

## **Vedlegg I**

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

## Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for vankomycin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I lys av tilgjengelige data om toksisk epidermal nekrolyse fra spontane rapporter, inkludert i noen tilfeller et nært tidsforhold, en positiv de-utfordring og/eller re-utfordring, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom vankomycin og toksisk epidermal nekrolyse er en mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til produkter som inneholder vankomycin, måtte endres i samsvar med dette.

Oppdatering av pkt. 4.4 og pkt. 4.8 i preparatomtalen for å fjerne en advarsel om alvorlige bulløse reaksjoner, legge til en advarsel om alvorlige kutane bivirkninger, fjerne bivirkningen "Lyells syndrom" og å legge til bivirkningen "toksisk epidermal nekrolyse" med hyppighet svært sjelden. Pakningsvedlegget er oppdatert i samsvar med dette.

Av tilgjengelige data om akutt nyreskade på grunn av interaksjon mellom vankomycin og piperacillin / tazobactam fra litteraturen og spontane rapporter, vurderer PRAC en mulig årsakssammenheng mellom vankomycin og akutt nyreskade som følge av av interaksjon mellom vankomycin og piperacillin/tazobactam. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til vancomycinholdige produkter for parenteral bruk, måtte endres i samsvar med dette.

Oppdatering av pkt. 4.4 og 4.5 i preparatomtalen for å legge til en advarsel om økt risiko for akutt nyreskade (AKI) ved samtidig behandling med piperacillin/tazobactam og interaksjonen. Pakningsvedlegget er oppdatert i samsvar med dette.

Av tilgjengelige data om hemorragisk okklusiv retinal vaskulitt (HORV) etter intrakameral eller intravitreal administrasjon fra litteraturen, spontane rapporter og med tanke på en plausibel virkningsmekanisme for begge administrasjoner, vurderer PRAC at det er en mulig årsakssammenheng mellom vankomycin og hemorragisk okklusiv retinal vaskulitt (HORV) etter intrakameral eller intravitreal administrering. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til produkter som inneholder vankomycin for parenteral bruk, måtte endres i samsvar med dette.

Oppdatering av pkt. 4.4 i preparatomtalen for å legge til en advarsel om hemorragisk okklusiv retinal vaskulitt (HORV) etter intrakameral eller intravitreal administrering. Pakningsvedlegget er oppdatert i samsvar med dette.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for vankomycin mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder vankomycin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder vankomycin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

## **Vedlegg II**

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)**

**Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreknet)**

## Preparatomtale

- Pkt. 4.4

En advarsel bør legges til som følger:

### Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

**Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), som Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), medikamentell reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelig, har blitt rapportert i forbindelse med vankomycinbehandling (se pkt. 4.8). De fleste av disse reaksjonene skjedde i løpet av få dager og opptil åtte uker etter at behandlingen med vankomycin startet.**

**Ved tidspunktet for forskrivning bør pasienter informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Dersom tegn og symptomer på disse reaksjonene oppstår, skal vankomycin seponeres umiddelbart og en alternativ behandling skal vurderes. Hvis pasienten har utviklet en alvorlig kutan bivirkning (SCAR) ved bruk av vankomycin, må behandling med vankomycin ikke startes på nytt på noe tidspunkt.**

En advarsel bør fjernes som følger:

### Alvorlige bulløse reaksjoner

Stevens-Johnsons syndrom (SJS) har blitt rapportert under bruk av vankomycin (se pkt. 4.8). Dersom symptomer eller tegn på SJS (for eksempel, progressiv hudutslett med blommer og slimhinnelesjoner) er tilstede, bør vankomycin-behandling avsluttes umiddelbart og spesialisert dermatologisk vurdering søkes.

En advarsel for parenterale formuleringer bør endres som følger:

### Nyretoksisitet

Vankomycin må brukes med forsiktighet hos pasienter med nyresvikt, inkludert anuri, ettersom muligheten for å utvikle toksiske effekter er mye høyere ved høy konsentrasjon i blodet over tid. Risikoen for toksisitet er økt ved høye blodkonsentrasjoner eller langvarig terapi.

Regelmessig monitorering av blodnivåer av vankomycin er indisert ved høydoseterapi og langtidsbruk, særskilt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller nedsatt hørsel, og likeledes ved samtidig bruk av henholdsvis nefro- eller ototoksiske substanser (se pkt. 4.2 **og pkt. 4.5**).

En advarsel for parenterale formuleringer bør legges til som følger:

### Øyesykdommer

**Vankomycin er ikke godkjent for intrakameral eller intravitreal bruk, inkludert ved profylakse av endoftalmitt.**

**Hemorragisk okklusiv retinal vaskulitt (HORV), inkludert permanent synstap, er observert i individuelle tilfeller etter intrakameral eller intravitreal bruk av vankomycin under eller etter kataraktkirurgi.**

- Pkt. 4.5

Før parenterale formuleringer bør "piperacillin/tazobactam" legges til som et eksempel på nyretoksisk interaksjon, og "(se pkt. 4.4)" skal legges til rett etter beskrivelse av den nyretoksiske interaksjonen.

- Pkt. 4.8

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Følgende skal legges til:

**Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), som Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), medikamentell reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), har blitt rapportert i forbindelse med behandling med vankomycin (se pkt. 4.4).**

Tabell med liste over bivirkninger

Følgende bivirkning(er) bør legges til under Hud- og underhudssykdommer med en svært sjelden frekvens

**Toksisk epidermal nekrolyse (TEN)**

Følgende bivirkning(er) bør fjernes:

~~Lyells-syndrom~~

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Følgende bør slettes:

~~<sup>5</sup>Ved mistanke om bulløs lidelse, bør legemidlet seponeres og en spesialisert dermatologisk vurdering bør gjennomføres.~~

**Pakningsvedlegg**

**Punkt 2 - Hva du må vite før du bruker Vancomycin Fresenius Kabi**

Bruk av andre legemidler

Spesiell forsiktighet er nødvendig hvis du bruker andre medisiner, da noen kan interagere med vankomycin, for eksempel:

*Bare for parenterale formuleringer skal "piperacillin/tazobactam" legges til de aktive stoffene som påvirker nyrene.*

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

**Alvorlige bivirkninger som kan føre til synstap har blitt rapportert etter injeksjon av vankomycin i øynene.** [bare parenterale formuleringer]

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Vancomycin Fresenius Kabi dersom:

- **Du noen gang har utviklet alvorlig hudutslett eller hudavskalling, blemmer og/eller munnsår etter å ha tatt vankomycin.**

**Alvorlige hudbivirkninger som Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, medikamentell reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), har blitt rapportert i forbindelse med behandling med vankomycin. Slutt å bruke vankomycin og søk lege umiddelbart hvis du oppdager noen av symptomene beskrevet i punkt 4.**

Punkt 4 Mulige bivirkninger

**Slutt å bruke vankomycin og søk lege omgående hvis du oppdager noen av følgende symptomer:**

- **Rødlige, ikke-forhøyede, målskivelignende eller sirkulære flekker på overkroppen, ofte med sentrale blemmer. Hudskalling. Sår i munnen, svelget, nesene, kjønnsorganer eller øynene. Disse alvorlige hudutslettene kan innledes med feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse).**
- **Utbredt utslett, høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuter (DRESS-syndrom eller medikamentoverfølsomhetssyndrom).**
- **Et rødt, skjellede utslett med ujevnheter under huden og blemmer ledsaget av feber ved behandlingsstart (akutt generalisert eksantematøs pustulose).**

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

### Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

|   |                          |
|---|--------------------------|
| Godkjenning av CMDh-vedtak:   | October / 2020 CMDh-møte |
| Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter: | 29 November 2020         |
| Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad): | 28 Januar 2021           |