

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Vancomycin wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zur toxischen epidermalen Nekrolyse aus Spontanberichten, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang, ein Abklingen der Symptome nach Absetzen der Therapie (positive Dechallenge) und/oder Wiederauftreten der Symptome nach Wiederaufnahme der Therapie (positive Rechallenge) beinhalten, ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Vancomycin und toxischer epidermaler Nekrolyse zumindest möglich ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Vancomycin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Aktualisierung der Abschnitte 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC), um den Warnhinweis vor schweren bullösen Reaktionen zu entfernen, einen Warnhinweis vor schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen hinzuzufügen, die Nebenwirkung „Lyell-Syndrom“ zu entfernen und die Nebenwirkung „toxische epidermale Nekrolyse“ mit einer Häufigkeit von „sehr selten“ hinzuzufügen. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu akuter Nierenschädigung aufgrund der Wechselwirkung zwischen Vancomycin und Piperacillin / Tazobactam aus der Literatur und Spontanberichten hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Vancomycin und akuter Nierenschädigung aufgrund der Wechselwirkung zwischen Vancomycin und Piperacillin / Tazobactam zumindest für möglich. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Vancomycin zur parenteralen Anwendung enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Aktualisierung der Abschnitte 4.4 und 4.5 der SmPC, um einen Warnhinweis vor einem erhöhten Risiko für akute Nierenschädigung (AKI) bei gleichzeitiger Behandlung mit Piperacillin / Tazobactam und der Wechselwirkung hinzuzufügen. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

In Anbetracht der verfügbaren Daten zur hämorrhagischen okklusiven retinalen Vaskulitis (HORV) nach intrakameraler oder intravitrealer Verabreichung aus der Literatur und Spontanberichten und im Hinblick auf einen plausiblen Wirkmechanismus für beide Verabreichungen hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Vancomycin und hämorrhagischer okklusiver retinaler Vaskulitis (HORV) nach intrakameraler oder intravitrealer Verabreichung zumindest für möglich. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Vancomycin zur parenteralen Anwendung enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Aktualisierung von Abschnitt 4.4 der SmPC, um einen Warnhinweis zur hämorrhagischen okklusiven retinalen Vaskulitis (HORV) nach intrakameraler oder intravitrealer Verabreichung hinzuzufügen. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Vancomycin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Vancomycin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Vancomycin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformationen aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt werden:

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Vancomycin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb weniger Tage und bis zu acht Wochen nach Beginn der Behandlung mit Vancomycin auf. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die diese Reaktionen vermuten lassen, sollte Vancomycin sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient bei Anwendung von Vancomycin eine schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktion entwickelt hat, darf die Behandlung mit Vancomycin zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Ein Warnhinweise sollte wie folgt entfernt werden:

Schwere bullöse Reaktionen

~~Das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) wurde beim Einsatz von Vancomycin (siehe Abschnitt 4.8) berichtet. Wenn Symptome oder Anzeichen von SJS (z. B. progressiver Hautausschlag oft mit Bläschen oder mukosale Läsionen) vorhanden sind, sollte die Vancomycin-Behandlung sofort abgebrochen werden und eine dermatologische Untersuchung erfolgen.~~

Ein Warnhinweis für parenterale Formulierungen sollte wie folgt geändert werden:

Nephrotoxizität

Vancomycin sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Anurie mit Vorsicht verwendet werden, da die Möglichkeit der Entwicklung von toxischen Wirkungen bei anhaltend hohen Blutkonzentrationen deutlich höher ist. Die Gefahr der Toxizität wird durch hohe Blutkonzentrationen oder eine längere Therapie erhöht. Eine regelmäßige Kontrolle des Vancomycin-Blutspiegels wird bei Hochdosis-Therapien und einem längerfristigen Einsatz, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder Hörschädigungen sowie bei der gleichzeitigen Einnahme von nephrotoxischen oder ototoxischen Substanzen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Ein Warnhinweis für parenterale Formulierungen sollte wie folgt hinzugefügt werden:

Augenerkrankungen

Vancomycin ist nicht zur intrakameralen oder intravitrealen Anwendung, einschließlich der Prophylaxe von Endophthalmitis, zugelassen.

In Einzelfällen wurde nach intrakameraler oder intravitrealer Anwendung von Vancomycin während oder nach einer Kataraktoperation eine hämorrhagische okklusive retinale Vaskulitis (HORV), einschließlich eines dauerhaften Sehverlusts, beobachtet.

- Abschnitt 4.5

Bei parenteralen Formulierungen sollte "Piperacillin / Tazobactam" als Beispiel für eine nephrotoxische Wechselwirkung hinzugefügt werden und es sollte "(siehe Abschnitt 4.4)" am Ende der Beschreibung der nephrotoxischen Wechselwirkung hinzugefügt werden.

- Abschnitt 4.8

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Folgendes sollte hinzugefügt werden:

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), wurden im Zusammenhang mit der Vancomycin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die folgende Nebenwirkung sollte bei der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit einer sehr seltenen Häufigkeit hinzugefügt werden:

Toxische epidermale Nekrolyse (TEN)

Die folgende Nebenwirkung sollte entfernt werden:

~~Lyell-Syndrom~~

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Folgendes sollte gelöscht werden:

~~Wenn eine blasenbildende Erkrankung vermutet wird, sollte die Verabreichung des Arzneimittels eingestellt und der Patient von einem Dermatologen untersucht werden.~~

Packungsbeilage

Abschnitt 2 - Was müssen Sie vor der Einnahme/Anwendung von Vancomycin beachten?

Bei Einnahme/Anwendung von Vancomycin mit anderen Arzneimitteln

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / verwenden, da einige mit Vancomycin interagieren können, zum Beispiel:

Nur für parenterale Formulierungen: „Piperacillin / Tazobactam“ sollte zu den Wirkstoffen hinzugefügt werden, die die Nieren schädigen können.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise

Nach der Injektion von Vancomycin in die Augen wurde über schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet, die zu Sehverlust führen können. [nur parenterale Formulierungen]

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Vancomycin anwenden, wenn:

• Sie nach der Anwendung von Vancomycin jemals einen schweren Hautausschlag oder Hautablösungen, Blasenbildung und / oder Geschwüre im Mund entwickelt haben.

Im Zusammenhang mit der Vancomycin-Behandlung wurde über schwerwiegende Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

sowie akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) berichtet. Stellen Sie die Verwendung von Vancomycin ein und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome bemerken.

Abschnitt 4 – Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[Fettdruck beginnen] Verwenden Sie Vancomycin nicht mehr und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken: [Fettdruck beenden]

- rötliche, nicht erhöhte, zielscheibenartige oder kreisförmige Flecken am Rumpf, häufig mit zentralen Blasen, Hautablösungen, Geschwüre im Mund, Rachen, Nase, Genitalien und Augen. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse).
- Großflächiger Hautausschlag, hohe Körpertemperatur und vergrößerte Lymphknoten (DRESS-Syndrom oder Arzneimittel-Hypersensitivitätssyndrom).
- Ein roter, schuppiger, großflächiger Ausschlag mit Erhebungen unter der Haut und Blasen, begleitet von Fieber zu Beginn der Behandlung (akute generalisierte exanthematische Pustulose).

Anhang III
Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	29. November 2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	28. Januar 2021