

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a vancomicina, as conclusões científicas são as seguintes:

Considerando os dados disponíveis sobre a necrólise epidérmica tóxica provenientes de notificações espontâneas, incluindo em alguns casos uma relação temporal próxima, um reintrodução positiva e/ou nova introdução, o PRAC considera que a relação de causalidade entre a vancomicina e a necrólise epidérmica tóxica tem pelo menos uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do produto dos medicamentos contendo vancomicina deve ser alterada em conformidade.

Atualização das secções 4.4 e 4.8 do RCM para remover uma advertência sobre reações bolhosas graves. Adicionar uma advertência sobre reações adversas cutâneas graves, remover a reação adversa "síndrome de Lyell" e adicionar a reação adversa "necrólise epidérmica tóxica" com uma frequência muito rara. O folheto informativo é atualizado em conformidade.

Considerando os dados disponíveis sobre lesão renal aguda devido à interação entre vancomicina e piperacilina/tazobactam provenientes da literatura e de notificações espontâneas, o PRAC considera que a relação de causalidade entre vancomicina e a lesão renal aguda devido à interação entre vancomicina e piperacilina/tazobactam tem pelo menos uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do produto dos medicamentos contendo vancomicina para utilização parentérica devem ser alteradas em conformidade.

Atualização das secções 4.4 e 4.5 do RCM para adicionar uma advertência sobre o aumento do risco de lesão renal aguda (LRA) com o tratamento concomitante com piperacilina/tazobactam e a interação. O folheto informativo é atualizado em conformidade.

Considerando os dados disponíveis sobre Vasculite Retiniana Oclusiva Hemorrágica (VROH) após administração intracameral ou intravítrea provenientes da literatura, notificações espontâneas e considerando um mecanismo de ação plausível para ambas as administrações, o PRAC considera que a relação de causalidade entre vancomicina e a Vasculite Retiniana Oclusiva Hemorrágica (VROH) após a administração intracameral ou intravítrea tem pelo menos uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do produto dos medicamentos contendo vancomicina para utilização parentérica devem ser alteradas em conformidade.

Atualização da secção 4.4 do RCM para adicionar uma advertência sobre Vasculite Retiniana Oclusiva Hemorrágica (VROH) após administração intracameral ou intravítrea. O folheto informativo é atualizado em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à vancomicina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) vancomicina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm vancomicina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Deve ser adicionada a seguinte advertência:

Reações adversas cutâneas graves (SACRs)

Reações adversas cutâneas graves (SACRs), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA), que podem ser potencialmente fatais ou fatais, têm sido notificadas em associação com o tratamento com vancomicina (ver secção 4.8). A maioria dessas reações ocorreu dentro de poucos dias e até oito semanas após o início do tratamento com vancomicina.

No momento da prescrição, os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas e devem ser monitorizados de perto em relação a reações cutâneas. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos dessas reações, a vancomicina deve ser descontinuada imediatamente e deve ser considerado um tratamento alternativo. Se o doente desenvolver uma SACR com a utilização de vancomicina, o tratamento com vancomicina não pode ser reiniciado em nenhum momento.

Deve ser eliminada a seguinte advertência:

Reações bolhosas graves

~~A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) tem sido relatada com a utilização da vancomicina (ver secção 4.8). Se surgirem sintomas ou sinais de SSJ (por exemplo erupção cutânea progressiva, frequentemente com bolhas ou lesões nas mucosas), o tratamento com vancomicina deve ser interrompido imediatamente e deve ser realizada uma avaliação dermatológica especializada.~~

Deve ser corrigida a seguinte advertência para as formulações parentéricas:

Nefrotoxicidade

A vancomicina deve ser utilizada com precaução em doentes com insuficiência renal, incluindo anúria, uma vez que a possibilidade de desenvolverem efeitos tóxicos é muito maior na presença de elevadas e prolongadas concentrações sanguíneas. O risco de toxicidade é aumentado por concentrações sanguíneas elevadas ou por terapias prolongadas.

A monitorização regular dos níveis sanguíneos de vancomicina é indicada para terapêuticas com doses elevadas e para o uso a longo prazo, especialmente em doentes com disfunção renal ou distúrbios auditivos, assim como a receber administração simultânea de agentes nefrotóxicos ou ototóxico, respetivamente (ver **secções 4.2 e 4.5**).

Deve ser adicionada a seguinte advertência para as formulações parentéricas:

Afeções oculares

A vancomicina não está autorizada para utilização intracameral ou intravítrea, incluindo profilaxia de endoftalmite.

Vasculite Retiniana Oclusiva Hemorrágica (VROH), incluindo perda permanente de visão, foram observadas em casos individuais após a utilização intracameral ou intravítrea de vancomicina durante ou após cirurgia às cataratas.

- Secção 4.5

Para formulações parentéricas, a “piperacilina / tazobactam” deve ser adicionada como um exemplo de interação nefrotóxica, e “(ver secção 4.4)” deve ser adicionado no final da descrição da interação nefrotóxica.

- Secção 4.8

Resumo do Perfil de Segurança

Deve ser adicionado o seguinte:

Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (SCARs), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA) em associação com o tratamento com vancomicina (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas ao grupo CSO de Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos com uma frequência muito rara:

Necrólise epidérmica tóxica (NET)

Devem ser eliminadas as seguintes reações adversas:

~~Síndrome de Lyell~~

Descrição das reações adversas selecionadas

Deve ser eliminado o seguinte:

~~Se se suspeitar de distúrbios bolhosos, o medicamento deve ser descontinuado e deve ser feita uma avaliação dermatológica especializada.~~

Folheto Informativo

Secção 2 - O que precisa de saber antes de utilizar Vancomicina Kabi

Tomar/Utilizar outros medicamentos

É necessário um cuidado especial se estiver a tomar/utilizar outros medicamentos, pois alguns podem interagir com a vancomicina, por exemplo:

Apenas para formulações parentéricas, “piperacilina/tazobactam” deve ser adicionado às substâncias ativas que afetam os rins.

Advertências e Precauções

Efeitos indesejáveis graves que podem levar à perda de visão têm sido notificados pós a injeção de vancomicina nos olhos. [apenas formulações parentéricas]

Fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro antes de utilizar Vancomicina se:

- **Alguma vez desenvolveu uma erupção cutânea grave ou descamação da pele, bolhas e/ou feridas na boca após tomar vancomicina.**

Foram notificadas reações cutâneas graves incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA) em associação com o tratamento com

vancomicina. Pare de utilizar a vancomicina e procure assistência médica imediatamente se notar algum dos sintomas descritos na secção 4.

Secção 4 – Efeitos indesejáveis possíveis

[começar com negrito] Pare de utilizar a vancomicina e procure assistência médica imediatamente se notar algum dos seguintes sintomas: [terminar com negrito]

- **Manchas avermelhadas não-elevadas, semelhantes a um alvo ou circulares, no tronco, frequentemente com bolhas centrais, descamação da pele, úlceras da boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos. Essas erupções cutâneas graves podem ser precedidas de febre e sintomas semelhantes aos da gripe (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica).**
- **Erupção cutânea generalizada, temperatura corporal elevada e gânglios linfáticos aumentados (síndrome de DRESS ou síndrome de hipersensibilidade a medicamentos).**
- **Erupção cutânea avermelhada, escamosa e disseminada com inchaços sob a pele e bolhas, acompanhadas por febre no início do tratamento (pustulose exantematosa generalizada aguda).**

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de outubro de 2020
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	29 de novembro de 2020
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	28 de janeiro de 2021