

## **Bilaga I**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för vankomycin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med hänsyn till tillgängliga data om toxisk epidermal nekrolys från spontana rapporter vilket inkluderar enstaka fall med ett nära tidsmässigt förhållande, positiv de-challenge och/eller re-challenge, bedömer PRAC att ett orsakssamband mellan vankomycin och toxisk epidermal nekrolys är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC drar slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller vankomycin bör uppdateras i enlighet med detta.

Uppdatering av avsnitten 4.4 och 4.8 i produktresumén för att ta bort en varning om allvarliga bulösa reaktioner, att lägga till en varning om allvarliga hudbiverkningar, ta bort biverkningen "Lyells syndrom" samt att lägga till "toxisk epidermal nekrolys" som en mycket sällsynt biverkan. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

Med hänsyn till tillgängliga data om akut njurskada på grund av interaktion mellan vankomycin och piperacillin/tazobactam från litteraturen och spontana rapporter, bedömer PRAC att ett orsakssamband mellan vankomycin och akut njurskada på grund av interaktion mellan vankomycin och piperacillin/tazobactam är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC drar slutsatsen att produktinformation för produkter som innehåller vankomycin för parenteral användning bör uppdateras i enlighet med detta.

Uppdatering av avsnitten 4.4 och 4.5 i produktresumén för att lägga till en varning om ökad risk för akut njurskada vid samtidig behandling med piperacillin/tazobactam och interaktionen. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

Med hänsyn till tillgängliga data från litteraturen om hemorragisk ocklusiv retinal vaskulit efter intrakameral eller intravitreal administrering och spontana rapporter samt med hänsyn till trolig verkningsmekanism vid administrationsvägarna bedömer PRAC ett orsakssamband mellan vankomycin och hemorragisk ocklusiv retinal vaskulit (HORV) efter intrakameral eller intravitreal administrering är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC drar slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller vankomycin för parenteral användning bör uppdateras i enlighet med detta.

Uppdatering av avsnitt 4.4 i produktresumén för att lägga till en varning om hemorragisk ocklusiv retinal vaskulit (HORV) efter intrakameral eller intravitreal administrering. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

### **Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för vankomycin (aktiva substanser) från EURD-listan} anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller vankomycin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna uppdateringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller vankomycin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna standpunkt.

## **Bilaga II**

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)>

## Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Följande varning ska läggas till:

### Allvarliga hudbiverkningar (SCAR, severe cutaneous adverse reactions)

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med vankomycinbehandling (se avsnitt 4.8). Majoriteten av dessa reaktioner inträffade inom några dagar och upp till åtta veckor efter påbörjad behandling med vankomycin.

Vid förskrivning ska patienterna informeras om tecken och symptom samt övervakas noga med avseende på hudreaktioner. Om tecken eller symptom som tyder på dessa reaktioner uppträder bör vankomycin avbrytas omedelbart och alternativ behandling övervägas. Om patienten har utvecklat en allvarlig hudbiverkning vid användning av vankomycin, får vankomycin aldrig sättas in hos patienten igen.

Följande varning ska tas bort:

### Allvarliga bullösa reaktioner

~~Stevens Johnsons syndrom (SJS) har rapporterats vid användning av vankomycin (se avsnitt 4.8). Om symptom eller tecken på SJS (t.ex. progressiva hudutslag med blåsor eller skadade slemhinnor) uppstår, ska vankomycinbehandlingen avbrytas omedelbart och specialiserad dermatologisk bedömning sökas.~~

En varning för parenterala beredningar ska ändras enligt följande:

### Njurtoxicitet

Vankomycin bör användas med försiktighet hos patienter med njursvikt, inklusive anuri, eftersom risken för att utveckla toxiska effekter är mycket högre vid långvariga, höga blodkoncentrationer. Risken för toxicitet ökar med höga blodkoncentrationer eller långvarig behandling.

Regelbundna kontroller av blodkoncentrationen av vankomycin är indicerade vid högdosbehandling och långvarig behandling, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller nedsatt hörsel, samt vid samtidig behandling med nefrotoxiska respektive ototoxiska läkemedel (se avsnitt 4.2 och 4.5).

En varning för parenterala beredningar ska läggas till enligt följande:

### Ögon

Vankomycin är inte godkänt för intrakameral eller intravitreal användning, vilket inkluderar profylax vid endoftalmit.

**Hemorragisk ocklusiv retinal vaskulit (HORV), inklusive permanent synförlust, har observerats i enskilda fall efter intrakameral eller intravitreal användning av vankomycin under eller efter kataraktoperation.**

- Avsnitt 4.5

“Piperacillin/tazobactam” ska läggas till som ett exempel på nefrotoxisk interaktion för parenterala beredningar och ”(se avsnitt 4.4)” ska läggas till i slutet av beskrivningen av nefrotoxiska interaktioner.

- Avsnitt 4.8

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Följande ska läggas till:

**Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med vankomycinbehandling (se avsnitt 4.4).**

Tabellförteckning över biverkningar

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemet Hud och subkutan vävnad med frekvens mycket sällsynta:

**Toxisk epidermal nekrolys (TEN)**

Följande biverkning ska tas bort:

~~Lyells syndrom~~

Beskrivning av utvalda biverkningar

Följande ska tas bort:

~~Om ett bullöst syndrom misstänks ska läkemedlet sättas ut och dermatologisk bedömning bör utföras av specialist.~~

**Bipacksedel**

Avsnitt 2 - Vad du behöver veta innan du använder vancomycin

Andra läkemedel och [produktnamn]

Särskild försiktighet behövs om du tar / använder andra läkemedel eftersom vissa läkemedel kan interagera med vankomycin, till exempel:

*Endast för parenterala beredningar ska ”piperacillin / tazobactam” läggas till de aktiva substanserna som påverkar njurarna.*

Varningar och försiktighet

**Allvarliga biverkningar som kan leda till synförlust har rapporterats efter injektion av vankomycin i ögonen.** [endast parenterala formuleringar]

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder [produktnamn] om:

- Du har någonsin fått ett allvarligt hudutslag eller fjällande hud, blåsor och/eller sår i munnen efter att du tagit vankomycin.

Allvarliga hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med vankomycinbehandling. Sluta använda vankomycin och kontakta läkare omedelbart om du märker något av de symtom som beskrivs i avsnitt 4.

Avsnitt 4 - Eventuella biverkningar

[start fetstil] Sluta använd vankomycin och kontakta läkare omedelbart om du märker något av följande symtom: [slut fetstil]

- Röda, icke-förhöjda, måltavleliknande eller runda fläckar på bålen, ofta med blåsor i mitten, fjällande hud, sår i mun, hals, näsa, könsorgan och ögon. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys).
- Utbredda utslag, feber och förstorade lymfkörtlar (DRESS-syndrom eller läkemedelsöverkänslighetssyndrom).
- Röda, utbredda och flagande utslag med knölar under huden och blåsor tillsammans med feber som uppträder i början av behandlingen (Akut generaliserad exantematös pustulos)

### **Bilaga III**

#### **Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

### Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

|                                                                                                                                    |                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Antagande av CMD(h):s ställningstagande:                                                                                           | Oktober 2020 CMD(h)-möte |
| Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:                                | 29 november 2020         |
| Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet<br>(inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning): | 28 januari 2020          |