

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a vankomicinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A toxicus epidermalis necrolysisről spontán mellékhatás-bejelentésekből rendelkezésre álló adatok tekintetében – beleértve néhány esetben a szoros időbeli kapcsolatot, a pozitív dechallenge-et és/vagy re-challenge-et – a PRAC úgy véli, hogy a vankomicin-kezelés és a toxicus epidermalis necrolysis előfordulása közötti ok-okozati összefüggés fennállása legalábbis ésszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a vankomicint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Az Alkalmazási előírás 4.4 és 4.8 pontja az alábbiak szerint frissítendő: a súlyos bullosus reakciókra vonatkozó figyelmeztetés törlése, a bőrt érintő, súlyos mellékhatásokra vonatkozó figyelmeztetés hozzáadása, a „Lyell-szindróma” mellékhatás törlése, és a „toxicus epidermalis necrolysis” mellékhatás hozzáadása a „nagyon ritka” gyakoriság megjelölésével. A betegtájékoztatót ennek megfelelően kell frissíteni.

A vankomicin és a piperacillin/tazobaktám közötti gyógyszerkölsönhatás következtében fellépő akut vesekárosodásra vonatkozó, szakirodalomból és spontán mellékhatás-bejelentésekből származó adatok tekintetében a PRAC úgy véli, hogy a vankomicin-kezelés, valamint a vankomicin és a piperacillin/tazobaktám közötti gyógyszerkölsönhatás következtében fellépő akut vesekárosodás előfordulása közötti ok-okozati összefüggés fennállása legalábbis ésszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a parenterális alkalmazásra szánt, vankomicint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Az Alkalmazási előírás 4.4 és 4.5 pontja az alábbiak szerint frissítendő: kiegészítendő az egyidejűleg alkalmazott piperacillin/tazobaktám-kezeléssel kapcsolatos akut vesekárosodás fokozott kockázatára és a gyógyszerkölsönhatásra vonatkozó figyelmeztetéssel. A betegtájékoztatót ennek megfelelően kell frissíteni.

Az intracameralis vagy intravitrealis alkalmazást követően kialakuló haemorrhagiás occlusiv retinalis vasculitistről (HORV) a szakirodalomból és spontán mellékhatás-bejelentésekből rendelkezésre álló adatok tekintetében, figyelembe véve a reakciók kialakulásának valószínű mechanizmusát mindkét alkalmazási mód esetében, a PRAC úgy véli, hogy a vankomicin-kezelés és az intracameralis vagy intravitrealis alkalmazást követően kialakuló haemorrhagiás occlusiv retinalis vasculitis (HORV) előfordulása közötti összefüggés fennállása legalábbis ésszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a parenterális alkalmazásra szánt, vankomicint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Az Alkalmazási előírás 4.4 pontja az alábbiak szerint frissítendő: kiegészítendő az intracameralis vagy intravitrealis alkalmazást követően kialakuló haemorrhagiás occlusiv retinalis vasculitisre (HORV) vonatkozó figyelmeztetéssel. A betegtájékoztatót ennek megfelelően kell frissíteni.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A vankomicinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a vankomicin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, vankomicint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás

tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Az alábbi figyelmeztetéssel ki kell egészíteni:

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások

Bőrt érintő, súlyos mellékhatásokat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxicus epidermalis necrolysis (TEN), eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS-szindróma) és akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP) jelentettek a vankomicin alkalmazásával kapcsolatban, amelyek életveszélyesek vagy halálos kimenetelűek is lehetnek (lásd 4.8 pont). Ezen reakciók többsége a vankomicin-kezelés megkezdése után néhány napon belül, de legkésőbb nyolc héten belül jelentkezett.

A gyógyszer rendelésekor tájékoztatni kell a betegeket a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről, és ezek kialakulását szorosan monitorozni kell. Amennyiben ilyen reakciók kialakulására utaló jeleket vagy tüneteket észlelnek, a vankomicin-kezelést azonnal le kell állítani, és mérlegelni kell másik terápiás lehetőség alkalmazását. Ha a betegnél a vankomicin alkalmazásakor bőrt érintő, súlyos mellékhatás jelentkezik, akkor ez a beteg soha többé nem kezelhető vankomicinnel.

Az alábbi figyelmeztetést törölni kell:

Súlyos-bullosus reakciók

~~A vankomicin alkalmazása során Stevens–Johnson-szindrómát (SJS) jelentettek (lásd 4.8 pont). Ha az SJS tünetei vagy jelei fennállnak (pl. progresszív bőrkiütés, gyakran hólyagokkal vagy nyálkahártyán jelentkező elváltozásokkal), a vankomicin-kezelést azonnal le kell állítani és dermatológus szakorvos véleményét kell kérni.~~

A parenterális készítményekre vonatkozó figyelmeztetést a következőképpen kell módosítani:

Nephrotoxicitás

A vankomicint óvatosan kell alkalmazni veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, beleértve az anúriás betegeket is, mivel a toxicus hatások kialakulásának veszélye tartósan magas vérkoncentrációk esetén jelentősen nagyobb. A toxicitás kockázatát a magas vérkoncentráció, illetve a hosszú ideig tartó terápia jelentősen megnöveli.

Rendszeresen ellenőrizni kell a vankomicin vérszintjét nagy dózisok és hosszú távú alkalmazás esetén, különösen vesekárosodásban vagy halláskárosodásban szenvedő betegeknél, továbbá nephrotoxicus vagy ototoxikus szerek párhuzamos alkalmazásakor (lásd 4.2 **és 4.5 pontok**).

A parenterális készítményekre vonatkozó figyelmeztetést az alábbiakkal kell kiegészíteni:

Szembetegségek

Nem engedélyezett a vankomicin intracameralis vagy intravitrealis alkalmazása, beleértve az endophtalmitis megelőzését is.

Egyedi esetekben haemorrhagiás occlusiv retinalis vasculitist (HORV) – beleértve a végleges látásvesztést is – figyeltek meg a vankomicin cataracta-műtét alatti vagy utáni, intracameralis vagy intravitrealis alkalmazását követően.

- 4.5 pont

Parenterális készítmények esetében a nephrotoxicus gyógyszerkölcsonhatásoknál a példák felsorolását ki kell egészíteni a „**piperacillin/tazobaktám**” kifejezéssel, a nephrotoxicus gyógyszerkölcsonhatások leírásának végére pedig a „**(lásd 4.4 pont)**” szöveget kell beilleszteni.

- 4.8 pont

A biztonságossági profil összefoglalása

Az alábbiakkal ki kell egészíteni:

Bőrt érintő, súlyos mellékhatásokat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxicus epidermalis necrolysis (TEN), valamint eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS-szindróma) és akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP) jelentettek a vankomicin alkalmazásával kapcsolatban (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi mellékhatással ki kell egészíteni:

Szervrendszer megnevezése (SOC): A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

gyakoriság: Nagyon ritka:

Toxicus epidermalis necrolysis (TEN)

Az alábbi mellékhatást törölni kell:

Lyell-szindróma

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Az alábbi szöveget törölni kell:

Ha hólyagos bőrelváltozás gyanúja merül fel, a kezelést le kell állítani és bőrgyógyász szakorvos véleményét kell kikérni.

Betegtájékoztató

2. pont – Tudnivalók a vankomicin alkalmazása előtt

Egyéb gyógyszerek és a vankomicin

Fokozott óvatosság szükséges, ha más gyógyszereket is szed/alkalmaz, mivel egyes gyógyszerek kölcsönhatásba léphetnek a vankomicinnel, például:

Kizárólag parenterális készítmények esetében a vesét befolyásoló hatóanyagokat ki kell egészíteni a „piperacillin/tazobaktám” kifejezéssel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A vankomicin szembe történő befecskendezését követően súlyos mellékhatásokról számoltak be, amelyek látásvesztéshez vezethetnek. [csak a parenterális készítményekre vonatkozik]

A vankomicin alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, a kórházi gyógyszerésszel vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- **korábban jelentkezett már Önnél súlyos bőrkiütés vagy bőrhámlás, hólyagosodás és/vagy szájfekély a vankomicin alkalmazása után.**

Bőrt érintő, súlyos mellékhatásokat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát, toxikus epidermalis nekrolízist, eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS-szindróma) és akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP) jelentettek a vankomicin alkalmazásával kapcsolatban. Hagyja abba a vankomicin alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha a 4. pontban leírt tünetek bármelyikét észleli.

4. pont – Lehetséges mellékhatások

[vastag betűs kiemelés kezdete] Hagyja abba a vankomicin alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi tünetek valamelyike jelentkezik Önnél: [vastag betűs kiemelés vége]

- **A törzsön megjelenő vöröses, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy körkörös, közepén gyakran hólyagos foltok; bőrhámlás; fekélyképződés a szájban, a torokban, az orrban, a nemi szerveken és a szemeken. Ezeknek a súlyos bőrproblémáknak a megjelenését megelőzheti láz vagy influenzaszerű tünetek fellépése (Stevens-Johnson-szindróma és toxikus epidermális nekrolízis).**
- **Kiterjedt bőrkiütések, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer okozta túlérzékenységi szindróma).**
- **A kezelés megkezdésekor jelentkező, bőr alatti dudorokkal és hólyagokkal járó vörös, pikkelyes, kiterjedt bőrkiütések, amelyeket láz kísér (akut generalizált exantémás pustulózis).**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2020. októberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2020. november 29.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2021. január 28.