

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor vancomycine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over toxische epidermale necrolyse uit spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauwe tijdsrelatie, een positieve dechallenge en/of rechallenge, beschouwt het PRAC een causaal verband tussen vancomycine en toxische epidermale necrolyse minstens als een redelijke mogelijkheid. Het PRAC concludeerde dat de productinformatie van producten die vancomycine bevatten, overeenkomstig moet worden gewijzigd.

Aanpassing van de rubrieken 4.4 en 4.8 van de SmPC om een waarschuwing voor ernstige bulleuze reacties te verwijderen, een waarschuwing voor ernstige cutane bijwerkingen toe te voegen, de bijwerking "Lyellsyndroom" te verwijderen en de bijwerking "toxische epidermale necrolyse" toe te voegen met een frequentie van zeer zeldzaam. De bijsluiter wordt overeenkomstig aangepast.

Gezien de beschikbare gegevens over acuut nierletsel door interactie tussen vancomycine en piperacilline/tazobactam uit de literatuur en spontane meldingen, beschouwt het PRAC een causaal verband tussen vancomycine en acuut nierletsel door interactie tussen vancomycine en piperacilline/tazobactam minstens als een redelijke mogelijkheid. Het PRAC concludeerde dat de productinformatie van producten die vancomycine bevatten voor parenteraal gebruik overeenkomstig moet worden gewijzigd.

Aanpassing van de rubrieken 4.4 en 4.5 van de SmPC om een waarschuwing toe te voegen over een verhoogd risico op acuut nierletsel bij gelijktijdige behandeling met piperacilline/tazobactam en de interactie. De bijsluiter wordt overeenkomstig aangepast.

Gezien de beschikbare gegevens over hemorragische occlusieve retinale vasculitis (HORV) na intracamerale of intravitreale toediening uit de literatuur, spontane meldingen en vanwege een plausibel werkingsmechanisme voor beide toedieningen, beschouwt het PRAC een causaal verband tussen vancomycine en hemorragische occlusieve retinale vasculitis (HORV) na intracamerale of intravitreale toediening minstens als een redelijke mogelijkheid. Het PRAC concludeerde dat de productinformatie van producten die vancomycine bevatten voor parenteraal gebruik overeenkomstig moet worden gewijzigd.

Aanpassing van rubriek 4.4 van de SmPC om een waarschuwing toe te voegen voor hemorragische occlusieve retinale vasculitis (HORV) na intracamerale of intravitreale toediening. De bijsluiter wordt overeenkomstig bijgewerkt.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor vancomycine is de CMD(h) van mening dat de batenrisicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) vancomycine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die vancomycine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de

CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Annex II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Volgende waarschuwing dient toegevoegd te worden:

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.

Volgende waarschuwing dient verwijderd te worden:

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.~~

Een waarschuwing voor parenterale formuleringen moet als volgt worden gewijzigd:

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 gehoorvermogen en tevens bij gelijktijdige toediening van nefrotoxische respectievelijk ototoxische stoffen (zie rubrieken 4.2 **en 4.5**).

Een waarschuwing voor parenterale formuleringen moet als volgt worden toegevoegd:

Oogaandoeningen

Vancomycine is niet toegestaan voor intracameraal of intravitreaal gebruik, inclusief profylaxe van endoftalmitis.

Hemorragische occlusieve retinale vasculitis (HORV), inclusief permanent verlies van het gezichtsvermogen, is in individuele gevallen waargenomen na intracameraal of intravitreaal gebruik van vancomycine tijdens of na cataractchirurgie.

- Rubriek 4.5

Voor parenterale formuleringen moet "piperacilline/tazobactam" worden toegevoegd als voorbeeld van nefrotoxische interactie, en "(zie rubriek 4.4)" moet worden toegevoegd aan het einde van de beschrijving van de nefrotoxische interactie.

- Rubriek 4.8

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het volgende dient toegevoegd te worden:

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).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerking(en) dienen toegevoegd te worden onder de system/orgaanklasse Huid- en onderhuidaandoeningen met frequentie zeer zelden:

Toxische epidermale necrolyse (TEN)

De volgende bijwerking dient verwijderd te worden:

~~Syndroom van Lyell~~

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Het volgende dient verwijderd te worden:

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

Bijsluiter

Rubriek 2 - Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Speciale zorg is noodzakelijk als u andere geneesmiddelen neemt/gebruikt, omdat sommige met vancomycine kunnen interageren, bijvoorbeeld:

Alleen voor parenterale formuleringen moet "piperacilline/tazobactam" worden toegevoegd aan de werkzame stoffen die de nieren aantasten.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Er zijn ernstige bijwerkingen gemeld die kunnen leiden tot verlies van het gezichtsvermogen na injectie van vancomycine in de ogen. [alleen parenterale formuleringen]

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat dit middel toegediend wordt als:

- **U ooit ernstige huiduitslag of huidschilfering, blaarvorming en/of mondzweertjes hebt ontwikkeld na inname van vancomycine.**

Ernstige huidreacties, waaronder het Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), zijn gemeld in verband met de behandeling met vancomycine. Stop met het gebruik van vancomycine en zoek onmiddellijk medische hulp als u één van de in rubriek 4 beschreven symptomen opmerkt.

Rubriek 4 – Mogelijke bijwerkingen

[start vetgedrukt] Stop met het gebruik van vancomycine en zoek onmiddellijk medische hulp als u een van de volgende symptomen opmerkt:[einde vetgedrukt]

- **Roodachtige niet-verdikte, op een schietschijf lijkende of cirkelvormige vlekken op de romp, vaak met blaren in het midden, huidschilfering, zweren in/op de mond, keel, neus, genitaliën en ogen. Deze ernstige huiduitslag kan worden voorafgegaan door koorts en griepachtige symptomen (Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse).**
- **Wijdverspreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren (DRESS-syndroom of geneesmiddel-overgevoeligheidssyndroom).**
- **Een rode, schilferige, wijdverspreide huiduitslag met bulten onder de huid en blaren die gepaard gaan met koorts bij het begin van de behandeling (acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose).**

Annex III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Timetable for the implementation of this position

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Oktober / 2020 Bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	29 november 2020
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	28 januari 2021