen en hoe lang de behandeling zal duren.

#### **Dosering**

De dosis die aan u wordt gegeven hangt af van:

- uw leeftijd,
- uw gewicht,
- de infectie die u hebt,
- hoe goed uw nieren werken,
- uw hoorvermogen,
- eventuele andere geneesmiddelen die u gebruikt.

#### **Intraveneuze toediening**

##### **Volwassenen en jongeren (vanaf 12 jaar en ouder)**

De dosering wordt berekend in verhouding tot het lichaamsgewicht. De gebruikelijke infusiedosis is 15 tot 20 mg per kg lichaamsgewicht. Deze dosis wordt gewoonlijk elke 8 tot 12 uur gegeven. In sommige gevallen kan uw arts besluiten een startdosis te geven van maximaal 30 mg per kg lichaamsgewicht. De maximale dagelijkse dosis is 2 g.

##### **Gebruik bij kinderen**

###### **Kinderen met een leeftijd van een maand tot 12 jaar**

De dosering wordt berekend in verhouding tot het lichaamsgewicht. De gebruikelijke infusiedosis is 10 tot 15 mg per kg lichaamsgewicht. Deze dosis wordt gewoonlijk elke 6 uur gegeven.

###### **Vroeggeboren en voldragen pasgeboren baby's (van 0 tot 27 dagen)**

De dosering wordt berekend aan de hand van de postmenstruele leeftijd (de tijd verstreken tussen de eerste dag van de laatste menstruatieperiode en de geboorte (zwangerschapsduur) plus de tijd verstreken na de geboorte (postnatale leeftijd)).

Ouderen, zwangere vrouwen en patiënten met een nieraandoening, inclusief degenen die dialyse ondergaan, hebben mogelijk een andere dosis nodig.

*[Voor parenterale formules goedgekeurd voor intraperitoneaal gebruik:]*

### **Intraperitoneale toediening**

#### **Volwassenen en kinderen**

Wanneer vancomycine gebruikt wordt voor de behandeling van infecties die verband houden met peritoneale dialyse, zal uw arts beslissen hoeveel vancomycine u exact nodig hebt.

*[Voor parenterale formules goedgekeurd voor oraal gebruik:]*

### **Orale toediening**

#### **Volwassenen en jongeren (van 12 tot 18 jaar en ouder)**

)

De aanbevolen dosis is 125 mg elke 6 uur. In sommige gevallen kan uw arts beslissen een hogere dagelijkse dosis te geven van maximaal 500 mg elke 6 uur. De maximale dagelijkse dosis is 2 g.

Als u eerder hebt geleden aan andere episoden (van infectie van het slijmvlies), hebt u mogelijk een andere dosis en een andere behandelingsduur nodig.

#### **Gebruik bij kinderen**

*Neonaten, zuigelingen en kinderen jonger dan 12 jaar*

De aanbevolen dosis is 10 mg voor elke kg lichaamsgewicht. Deze wordt gewoonlijk elke 6 uur gegeven. De maximale dagelijkse dosis is 2 g.

### **Wijze van toediening**

Intraveneuze infusie betekent dat het geneesmiddel van een infuusfles of -zak door een slang naar een van uw bloedvaten en uw lichaam in stroomt. Uw arts of verpleegkundige zal vancomycine altijd in uw bloed geven en niet in een spier.

Vancomycine zal gedurende ten minste 60 minuten in uw ader worden gegeven.

*[Voor parenterale formules goedgekeurd voor intraperitoneaal gebruik:]*

Als vancomycine wordt toegediend voor de behandeling van infecties die verband houden met peritoneale dialyse, zal vancomycine aan de dialysaatoplossing worden toegevoegd tijdens de wisseling met de lange verblijftijd.

*[Voor parenterale formules goedgekeurd voor oraal gebruik:]*

Als het geneesmiddel wordt gegeven voor de behandeling van maagaandoeningen (de zogenaamde pseudomembraneuze colitis), moet het worden toegediend als een oplossing voor oraal gebruik (u neemt het geneesmiddel in via de mond).

*Duur van de behandeling*

De lengte van de behandeling hangt af van de infectie die u hebt en kan een aantal weken duren.

De duur van de therapie kan verschillend zijn, afhankelijk van de individuele reactie van elke patiënt op de behandeling.

Tijdens de behandeling krijgt u misschien bloedonderzoeken, wordt u gevraagd om urinemonsters te geven en mogelijk krijgt u gehoortests om te zoeken naar tekenen die wijzen op mogelijke bijwerkingen.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Vancomycine kan allergische reacties veroorzaken, hoewel ernstige allergische reacties (anafylactische shock) zelden voorkomen. Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u plotseling een piepende ademhaling krijgt, moeilijk kunt ademen, roodheid van het bovenlicham optreedt, als u uitslag of jeuk krijgt.**

[Voor parenterale formules goedgekeurd voor oraal gebruik:]

De opname van vancomycine uit het maag-darmkanaal is verwaarloosbaar. Maar als u een ontstekingsziekte van het spijsverteringskanaal hebt, met name als u ook een nieraandoening hebt, kunnen zich bijwerkingen voordoen die optreden als vancomycine via een infuus wordt toegediend.

**Vaak voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 op de 10 mensen treffen):**

- Daling van de bloeddruk
- Kortademigheid, luidruchtige ademhaling (een hoog piepend geluid dat ontstaat door een belemmerde luchtstroom in de bovenste luchtweg)
- Uitslag en ontsteking van de slijmvlieslaag in de mond, jeuk, jeukende uitslag, galbulten
- Nierproblemen die voornamelijk ontdekt worden via bloedonderzoek
- Roodheid van het bovenlichaam en gezicht, ontsteking van een ader

**Soms voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 op de 100 mensen treffen):**

- Tijdelijk of permanent gehoorverlies

**Zelden voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 op de 1.000 mensen treffen):**

- Afname van het aantal witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes (bloedcellen die zorgen voor de bloedstolling)  
Toename van sommige witte bloedcellen in het bloed.
- Evenwichtsverlies, rinkelen in de oren, duizeligheid
- Ontsteking van een bloedvat
- Misselijkheid (misselijk gevoel)
- Ontsteking van de nieren en nierfalen
- Pijn in de borst- en rugspieren
- Koorts, koude rillingen

**Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 op de 10.000 mensen treffen):**

- Een plotselinge aanval van een ernstige allergische huidreactie met huidafschilfering, blaarvorming of vervelling. Dit kan gepaard gaan met hoge koorts en gewrichtspijnen
- Hartstilstand
- Ontsteking van de darm die buikpijn en diarree, mogelijk met bloed erin, veroorzaakt

**Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):**

- Misselijk zijn (overgeven), diarree
- Verwardheid, slaperigheid, gebrek aan energie, zwelling, vasthouden van vocht, minder urine
- Uitslag met zwelling of pijn achter de oren, in de nek, lies, onder de kin en oksels (gezwollen lymfeklieren), abnormale bloed- en leverfunctietests
- Uitslag met blaren en koorts.

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van een van de bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, (ziekenhuis) apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Andere informatiebronnen**

### **Advies/medische informatie**

Antibiotica worden gebruikt om bacteriële infecties te genezen. Ze zijn niet werkzaam tegen virusinfecties.

Als uw arts antibiotica heeft voorgeschreven, hebt u deze precies nodig voor uw huidige ziekte.

Ondanks de antibiotica kunnen sommige bacteriën overleven of zelfs groeien. Dit verschijnsel wordt resistentie genoemd: sommige antibioticumbehandelingen worden ineffectief.

Verkeerd gebruik van antibiotica verhoogt de resistentie. U kunt bacteriën zelfs helpen resistent te worden en daardoor uw genezing vertragen of de werkzaamheid van antibiotica verminderen als u zich niet houdt aan de juiste:

- dosering
- schema's
- duur van de behandeling

Om de werkzaamheid van dit geneesmiddel te behouden, moet u daarom:

- 1 - Antibiotica alleen gebruiken als ze zijn voorgeschreven.
- 2 - Het voorschrift strikt opvolgen.
- 3 - Een antibioticum niet opnieuw gebruiken zonder medisch voorschrift, ook als u een soortgelijke ziekte wilt behandelen.