

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vancomycine Strides 125 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules

125 mg:

Grijs/roze $17,8 \pm 0,40$ mm harde capsule, met wit tot gebroken -wit gestold, vloeibaar mengsel als vaste massa.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en jongeren in de leeftijd van 12 tot 18 jaar

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

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

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

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

Speciale populaties

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

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

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.

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 exanthemateuze 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.

Ontwikkeling van geneesmiddelresistente bacteriën

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Parenterale toediening van vancomycine en verdovingsmiddelen kan erytheem- en anafylactische reacties veroorzaken.

Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie en ernstige colitis kan systemische absorptie zich risico voordoen (zie rubriek 4.4), wat resulteert in een risico op interacties die normaal gesproken pas na parenterale toediening worden waargenomen.

Zorgvuldig monitoren is vereist bij patiënten met gelijktijdig gebruik van andere potentieel ototoxische en/of nefrotoxische antibiotica, zoals streptomycine, neomycine, gentamicine, cefaloridine, polymyxine B, colistine, tobramycine of amikacine wordt verwezen naar rubriek 4.4.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van Vancomycine tijdens de zwangerschap. Het veilig gebruik van vancomycine tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Reproductieve studies bij dieren in doses die gelijk zijn aan de klinische dosis op basis van het lichaamsoppervlak (mg/m^2), wijzen niet op directe of indirecte effecten op de embryonale ontwikkeling, de foetus of de zwangerschap.

Vancomycine mag alleen worden toegediend aan zwangere vrouwen na een zorgvuldige beoordeling van de voordelen en risico's. Gezien het mogelijke ototoxische effect van vancomycine, kan een beoordeling van de gehoorfunctie bij pasgeborenen worden uitgevoerd in geval van gebruik bij zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Vancomycine wordt uitgescheiden in de moedermelk en mag daarom alleen tijdens de borstvoeding worden gebruikt, wanneer het verwachte voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico. Het wordt aanbevolen om te stoppen met het geven van borstvoeding tijdens de vancomycine behandeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen definitieve vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd.

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

In zeldzame gevallen veroorzaakt vancomycine draaiduizeligheid en duizeligheid. De patiënt wordt geadviseerd niet te rijden of machines te bedienen als een van de bovengenoemde symptomen wordt waargenomen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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).

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd naar volgorde van afnemende ernst. De hieronder genoemde bijwerkingen zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende frequenties en systeem/orgaanklassen volgens de gegevensbank van MedDRA:

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

Systeem/orgaanklasse	
Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:	
Zelden	Reversibele neutropenie ¹ , agranulocytose, eosinofilie, trombocytopenie, pancytopenie.
Immuunsysteemaandoeningen:	
Zelden	Overgevoeligheidsreacties, anafylactische reacties ²
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:	
Soms	Voorbijgaand of permanent gehoorverlies ⁴
Zelden	Vertigo, duizeligheid, tinnitus ³
Hartaandoeningen:	
Zeer zelden	Hartstilstand
Bloedvataandoeningen:	
Vaak	Verlaging van de bloeddruk
Zelden	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:	
Vaak	Dyspnoe, stridor
Maagdarmsstelselaandoeningen:	
Zelden	Nausea

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

¹ 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.

¹ 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.

³ Tinnitus, mogelijk voorafgaand aan het begin van doofheid, dient te worden beschouwd als een indicatie om de behandeling stop te zetten.

⁴ 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.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Ondersteunende zorg wordt geadviseerd, met behoud van glomerulaire filtratie. Vancomycine wordt slecht verwijderd door middel van dialyse. Hemofiltratie en hemoperfusie met Amberlite hars XAD-4 zijn naar verluidt van beperkt nut.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Glycopeptide antibacteriën, ATC-code: A07AA09

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:

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Eliminatie

Een orale dosis wordt bijna uitsluitend uitgescheiden in de feces. Tijdens meervoudige doseringen van 250 mg

elke 8 uur bedroegen bij 7 doses de concentraties vancomycine in de feces van vrijwilligers meer dan 100 mg/kg in het merendeel van de monsters. In het bloed werden geen concentraties vastgesteld en in de urine werd niet meer dan 0,76% teruggevonden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens onthullen geen speciaal gevaar voor de mens op basis van conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde toediening.

Beperkte gegevens over mutagene effecten laten negatieve resultaten zien; langetermijnstudies bij dieren met betrekking tot een carcinogeen potentieel zijn niet beschikbaar. In teratogeniteitsstudies, waarbij ratten en konijnen doses ontvingen die ongeveer overeenkomen met de menselijke dosis op basis van het lichaamsoppervlak (mg/m²), werden geen directe of indirecte teratogene effecten waargenomen.

Dierstudies naar het gebruik tijdens de perinatale/postnatale periode en naar de effecten op de vruchtbaarheid zijn niet beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:

Polyethyleenglycol (Macrogol) 6000

Omhuulsel van de capsule :

Gelatine

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

Titaandioxide (E171)

Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Al-PVC/PE/Aclar blisterverpakkingen van 4 capsules of 12 capsules of 20 capsules of 28 capsules of 30 capsules.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

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

Strides Pharma (Cyprus) Limited
Themistokli Dervi, 3
Julia House, 1st Floor
1066 Nicosia
Cyprus

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

Vancomycine Strides 125 mg harde capsules RVG 124510

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 augustus 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 26 oktober 2023