

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την (τις) {δραστική(-ές) ουσία(-ες), όπως αυτή(-ές) καταχωρήθηκε(-αν) στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD)}, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την τοξική επιδερμική νεκρόλυση από αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένων σε ορισμένες περιπτώσεις της στενής χρονικής σχέσης, θετικής αποπροστασίας και / ή εκ νέου πρόκλησης, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ της βανκομκίνης και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης είναι τουλάχιστον μια λογική πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι συνταγογραφικές πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν βανκομκίνη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Αναθεώρηση των παραγράφων 4.4 και 4.8 της ΠΧΠ προκειμένου να διαγραφεί μια προειδοποίηση για σοβαρές φουσαλίδες. Προσθήκη προειδοποίησης στις σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, διαγραφή της ανεπιθύμητης ενέργειας «σύνδρομο Lyell» και προσθήκη της ανεπιθύμητης ενέργειας «τοξική επιδερμική νεκρόλυση» με πολύ σπάνια συχνότητα. Το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης ενημερώνεται αντιστοίχως.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την οξεία νεφρική βλάβη λόγω της αλληλεπίδρασης μεταξύ της βανκομκίνης και της πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ της βανκομκίνης και της οξείας νεφρικής βλάβης λόγω της αλληλεπίδρασης μεταξύ της βανκομκίνης και της πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης είναι τουλάχιστον μια λογική πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι συνταγογραφικές πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν βανκομκίνη για παρεντερική χρήση πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Ενημέρωση των παραγράφων 4.4 και 4.5 της ΠΧΠ για προσθήκη προειδοποίησης σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο οξείας νεφρικής βλάβης (acute kidney injury, AKI) με ταυτόχρονη θεραπεία με πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη και την αλληλεπίδραση. Το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης ενημερώνεται αντιστοίχως.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αιμορραγική αποφρακτική αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς (Haemorrhagic Occlusive Retinal Vasculitis, HORV) μετά από ενδοκοιλιακή ή ενδοϋαλώδη χορήγηση από τη βιβλιογραφία, αυθόρμητες αναφορές και ενόψει ενός εύλογου μηχανισμού δράσης και για τις δύο χορηγήσεις, η PRAC εξετάζει ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ της βανκομκίνης και της αιμορραγικής αποφρακτικής αγγειίτιδας του αμφιβληστροειδούς μετά από ενδοκοιλιακή ή ενδοϋαλώδη χορήγηση είναι τουλάχιστον μια λογική πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι συνταγογραφικές πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν βανκομκίνη για παρεντερική χρήση πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Ενημέρωση της ενότητας 4.4 της ΠΧΠ για προσθήκη προειδοποίησης σχετικά με την αιμορραγική αποφρακτική αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς (HORV) μετά από ενδοκοιλιακή ή ενδοϋαλώδη χορήγηση. Το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης ενημερώνεται αντιστοίχως.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την (τις) {δραστική(-ές) ουσία(-ες), όπως αυτή(-ές) καταχωρήθηκε(-αν) στον κατάλογο EURD}, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) {ονομασία(-ες) δραστικής(-ών) ουσίας(-ών), όπως αυτή(-ές) καταχωρήθηκε(-αν) στον κατάλογο EURD} παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν {δραστική(-ες) ουσία(-ες), όπως αυτή(-ες) καταχωρήθηκε(-αν) στον κατάλογο EURD} και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράμμιση)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Μια προειδοποίηση πρέπει να προστεθεί ως εξής:

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs)

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), της αντίδρασης φαρμάκου με ηωσινοφιλία και συστηματικών συμπτωμάτων (DRESS) και της οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταινώσης (AGEP), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με τη θεραπεία της βανκομυκίνης (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι περισσότερες από αυτές τις αντιδράσεις εμφανίστηκαν μέσα σε λίγες ημέρες και έως οκτώ εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με βανκομυκίνη.

Κατά το χρόνο έναρξης οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σοβαρές δερματικές αντιδράσεις. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, η βανκομυκίνη πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εξεταστεί μια εναλλακτική θεραπεία. Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει SCAR με τη χρήση βανκομυκίνης, η θεραπεία με βανκομυκίνη δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί σε καμία χρονική στιγμή.

Η ακόλουθη προειδοποίηση πρέπει να αφαιρεθεί:

Η ακόλουθη προειδοποίηση για τα παρεντερικά σκευάσματα πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής:

Νεφροτοξικότητα

Η βανκομυκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένης της ανουρίας, καθώς η πιθανότητα εμφάνισης τοξικών επιδράσεων είναι πολύ υψηλότερη παρουσία παρατεταμένων υψηλών συγκεντρώσεων στο αίμα. Ο κίνδυνος τοξικότητας αυξάνεται από τις υψηλές συγκεντρώσεις στο αίμα ή την παρατεταμένη θεραπεία.

Σε θεραπεία υψηλής δόσης και μακροπρόθεσμης χρήσης ενδείκνυται η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων της βανκομυκίνης στο αίμα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή μειωμένη ικανότητα ακοής καθώς και σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης νεφροτοξικών ή ωτοτοξικών ουσιών, αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Η ακόλουθη προειδοποίηση για τα παρεντερικά σκευάσματα πρέπει να προστεθεί:

Οφθαλμικές διαταραχές

Η βανκομυκίνη δεν επιτρέπεται για ενδοκοιλιακή ή ενδοϋαλώδη χρήση, συμπεριλαμβανομένης της προφύλαξης από ενδοφθαλμίτιδα.

Αιμορραγική αποφρακτική αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς (HORV), συμπεριλαμβανομένης της μόνιμης απώλειας όρασης, έχουν παρατηρηθεί σε μεμονωμένες

περιπτώσεις μετά από ενδοκοιλιακή ή ενδοϋαλώδη χρήση της βανκομικίνης κατά τη διάρκεια ή μετά από χειρουργική επέμβαση καταρράκτη.

- Παράγραφος 4.5

Για παρεντερικά σκευάσματα, η «πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη» πρέπει να προστεθεί ως παράδειγμα νεφροτοξικής αλληλεπίδρασης και το κείμενο «(βλ. Παράγραφο 4.4)» θα πρέπει να προστεθεί στο τέλος της περιγραφής της νεφροτοξικής αλληλεπίδρασης.

- Παράγραφος 4.8

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Πρέπει να προστεθούν τα ακόλουθα:

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCAR), συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), της αντίδρασης φαρμάκου με ηωσινοφιλία και συστηματικών συμπτωμάτων (DRESS) και οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταινώσης (AGEP) σε συνδυασμό με τη θεραπεία με βανκομικίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να προστεθούν κάτω από τις διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού SOC με συχνότητα πολύ σπάνια:

Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να αφαιρεθούν:

~~Το σύνδρομο Lyell~~

~~Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου~~

~~Τα ακόλουθα πρέπει να διαγραφούν:~~

~~Εάν υπάρχει υπόνοια για πομφολυγώδη διαταραχή, η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να διακόπτεται και να διεξάγεται εξειδικευμένη δερματολογική αξιολόγηση.~~

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2 - Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε τη βανκομικίνη

Λήψη / χρήση άλλων φαρμάκων

Απαιτείται ιδιαίτερη φροντίδα εάν παίρνετε / χρησιμοποιείτε άλλα φάρμακα, καθώς ορισμένα θα μπορούσαν να αλληλεπιδράσουν με τη βανκομικίνη, για παράδειγμα:

Μόνο για παρεντερικά σκευάσματα, η «πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη» πρέπει να προστίθεται στις δραστικές ουσίες που επηρεάζουν τα νεφρά.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια όρασης μετά την ένεση της βανκομικίνης στα μάτια. [μόνο παρεντερικά σκευάσματα]

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον νοσοκομειακό φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε τη βανκομυκίνη εάν:

- **Έχετε ποτέ αναπτύξει σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή ξεφλούδισμα του δέρματος, φουσκάλες ή / και πληγές στο στόμα μετά τη λήψη βανκομυκίνης.**
- **Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αντίδραση φαρμάκου με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) και οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλύκταινα (AGEP) έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με τη θεραπεία με βανκομυκίνη. Σταματήστε να χρησιμοποιείτε τη βανκομυκίνη και ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα συμπτώματα που περιγράφονται στην παράγραφο 4.**

Παράγραφος 4 - Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε τη βανκομυκίνη και ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- **Κοκκινωπές μη εξογκωμένες κυκλικές κηλίδες στον κορμό, συχνά με κεντρικές φουσκάλες, απολέπιση δέρματος, έλκη στο στόμα, λαιμό, μύτη, γεννητικά όργανα και μάτια. Αυτά τα σοβαρά δερματικά εξανθήματα μπορούν να προηγηθούν από τα συμπτώματα πυρετού και γρίπης (σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση).**
- **Διαδεδομένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος και διευρυμένοι λεμφαδένες (σύνδρομο DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας φαρμάκου).**
- **Ένα κόκκινο, φολιδωτό εξάνθημα με προσκρούσεις κάτω από το δέρμα και φουσκάλες που συνοδεύονται από πυρετό κατά την έναρξη της θεραπείας (οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση).**

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Οκτώβριος 2020 Συνεδρίαση της CMDh
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	29/11/2020
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	28/01/2021