

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) vankomycinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vzhledem k dostupným údajům ze spontánních hlášení o toxické epidermální nekrolýze, zahrnující v některých případech těsnou časovou souvislost a tzv. pozitivní dechallenge a/nebo rechallenge, se výbor PRAC domnívá, že existuje přinejmenším reálná možnost příčinné souvislosti mezi vankomycinem a toxickou epidermální nekrolýzou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že je třeba odpovídajícím způsobem upravit informace o přípravku pro přípravky obsahující vankomycin.

Má být provedena aktualizace bodů 4.4 a 4.8 SmPC za účelem nahrazení upozornění před závažnými bulózními reakcemi upozorněním před závažnými kožními nežádoucími účinky, odstranění nežádoucího účinku „Lyellův syndrom“ a jeho nahrazení termínem „toxická epidermální nekrolýza“ s velmi vzácnou frekvencí výskytu. Příbalová informace má být upravena odpovídajícím způsobem. Vzhledem k dostupným údajům z literatury a spontánních hlášení o akutním poškození ledvin v důsledku interakce mezi vankomycinem a piperacilinem/tazobaktamem, se výbor PRAC domnívá, že existuje přinejmenším reálná možnost příčinné souvislosti mezi vankomycinem a akutním poškozením ledvin v důsledku interakce mezi vankomycinem a piperacilinem/tazobaktamem. Výbor PRAC dospěl k závěru, že je třeba odpovídajícím způsobem upravit informace o přípravku pro přípravky obsahující vankomycin pro parenterální podání.

Aktualizace bodů 4.4 a 4.5 SmPC za účelem přidání upozornění před zvýšeným rizikem akutního poškození ledvin (AKI) při současné léčbě piperacilinem/tazobaktamem a jejich interakcí s vankomycinem. Příbalová informace má být upravena odpovídajícím způsobem.

Vzhledem k dostupným údajům z literatury a spontánních hlášení hemoragické okluzivní vaskulitidy retinálních cév (HORV) po intrakamerálním nebo intravitreálním podání a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku pro obě formy podání, se výbor PRAC domnívá, že existuje přinejmenším reálná možnost příčinné souvislosti mezi vankomycinem a hemoragickou okluzivní vaskulitidou retinálních cév (HORV) po intrakamerálním nebo intravitreálním podání. Výbor PRAC dospěl k závěru, že je třeba odpovídajícím způsobem upravit informace o přípravku pro přípravky obsahující vankomycin pro parenterální použití.

Aktualizace bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku, za účelem přidání upozornění o hemoragické okluzivní vaskulidě retinálních cév (HORV) po intrakamerálním nebo intravitreálním podání. Příbalová informace má být upravena odpovídajícím způsobem.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se vankomycinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího vankomycin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem vankomycinu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvážili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný /
léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Upozornění má být přidáno následovně:

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), které mohou být život ohrožující nebo fatální, byly hlášeny v souvislosti s léčbou vankomycinem (viz bod 4.8). Většina z těchto reakcí se objevila během několika dní až osmi týdnů po zahájení léčby vankomycinem.

Při předepisování léku mají být pacienti informováni o znamkách a příznacích a pečlivě monitorováni s ohledem na možný výskyt kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, musí se vankomycin okamžitě vysadit a má být zvážena alternativní léčba. Pokud se u pacienta při léčbě vankomycinem vyvinula SCAR, nesmí být léčba vankomycinem nikdy znovu zahájena.

Upozornění má být odstraněno následovně:

~~Závažné bulózní reakce~~

~~Při použití vankomycinu byl hlášen Stevensův Johnsonův syndrom (SJS) (viz bod 4.8). Jestliže jsou přítomny známky nebo příznaky SJS (např. progredující kožní vyrážka často s puchýři nebo slizničními lézemi), léčba vankomycinem musí být okamžitě ukončena a musí být vyhledáno specializované dermatologické zhodnocení.~~

Upozornění pro parenterální podání má být upraveno následovně:

~~Nefrotoxicita~~

~~Vankomycin má být podáván s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně anurie, jelikož možnost rozvoje toxických účinků je mnohem vyšší při prodloužených vysokých koncentracích v krvi. Riziko toxicity je zvýšeno vysokými koncentracemi v krvi nebo prodlouženou léčbou.~~

~~Pravidelné monitorování hladin vankomycinu v krvi je indikováno při léčbě vysokou dávkou a při dlouhodobém podávání, zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo poruchou sluchu, stejně tak jako při souběžném podávání nefrotoxických nebo ototoxických léčiv (viz body 4.2 a 4.5).~~

Upozornění pro parenterální formy má být přidáno následovně:

Poruchy oka

Vankomycin není registrován pro intrakamerální nebo intravitreální podání, včetně profylaxe endoftalmitidy.

Po intrakamerálním nebo intravitreálním podání vankomycinu během nebo po operaci katarakty byla v jednotlivých případech pozorována hemoragická okluzivní vaskulitida retinálních cév (HORV), včetně trvalé ztráty zraku.

- Bod 4.5

U parenterálních forem má být jako příklad nefrotoxických látek přidán „**piperacilin/tazobaktam**“ a „**(viz bod 4.4)**“ na konec popisu nefrotoxické interakce.

- Bod 4.8

Souhrn bezpečnostního profilu

Má se přidat následující:

V souvislosti s léčbou vankomycinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP). (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky mají být přidány do třídy orgánových systémů *Poruchy kůže a podkožní tkáň* s frekvencí velmi vzácné:

Toxická epidermální nekrolýza (TEN)

Následující nežádoucí účinek má být odstraněn:

~~Lyellův syndrom~~

Popis vybraných nežádoucích účinků léku

Má být odstraněno následující:

~~Při podezření na bulózní onemocnění, musí být podávání přípravku ukončeno a musí být provedeno specializované dermatologické vyšetření.~~

Příbalová informace

Bod 2 - Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete vankomycin používat

Další léčivé přípravky a vankomycin

Je zapotřebí zvláštní opatrnosti, pokud užíváte / používáte jiné léky, protože některé mohou reagovat s vankomycinem, například:

*Pouze u parenterálních forem se má k léčivým látkám ovlivňujícím ledviny přidat „**piperacilin/tazobaktam**“.*

Upozornění a opatření

Po injekčním podání vankomycinu do očí byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, které mohou vést ke ztrátě zraku. [pouze parenterální formy]

Před použitím vankomycinu se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- **Po podání vankomycinu se u Vás objevily závažná kožní vyrážka nebo olupování kůže, puchýře a/nebo vředy v dutině ústní.**

V souvislosti s léčbou vankomycinem byly hlášeny závažné kožní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy, lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP). Přestaňte <užívat> <používat> vankomycin a ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte některý z příznaků popsaných v bodě 4.

Bod 4 - Možné nežádoucí účinky

[začátek tučně] Přestaňte <užívat> <používat> vankomycin a ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků: [konec tučně]

- **načervenalé nevyvýšené, terčovité nebo kruhovitě skvrny na trupu, často s puchýři v centru, olupováním kůže, vředy v dutině ústní, krku, nose, na genitáliích a očích. Těmto závažným kožním vyrážkám mohou předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza).**
- **Rozsáhlá vyrážka, vysoká tělesná teplota a zvětšené lymfatické uzliny (syndrom DRESS nebo syndrom přecitlivělosti na léky).**
- **Červená, šupinatá a rozsáhlá vyrážka s hrbolky pod kůží a puchýři doprovázená horečkou na začátku léčby (akutní generalizovaná exantematózní pustulóza).**

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v říjnu 2020
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	29. listopadu 2020
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	28. ledna 2021