

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet vankomütsiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Võttes arvesse spontaanteatistest saadud olemasolevaid andmeid toksilise epidermaalse nekrolüüsi kohta (sh mõned ajalise lähiseosega juhud, kõrvaltoimete taandumine ravi katkestamisel ja/või kordumine ravi taasalustamisel), on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et vankomütsiini põhjuslik seos toksilise epidermaalse nekrolüüsiga on vähemalt tõendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et vankomütsiini sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb sellele vastavalt muuta.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõikusid 4.4 ja 4.8 tuleb ajakohastada järgnevalt: kustutada raskete bulloosete reaktsioonide hoiatus, lisada raskete naha kõrvaltoimete hoiatus, kustutada kõrvaltoime „Lyell'i sündroom“ ja lisada kõrvaltoime „toksiline epidermaalne nekrolüüs“ esinemissagedusega „väga harv“. Vastavalt tuleb uuendada ka pakendi infolehte.

Võttes arvesse kirjandusallikatest ja spontaanteatistest saadud olemasolevaid andmeid ägeda neerukahjustuse kohta, mis on tekkinud vankomütsiini ja piperatsilliin/tasobaktaami vahelise koostoime tagajärjel, on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et vankomütsiini põhjuslik seos vankomütsiini ja piperatsilliin/tasobaktaami koostoime tagajärjel tekkinud ägeda neerukahjustusega on vähemalt tõendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et vankomütsiini sisaldavate parenteraalsete ravimite ravimiteavet tuleb sellele vastavalt muuta.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõikusid 4.4 ja 4.5 tuleb ajakohastada, lisades hoiatuse koostoime ja ägeda neerukahjustuse riski suurenemise kohta samaaegsel ravil piperatsilliin/tasobaktaamiga. Vastavalt tuleb uuendada ka pakendi infolehte.

Võttes arvesse kirjandusallikatest ja spontaanteadetest saadud olemasolevaid andmeid hemorraagilise oklusiivse reetina vaskuliidi (HORV) kohta pärast ravimi intrakameraalset või intravitreaalset manustamist ning usutavat toimet mehhanismi mõlema manustamise korral, on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et vankomütsiini põhjuslik seos hemorraagilise oklusiivse reetina vaskuliidiga (HORV) pärast ravimi intrakameraalset või intravitreaalset manustamist on vähemalt tõendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et vankomütsiini sisaldavate parenteraalsete ravimite ravimiteavet tuleb sellele vastavalt muuta.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 tuleb ajakohastada, lisades hoiatuse hemorraagilise oklusiivse reetina vaskuliidi (HORV) kohta pärast ravimi intrakameraalset või intravitreaalset manustamist. Vastavalt tuleb uuendada ka pakendi infolehte.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Vankomütsiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et vankomütsiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele vankomütsiini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Lisada järgmine hoiatus:

Masked nahaga seotud kõrvaltoimed

Vankomütsiini raviga seoses on teatatud rasketest nahaga seotud kõrvaltoimetest (SCAR), sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Enamasti tekkisid need reaktsioonid mõne päeva jooksul kuni kaheksa päeva pärast ravi alustamist vankomütsiiniga.

Ravimi määramisel tuleb patsiendile selgitada nähtusid ja sümptomeid ning jälgida teda hoolikalt nahareaktsioonide suhtes. Kui ilmuvad sellistele rasketele reaktsioonidele viitavad nähud ja sümptomid, peab ravi vankomütsiiniga kohe lõpetama ja kaaluma alternatiivset ravi. Kui patsiendil on tekkinud vankomütsiini ravi ajal SCAR, siis ei tohi tal ravi vankomütsiiniga enam kunagi taasalustada.

Kustutada järgmine hoiatus:

Masked bulloossed reaktsioonid

Vankomütsiini kasutamisel on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS) (vt lõik 4.8). Kui esinevad SJS sümptomid (nt progresseeruv nahalööve, tihti koos villide või limaskestade haavanditega), tuleb ravi vankomütsiiniga kohe katkestada ja konsulteerida dermatoloogiga.

Parenteraalsete ravimvormide puhul muuta hoiatust järgnevalt:

Nefrotoksilisus

Vankomütsiini tuleb kasutada ettevaatusega neerupuudulikkusega, sealhulgas anuuria, patsientidel, kuna pikaajaliste kõrgete plasmakontsentratsioonide puhul on toksiliste toimete tekkevõimalus palju suurem. Kõrgete plasmakontsentratsioonide või pikaajalise ravi korral on toksilisuse risk suurenenud.

Regulaarne vankomütsiini plasmakontsentratsioonide kontrollimine on näidustatud suurte annuste ja pikaajalise ravi korral, eeskätt neerufunktsiooni häirega või kuulmislangusega patsientidel, nagu ka nefro- või ototoksiliste ravimite samaaegsel kasutamisel (vt lõik ~~gud~~ 4.2 **ja 4.5**).

Parenteraalsete ravimvormide puhul lisada järgmine hoiatus:

Silma kahjustused

Vankomütsiin ei ole registreeritud intrakameraalseks ega intravitreaalseks kasutamiseks, kaasa arvatud endoftalmiidi profülaktikaks.

Pärast vankomütsiini intrakameraalset või intravitreaalset kasutamist kaeoperatsiooni ajal või järel on üksikjuhtudel esinenud hemorraagilist oklusiivset reetina vaskuliiti (HORV), sh püsivat nägemiskaotust.

- Lõik 4.5

Parenteraalsete ravimvormide puhul tuleb nefrotoksilise koostoime näitena lisada „piperatsilliin/tasobaktaam“ ja nefrotoksilise koostoime kirjelduse lõppu tuleb lisada „(vt lõik 4.4)“.

- Lõik 4.8

Ohutusprofiili kokkuvõte

Lisada järgmine lõik:

Vankomütsiinraviga seoses on teatatud rasketest nahaga seotud kõrvaltoimetest (SCAR), sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete nimekiri tabelis

Järgnev(ad) kõrvaltoime(d) tuleb lisada organsüsteemi klassi „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“ alla esinemissagedusega „väga harv“:

toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)

Järgnev(ad) kõrvaltoime(d) tuleb kustutada:

~~Lyell'i sündroom~~

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kustutada järgnev lõik:

~~Kui kahtlustatakse bullooset häiret, tuleb ravi katkestada ja vajalik on hindamine dermatoloogi poolt.~~

Pakendi infoleht

Lõik 2 - Mida on vaja teada enne vankomütsiini kasutamist

Võtmine/kasutamine koos teiste ravimitega

Eriline ettevaatus on vajalik, kui võtate/kasutate teisi ravimeid, sest mõnedel võib olla vankomütsiiniga koostoimeid, näiteks:

Ainult parenteraalsed ravimvormid: lisada neerusid mõjutavate toimeainete hulka „piperatsilliin/tasobaktaam“.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teatatud on tõsistest kõrvaltoimetest pärast vankomütsiini silmasisest süstimist, mis võivad põhjustada nägemise kaotust. [ainult parenteraalsed ravimvormid]

Pidage nõu oma arsti või haigla apteekri või meditsiiniõega enne vankomütsiini teile manustamist:

- **kui teil on kunagi tekkinud raske nahalööve või naha irdumine, villistumine ja/või suuhaavandid pärast vankomütsiini manustamist.**

Seoses vankomütsiini raviga on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP).

Lõpetage vankomütsiini kasutamine ja otsige kohe arstiabi, kui märkate ükskõik millist lõigus 4 kirjeldatud sümptomit.

Lõik 4 – Võimalikud kõrvaltoimed

[paksu kirja algus]Lõpetage vankomütsiini kasutamine ja otsige kohe arstiabi, kui märkate ükskõik millist järgmistest sümptomitest:[paksu kirja lõpp]

- **punetavad, nahaga samal tasapinnal olevat märklauakujuvõi ringjad laigud kehatüvel, mille keskel on tihti villid; naha irdumine, haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades. Neile tõsistele nahalöövetele võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs).**
- **ulatuslik nahalööve, kõrge kehatemperatuur ja suurenenud lümfisõlmed (DRESS sündroom või ravimi ülitundlikkussündroom).**
- **punetav, ketendav ulatuslik lööve nahaaluste muhukeste ja villidega, millega kaasneb palavik ravi alustamisel (äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos).**

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek: oktoober 2020
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	29. november 2020
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	28. jaanuar 2021