

## **Prilog I.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za vankomicin, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o toksičnoj epidermalnoj nekrolizi iz spontanijh prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, pozitivan *dechallenge* i/ili *rechallenge*, PRAC smatra da je uzročna povezanost između vankomicina i toksične epidermalne nekrolize barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je u skladu s tim informacije o lijeku za lijekove koji sadrže vankomicin potrebno ažurirati.

Dijelovi 4.4 i 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC) se ažuriraju radi uklanjanja upozorenja o teškim buloznim reakcijama, dodavanja upozorenja o teškim kožnim nuspojavama, uklanjanja nuspojave „Lyellov sindrom” i dodavanja nuspojave „toksična epidermalna nekroliza” s učestalošću vrlo rijetko. Uputa o lijeku je ažurirana u skladu s tim.

S obzirom na dostupne podatke iz literature i spontanijh prijava o akutnoj ozljedi bubrega uslijed interakcije između vankomicina i piperacilina / tazobaktama, PRAC smatra da je uzročna povezanost između vankomicina i akutne ozljede bubrega zbog interakcije između vankomicina i piperacilina / tazobaktama barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je u skladu s tim informacije o lijeku za lijekove koji sadrže vankomicin za parenteralnu primjenu potrebno ažurirati.

Dijelovi 4.4 i 4.5 SmPC-a se ažuriraju kako bi se dodalo upozorenje na povećani rizik od akutne ozljede bubrega (engl. *acute kidney injury*, AKI) uz istodobno liječenje piperacilinom / tazobaktamom i interakciju. Uputa o lijeku je ažurirana u skladu s tim.

S obzirom na dostupne podatke o hemoragičnom okluzivnom vaskulitisu mrežnice (engl. *haemorrhagic occlusive retinal vasculitis*, HORV) nakon intrakameralne ili intravitrealne primjene iz literature, spontanijh prijava i s obzirom na plauzibilan mehanizam djelovanja za obje primjene, PRAC smatra da je uzročna povezanost između vankomicina i hemoragičnog okluzivnog retinalnog vaskulitisa (HORV) nakon intrakameralne ili intravitrealne primjene barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je u skladu s tim informacije o lijeku za lijekove koji sadrže vankomicin za parenteralnu primjenu potrebno ažurirati.

Dio 4.4 SmPC-a se ažurira kako bi se dodalo upozorenje na hemoragični okluzivni vaskulitis mrežnice (HORV) nakon intrakameralne ili intravitrealne primjene. Uputa o lijeku je ažurirana u skladu s tim.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za vankomicin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) vankomicin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže vankomicin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

**Prilog II.**

**Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)**

**Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku** (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

## Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

### Teške kožne nuspojave (SCAR)

**Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, zabilježene su prilikom liječenja vankomicinom (vidjeti dio 4.8). Većina tih reakcija dogodila se unutar nekoliko dana i do osam tjedana nakon početka liječenja vankomicinom.**

**U vrijeme propisivanja lijeka bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome i pomno ih nadzirati zbog kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na ove reakcije, potrebno je prekinuti primjenu vankomicina i razmotriti alternativni način liječenja. Ako je bolesnik uz primjenu vankomicina razvio teške kožne nuspojave, liječenje vankomicinom ne smije se ponovno započinjati ni u jednom trenutku.**

Potrebno je ukloniti sljedeće upozorenje:

### Teške bulozne reakcije

Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) je prijavljen s primjenom vankomicina (vidjeti dio 4.8). Ako su prisutni simptomi ili znakovi SJS-a (npr. progresivni kožni osip, često s mjehurima ili oštećenjem sluznice), liječenje vankomicinom je potrebno odmah prekinuti i provesti specijalističku dermatološku procjenu.

Upozorenje za parenteralne formulacije treba izmijeniti kako slijedi:

### Nefrotoksičnost

Vankomicin je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, uključujući anuriju jer je mogućnost razvoja toksičnih učinaka puno veća u prisustvu dugotrajno visokih koncentracija u krvi. Rizik od toksičnosti povećava se s visokim koncentracijama u krvi ili produljenim liječenjem.

Redovito praćenje razine vankomicina u krvi je indicirano u terapiji visokim dozama i pri dugotrajnoj primjeni, osobito u bolesnika s bubrežnom disfunkcijom ili oštećenjem funkcije sluha, kao i kod istodobne primjene nefrotoksičnih, odnosno ototoksičnih tvari (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje za parenteralne formulacije:

### Poremećaji oka

**Vankomicin nije odobren za intrakameralnu ili intravitrealnu primjenu, uključujući profilaksu endoftalmitisa.**

**Hemoragijski okluzivni vaskulitis mrežnice (engl. haemorrhagic occlusive retinal vasculitis, HORV), uključujući trajni gubitak vida, primijećen je u pojedinačnim slučajevima nakon intrakameralne ili intravitrealne primjene vankomicina tijekom ili nakon operacije katarakte.**

- Dio 4.5

Za parenteralne formulacije potrebno je dodati „piperacilin / tazobaktam” kao primjer nefrotoksične interakcije, a na kraju opisa nefrotoksične interakcije dodati „(vidjeti dio 4.4)”.

- Dio 4.8

Sažetak sigurnosnog profila

Potrebno je dodati sljedeće:

**Teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), zabilježene su prilikom liječenja vankomicinom (vidjeti dio 4.4).**

Tablični popis nuspojava

Sljedeću(e) nuspojavu(e) potrebno je dodati pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva” unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću „vrlo rijetko”:

#### **Toksična epidermalna nekroliza (TEN)**

Potrebno je ukloniti sljedeću nuspojavu:

Lyellov sindrom

Opis odabranih nuspojava

Potrebno je ukloniti sljedeće:

~~Ako se sumnja na bulozni poremećaj, potrebno je prekinuti liječenje i provesti specijalističku dermatološku procjenu.~~

#### **Uputa o lijeku**

Dio 2 – Što morate znati prije nego počnete primati vankomicin

Uzimanje/primjena drugih lijekova

Potrebna je posebna pažnja ako uzimate/primjenjujete druge lijekove jer neki od njih mogu biti u interakciji s vankomicinom, kao npr:

*Samo za parenteralne formulacije, potrebno je dodati „piperacilin/tazobaktam“ djelatnim tvarima koje utječu na bubrege.*

Upozorenja i mjere opreza

**Nakon injektiranja vankomicina u oči, zabilježene su ozbiljne nuspojave koje mogu dovesti do gubitka vida.** [samo za parenteralne formulacije].

Obratite se Vašem liječniku, bolničkom ljekarniku ili medicinskoj sestri prije primjene vankomicina:

- Ako ste ikada nakon uzimanja vankomicina razvili teški kožni osip ili ljuštenje kože, stvaranje mjehurića na koži ili sluznici i/ili čireve u ustima.

Ozbiljne kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu, reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), prijavljene su prilikom liječenja vankomicinom. Ako primijetite bilo kakve simptome opisane u dijelu 4., potrebno je prestati s primjenom vankomicina i odmah zatražiti medicinsku pomoć.

Dio 4 – Moguće nuspojave

**[početak bold] Ako primijetite bilo koje od sljedećih simptoma, potrebno je prestati s primjenom vankomicina i odmah zatražiti medicinsku pomoć:[završetak bold]**

- Crvenkaste mrlje na trupu u ravnini kože, u obliku mete ili kružnog oblika, često sa mjehurićima u središtu, ljuštenje kože, čireve u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi slični gripi (Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza).
- Rašireni osip, visoka tjelesna temperatura i povećani limfni čvorovi (DRESS sindrom ili sindrom preosjetljivosti na lijek).
- Crveni, ljuskavi rašireni osip s kvrgama ispod kože i mjehurićima popraćen vrućicom na početku liječenja (akutna generalizirana egzantematozna pustuloza).

**Prilog III.**

**Raspored provedbe ovog stajališta**

## Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u listopadu 2020.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	29. studeni 2020.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	28. siječanj 2021.