

## **Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione(i)  
all'immissione in commercio**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per la vancomicina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulla necrolisi epidermica tossica da segnalazioni spontanee, compresa in alcuni casi una stretta relazione temporale, un de-challenge e / o un re-challenge positivo, il PRAC ritiene che una relazione causale tra vancomicina e necrolisi epidermica tossica sia una possibilità almeno ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni dei prodotti contenenti vancomicina dovrebbero essere modificate di conseguenza.

Aggiornamento dei paragrafi 4.4 e 4.8 dell'RCP per rimuovere un'avvertenza sulle reazioni bollose gravi. Aggiungere un'avvertenza su reazioni avverse cutanee gravi, rimuovere la reazione avversa "sindrome di Lyell" e aggiungere la reazione avversa "necrolisi epidermica tossica" con una frequenza molto rara. Il foglio illustrativo viene aggiornato di conseguenza.

In considerazione dei dati disponibili sul danno renale acuto dovuto all'interazione tra vancomicina e piperacillina / tazobactam dalla letteratura e da segnalazioni spontanee, il PRAC considera che una relazione causale tra vancomicina e danno renale acuto dovuto all'interazione tra vancomicina e piperacillina / tazobactam sia una possibilità almeno ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti vancomicina per uso parenterale dovrebbero essere modificate di conseguenza.

Aggiornamento dei paragrafi 4.4 e 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto per aggiungere un'avvertenza sull'aumento del rischio di danno renale acuto (AKI) con il trattamento concomitante con piperacillina / tazobactam e l' interazione. Il foglio illustrativo viene aggiornato di conseguenza.

In considerazione dei dati disponibili sulla vasculite retinica occlusiva emorragica (HORV) a seguito di somministrazione intracamerale o intravitreale dalla letteratura, segnalazioni spontanee e in vista di un meccanismo d'azione plausibile per entrambe le somministrazioni, il PRAC considera che una relazione causale tra vancomicina e vasculite retinica occlusiva emorragica (HORV) a seguito di una somministrazione intracamerale o intravitreale sia una possibilità almeno ragionevole, Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti vancomicina per uso parenterale dovrebbero essere modificate di conseguenza.

Aggiornamento del paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto per aggiungere un'avvertenza sulla vasculite retinica occlusiva emorragica (HORV) dopo somministrazione intracamerale o intravitreale. Il foglio illustrativo viene aggiornato di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione(i) all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche sulla vancomicina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti vancomicina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti vancomicina fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di

autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni dei medicinali autorizzati a livello nazionale**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale** (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)>

#### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

- Paragrafo 4.4

Un'avvertenza deve essere aggiunta come segue:

#### **Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR)**

**Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) inclusa sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), che può essere pericolosa per la vita o fatale, sono state riportate in associazione al trattamento con vancomicina (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di queste reazioni si è verificata entro pochi giorni e fino a otto settimane dall'inizio del trattamento con vancomicina.**

**Al momento della prescrizione i pazienti devono essere informati dei segnali e dei sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se compaiono segnali e sintomi indicativi di queste reazioni, la vancomicina deve essere sospesa immediatamente e deve essere considerato un trattamento alternativo. Se il paziente ha sviluppato una SCAR con l'uso di vancomicina, il trattamento con vancomicina non deve essere ripreso in nessun momento.**

Un'avvertenza deve essere eliminata come segue:

#### Reazioni bollose gravi

~~E' stata segnalata la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) con l'uso della vancomicina (vedere paragrafo 4.8). Se sono presenti i sintomi o segni di SJS (ad es. eruzione cutanea progressiva spesso con vesciche o lesioni mucosali), il trattamento con vancomicina deve essere immediatamente interrotto e deve essere richiesta una valutazione dermatologica specializzata.~~

Un'avvertenza per le formulazioni parenterali deve essere modificata come segue:

#### Nefrotossicità

La vancomicina deve essere usata con cura in pazienti con insufficienza renale, compresa anuria, poiché la possibilità di sviluppare effetti tossici è molto maggiore in presenza di alte concentrazioni ematiche prolungate. Il rischio di tossicità è aumentato da alte concentrazioni ematiche o da terapia prolungata.

È indicato un monitoraggio regolare dei livelli di vancomicina durante terapie ad alte dosi e per l'uso a più lungo termine, particolarmente in pazienti con disfunzione renale o compromessa capacità uditiva, nonché in caso di somministrazione contemporanea di sostanze rispettivamente nefrotossiche o ototossiche, (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Un'avvertenza per le formulazioni parenterali deve essere aggiunta come segue:

#### **Disturbi agli occhi**

**La vancomicina non è autorizzata per l'uso intracamerale o intravitreale, inclusa la profilassi dell'endoftalmite.**

**Vasculite emorragica retinica occlusiva (HORV), inclusa la perdita permanente della vista, sono state osservate in singoli casi in seguito all'uso intracamerale o intravitreale di vancomicina durante o dopo un intervento di cataratta.**

- Paragrafo 4.5

Per le formulazioni parenterali, "piperacillina / tazobactam" deve essere aggiunto come esempio di interazione nefrotossica e "(vedere paragrafo 4.4)" deve essere aggiunto alla fine della descrizione dell'interazione nefrotossica.

- Paragrafo 4.8

Riassunto del profilo di sicurezza

Deve essere aggiunto quanto segue:

**In associazione al trattamento con vancomicina sono state riportate reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) (vedere paragrafo 4.4).**

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte alla SOC Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo con una frequenza molto rara:

#### **Necrolisi epidermica tossica (TEN)**

La seguente reazione avversa deve essere eliminata:

Sindrome di Lyell

Descrizione di reazioni avverse selezionate

La seguente deve essere eliminata:

~~Se si sospetta una malattia bollosa, il farmaco deve essere interrotto e deve essere eseguita valutazione dermatologica specialistica.~~

#### **Foglio illustrativo**

Paragrafo 2 – Cosa deve sapere prima di usare Vancomicina

Altri medicinali e vancomicina

È necessaria particolare attenzione se sta assumendo / utilizzando altri medicinali poiché alcuni potrebbero interagire con la vancomicina, ad esempio:

*Solo per le formulazioni parenterali, "piperacillina / tazobactam" deve essere aggiunto ai principi attivi che hanno effetti sui reni.*

Avvertenze e precauzioni

**Sono stati segnalati effetti indesiderati gravi che possono portare alla perdita della vista in seguito all'iniezione di vancomicina negli occhi. [solo formulazioni parenterali]**

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere prima di usare Vancomicina se:

- **ha mai sviluppato una grave eruzione cutanea o desquamazione della pelle, vesciche e / o ulcere alla bocca dopo aver assunto vancomicina.**

**In associazione al trattamento con vancomicina sono state riportate reazioni cutanee gravi, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP). Interrompa l'uso di vancomicina e richieda immediatamente assistenza medica se nota uno dei sintomi descritti nel paragrafo 4.**

Paragrafo 4 – Possibili effetti indesiderati

**Smetta di usare la vancomicina e consulti immediatamente un medico se nota uno dei seguenti sintomi:**

• **macchie rossastre non in rilievo, a forma di bersaglio o circolari sul tronco, spesso con vesciche centrali, desquamazione della pelle, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali (sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica).**

• **Eruzione cutanea diffusa, temperatura corporea elevata e ingrossamento dei linfonodi (sindrome DRESS o sindrome da ipersensibilità ai farmaci).**

• **Eruzione cutanea diffusa, rossa e squamosa con protuberanze sottocutanee e vesciche accompagnata da febbre all'inizio del trattamento (pustolosi esantematica acuta generalizzata).**

**Allegato III**

**Tempistica per l'attuazione del presente parere**



## **Tempistica per l'attuazione del presente parere**

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di Ottobre 2020
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	29 Novembre 2020
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	28 Gennaio 2020