

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt vankomysiiniä koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo toksisesta epidermaalista nekrolyysistä saatujen spontaaniraporttien perusteella (joista joissakin tapauksissa on läheinen ajallinen yhteys, oireet ovat hävinneet hoidon lopettamisen jälkeen ja/tai uusiutuneet hoidon jatkamisen jälkeen), että syy-yhteys vankomysiinin ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin välillä on vähintään kohtalaisen mahdollinen. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätteli, että vankomysiiniä sisältävien valmisteiden valmistetiedot pitää päivittää vastaavasti.

Valmisteyhteenvedon kohdat 4.4 ja 4.8 päivitetään siten, että poistetaan vaikeita rakkulaisia reaktioita koskeva varoitus, lisätään vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia koskeva varoitus, poistetaan Lyellin oireyhtymää koskeva haittavaikutus ja lisätään toksista epidermaalista nekrolyysiä koskeva haittavaikutus esiintymistiheyden hyvin harvinainen kohdalle. Pakkausseloste päivitetään vastaavasti.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmän ja vankomysiinin välisen yhteisvaikutuksen seurauksena aiheutunutta akuuttia munuaisvauriota koskevien kirjallisuus- ja spontaaniraporttien perusteella, että piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmän ja vankomysiinin välisen yhteisvaikutuksen vuoksi syy-yhteys vankomysiinin ja akuutin munuaisvaurion välillä on vähintään kohtalaisen mahdollinen. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätteli, että vankomysiiniä sisältävien parenteraalisesti annettavien valmisteiden valmistetiedot pitää päivittää vastaavasti.

Valmisteyhteenvedon kohdat 4.4 ja 4.5 päivitetään siten, että lisätään piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmän samanaikaiseen käyttöön ja yhteisvaikutukseen liittyvää akuutin munuaisvaurion lisääntyntä riskiä koskeva varoitus. Pakkausseloste päivitetään vastaavasti.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo silmän etukammion sisään tai silmän lasiaiseen tapahtuneenannon jälkeen ilmennyt hemorragista okklusiivista verkkokalvon vaskuliittia (Haemorrhagic Occlusive Retinal Vasculitis, HORV) koskevista kirjallisuus- ja spontaaniraporteista saatavissa olevien tietojen perusteella ja kummankin antotavan todennäköisen vaikutusmekanismin perusteella, että syy-yhteys vankomysiinin ja silmän etukammion sisään tai silmän lasiaiseen tapahtuneenannon jälkeen ilmeneen hemorragisen okklusiivisen verkkokalvon vaskuliitin välillä on vähintään mahdollinen. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätteli, että parenteraalisesti annettavien vankomysiinivalmisteiden valmistetiedot pitää päivittää vastaavasti.

Valmisteyhteenvedon kohta 4.4 päivitetään siten, että lisätään silmän etukammion sisään tai silmän lasiaiseen tapahtuneenannon jälkeistä hemorragista okklusiivista verkkokalvon vaskuliittia koskeva varoitus. Pakkausseloste päivitetään vastaavasti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Vankomysiiniä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että vankomysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin vankomysiiniä sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.4

Seuraava varoitus pitää lisätä:

Vaikea-asteiset ihon hättävähäikutukset

Vankomysiinihoidon yhteydessä on raportoitu vaikea-asteisia ihon hättävähäikutuksia, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Valtaosa näistä reaktioista ilmeni muutaman päivän, mutta enintään kahdeksan viikon, kuluessa vankomysiinihoidon aloittamisesta.

Potilaille pitää kertoa lääkkeen määräämisen yhteydessä ihoreaktioiden oireet ja löydökset, ja potilasta tulee tarkkailla tiiviisti ihoreaktioiden varalta. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia oireita tai löydöksiä ilmenee, vankomysiinihoito pitää lopettaa heti ja harkita vaihtoehtoista hoitoa. Jos potilaalle on kehittynyt vankomysiinin käytön yhteydessä vaikea-asteinen ihon hättävähäikutus, vankomysiinihoitoa ei saa enää koskaan aloittaa uudelleen.

Seuraava varoitus pitää poistaa:

Vaikea-asteiset rakkulaiset reaktiot

Vankomysiinin käytössä on raportoitu Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS) (ks. kohta 4.8). Jos Stevens–Johnsonin oireyhtymän oireita tai löydöksiä (esim. etenevää ihottumaa, johon liittyy usein rakkuloita tai limakalvomutoksia) todetaan, vankomysiinihoito pitää lopettaa heti ja hakeutua ihotautilien erikoislääkärin tutkimuksiin.

Seuraava parenteraalisia lääkemutuja koskeva varoitus pitää lisätä:

Munuaistoksisuus

Vankomysiinin käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, mukaan lukien virtsattomuutta, sillä toksisten häikutusten kehittymisen mahdollisuus on huomattavasti suurempi, jos veressä on pitkään suuri pitoisuus. Suuri pitoisuus veressä tai pitkäkestoinen hoito lisäävät toksisuuden riskiä.

Veren vankomysiinipitoisuuden säännöllinen seuranta on aiheellista suurten annosten yhteydessä ja pidempiaikaisessa käytössä etenkin, jos potilaalla on munuaisten toimintahäiriö tai heikentynyt kuulo, samoin kuin munuais- tai ototoksisten aineiden samanaikaisessa käytössä (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Seuraava parenteraalisia lääkemutuja koskeva varoitus pitää lisätä:

Silmät

Vankomysiiniä ei ole hyväksytty annettavaksi silmän etukammion sisään tai silmän lasiaiseen eikä myöskään endoftalmiitin estohoitoon.

Vankomysiinin annossa silmän etukammion sisään tai silmän lasiaiseen kaihileikkauksen aikana tai jälkeen on havaittu yksittäisinä tapauksina hemorrhagista okklusiivista verkkokalvon vaskuliittia (Haemorrhagic Occlusive Retinal Vasculitis, HORV).

- Kohta 4.5

Parenteraalisiin lääkekuutoihin pitää lisätä piperasilliiniin ja tatsobaktaamin yhdistelmä esimerkiksi munuaistoksisesta yhteisvaikutuksesta, ja munuaistoksisen yhteisvaikutuksen kuvauksen loppuun pitää lisätä ”(ks. kohta 4.4)”.

- Kohta 4.8

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Seuraavat tiedot pitää lisätä:

Vankomysiinihoidon yhteydessä on raportoitu vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Seuraava(t) haittavaikutu(k)s(et) pitää lisätä elinjärjestelmään Iho ja ihonalainen kudus esiintyvyyden hyvin harvinainen kohdalle:

Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)

Seuraava(t) haittavaikutu(k)s(et) pitää poistaa:

~~Lyellin oireyhtymä~~

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavat tiedot pitää poistaa:

~~Jos rakkulaista ihottumaa epäillään, lääkkeen käyttö pitää lopettaa ja ihotautilien erikoislääkärin pitää tutkia potilas.~~

Pakkausseloste

Kohta 2 – Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät vankomysiiniä

Muiden lääkevalmisteiden ottaminen/käyttö

Sinun on oltava erityisen varovainen, jos otat/käytät muita lääkkeitä, sillä joillakin lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia vankomysiinin kanssa, esim.:

Vain parenteraalisiin lääkekuutoihin pitää lisätä munuaisiin vaikuttaviksi aineiksi ”piperasilliiniin ja tatsobaktaamin yhdistelmä”.

Varoitukset ja varotoimet

Silmiin annettujen vankomysiinipistosten jälkeen on raportoitu vakavia haittavaikutuksia, joista voi aiheutua näönmenetys. [vain parenteraaliset lääkekuuodot]

Keskustele lääkärin tai sairaala-apteen henkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät vankomysiiniä, jos

- **sinulle on joskus kehittynyt vankomysiinin ottamisen jälkeen vaikea-asteista ihottumaa tai ihon kuoriutumista, rakkuloita ja/tai suun haavaumia.**

Vankomysiinihoidon yhteydessä on raportoitu vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä, yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP). Jos huomaat kohdassa 4 kuvattuja oireita, lopeta vankomysiinin käyttö ja hakeudu heti lääkäriin.

Kohta 4 – Mahdolliset haittavaikutukset

Jos havaitset jonkin seuraavista oireista, lopeta vankomysiinin käyttö ja hakeudu heti lääkäriin:

- **vartalolla olevat punoittavat, ei koholla olevat rengasmaiset tai pyöreät laikut, joiden keskellä on usein rakkula, ihon kuoriutuminen, suun, nielun, nenän, sukupuolielinten ja silmien haavaumat; tällaisia vakavia ihottumia voivat edeltää kuume ja flunssankaltaiset oireet (Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi)**
- **laaja-alainen ihottuma, kuume ja suurentuneet imusolmukkeet (DRESS-oireyhtymä eli lääkeyliherkkysoireyhtymä)**
- **punainen, hilseilevä, laaja-alainen ihottuma, jossa on kyhmyjä ihon alla ja rakkuloita ja johon liittyy hoidon alussa kuumetta (akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi).**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous lokakuu 2020
Lausunnon liitteiden käännosten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	29. marraskuuta 2020
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	28. tammikuuta 2021