

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for vancomycin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Ud fra de tilgængelige data om toksisk epidermal nekrolyse fra spontane indberetninger, herunder i nogle tilfælde data om en tæt tidsmæssig sammenhæng, positiv dechallenge og/eller rechallenge, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem vancomycin og toksisk epidermal nekrolyse i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderer, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder vancomycin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Pkt. 4.4 og 4.8 i produktresuméet bør opdateres som følger: Advarslen om svære bulløse reaktioner bør fjernes, en advarsel om svære kutane bivirkninger bør tilføjes, bivirkningen Lyells syndrom bør fjernes, og bivirkningen toksisk epidermal nekrolyse med hyppigheden meget sjælden bør tilføjes. Indlægssedlen opdateres tilsvarende.

På baggrund af de tilgængelige data om akut nyreskade på grund af interaktion mellem vancomycin og piperacillin/tazobactam fra litteraturen og spontane indberetninger vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem vancomycin og akut nyreskade på grund af interaktion mellem vancomycin og piperacillin/tazobactam i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderer, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder vancomycin til parenteral administration, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Pkt. 4.4 og 4.5 i produktresuméet bør opdateres som følger: En advarsel bør tilføjes om øget risiko for akut nyreskade ved samtidig behandling med piperacillin/tazobactam på grund af lægemiddelinteraktion. Indlægssedlen opdateres tilsvarende.

Ud fra de tilgængelige data fra litteraturen og spontane indberetninger om hæmorigisk okklusiv retinal vaskulitis efter intrakameral eller intravitreal administration og i betragtning af den plausible virkningsmekanisme for begge administrationsveje vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem vancomycin og hæmorigisk okklusiv retinal vaskulitis efter intrakameral eller intravitreal administration i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderer, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder vancomycin til parenteral administration, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Pkt. 4.4 i produktinformationen bør opdateres som følger: En advarsel om hæmorigisk okklusiv retinal vaskulitis efter intrakameral eller intravitreal administration bør tilføjes. Indlægssedlen opdateres tilsvarende.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for vancomycin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder vancomycin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende vancomycin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Afsnit 4.4

Følgende advarsel skal tilføjes:

Svære kutane bivirkninger (SCAR'er)

Svære kutane bivirkninger (SCAR'er), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelige, er blevet rapporteret i forbindelse med vancomycinbehandling (se afsnit 4.8). De fleste af disse reaktioner forekom inden for få dage og i op til 8 uger efter påbegyndelse af behandlingen med vancomycin.

Ved ordination skal patienterne underrettes om tegn og symptomer og de skal monitoreres tæt for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, som tyder på disse reaktioner, skal behandlingen med vancomycin straks ophøre, og en alternativ behandling skal overvejes. Hvis patienten har udviklet en SCAR ved brug af vancomycin, må behandling med vancomycin ikke genstartes på noget tidspunkt.

Følgende advarsel skal fjernes:

Alvorlige bullose reaktioner

Stevens Johnson syndrom (SJS) er blevet rapporteret ved anvendelse af vancomycin (se pkt. 4.8). Hvis symptomer eller tegn på SJS (f.eks. progressivt hududslæt ofte med blærer eller slimhindelæsioner) er til stede, bør behandlingen med vancomycin straks afbrydes, og der bør søges specialiseret dermatologisk vurdering.

Følgende advarsel for parenterale formuleringer bør ændres:

Nefrotoksicitet

Vancomycin bør anvendes med forsigtighed til patienter med nyreinsufficiens, inklusive anuri, da muligheden for at udvikle toksiske virkninger er meget højere ved tilstedeværelse af længerevarende høje blodkoncentrationer. Risikoen for toksicitet øges med høje blodkoncentrationer eller langvarig behandling.

Regelmæssig overvågning af blodniveauet af vancomycin er indiceret ved højdosisbehandling og længere tids anvendelse, især hos patienter med renal dysfunktion eller nedsat hørelse samt ved samtidig administration af nefrotoksiske eller ototoksiske stoffer (se afsnit 4.2 **og 4.5**).

Følgende advarsel skal tilføjes for parenterale formuleringer:

Øjne

Vancomycin er ikke godkendt til intrakameral eller intravitreal anvendelse, herunder profylaktisk af endophthalmitis.

Hæmorragisk okklusiv retinal vaskulitis (HORV), inklusive permanent synstab, er blevet observeret i individuelle tilfælde efter intrakameral eller intravitreal anvendelse af vancomycin under eller efter kataraktkirurgi.

- Afsnit 4.5

For parenterale formuleringer, bør "piperacillin/tazobactam" tilføjes som et eksempel på nefrotoksisk interaktion, og "(se afsnit 4.4)" bør tilføjes i slutningen af beskrivelsen af nefrotoksisk interaktion.

- Afsnit 4.8

Resumé af sikkerhedsprofilen

Følgende skal tilføjes:

Svære kutane bivirkninger (SCAR'er), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) er blevet rapporteret i forbindelse med vancomycinbehandling (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkning(er) bør tilføjes under SOC Hud og subkutane væv med hyppigheden meget sjældent:

Toksisk epidermal nekrolyse (TEN)

Følgende bivirkning skal fjernes:

Lyell's syndrome

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger:

Følgende bør slettes:

~~Hvis der er mistanke om bulløs lidelse, bør behandlingen afbrydes, og der bør søges specialiseret dermatologisk vurdering.~~

Indlægsseddel

Afsnit 2 - Det skal du vide, før du begynder at bruge vancomycin

Brug af anden medicin sammen med X

Særlig forsigtighed er nødvendig, hvis du tager/bruger anden medicin, som kan interagere med vancomycin f.eks.

Kun for parenteraleformuleringer, "piperacillin/tazobactam" bør tilføjes til de aktive stoffer, som påvirker nyrerne.

Advarsler og forsigtighedsregler

Alvorlige bivirkninger, som kan medføre synstab, er blevet rapporteret efter injektion af vancomycin i øjnene (kun for parenterale formuleringer)

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Vancomycin hvis:

- **Du nogensinde har udviklet et alvorligt hududslæt eller hudafskalning, blærer og/eller mundsår efter at have fået vancomycin.**

Alvorlige hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) er blevet rapporteret i forbindelse med vancomycinbehandling. Stop med at bruge vancomycin og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker nogle af symptomerne beskrevet i afsnit 4.

Afsnit 4 - Bivirkninger

[start fed]Stop med at bruge vancomycin og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker nogle af følgende symptomer: [slut fed]

- **Rødlige ikke-hævede målskivelignende eller runde områder på kroppen, ofte med centrale blærer, hudafskalning, sår i mund, hals, næse, kønsorganer og øjne. Disse alvorlige hududslæt kan være forudgået af feber og influenzalignende symptomer (Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse).**
- **Udbredt udslæt, feber og forstørrede lymfeknuder (DRESS syndrom eller lægemiddeloverfølsomhedssyndrom).**
- **Et rødt, skællende udslæt med buler under huden og blærer ledsaget af feber i starten af behandlingen (akut generaliseret eksantematøs pustolose).**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde oktober 2020
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	29. november 2020
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	28. januar 2021

