

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto vankomicino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atsižvelgiant į turimus iš spontaninių pranešimų gautus duomenis apie toksinę epidermio nekrolizę, įskaitant keletą laiko prasme glaudžiai susijusių atvejų bei atvejų, kai nutraukus vaistinio preparato vartojimą poveikis išnyko ir (arba) vartojimą atnaujinus vėl atsirado, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp vankomicino vartojimo ir toksinės epidermio nekrolizės yra bent jau pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad atitinkamai turi būti pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra vankomicino, informaciniai dokumentai.

Atnaujinami preparato charakteristikų santraukos (*PCS*) 4.4 ir 4.8 skyriai: pašalinamas įspėjimas apie sunkias pūslines reakcijas, įrašomas įspėjimas apie sunkias odos nepageidaujamas reakcijas, pašalinama nepageidaujama reakcija „Lajelio (*Lyell*) sindromas“ ir įrašoma nepageidaujama reakcija „toksinė epidermio nekrolizė“, nurodant dažnį „labai reta“. Atitinkamai yra atnaujinamas pakuotės lapelis.

Atsižvelgiant į turimus mokslinės literatūros ir spontaninių pranešimų duomenis apie ūminę inkstų pažaidą dėl vankomicino ir piperacilino/tazobaktamo sąveikos, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp vankomicino vartojimo ir ūminės inkstų pažaidos dėl vankomicino ir piperacilino/tazobaktamo sąveikos yra bent jau pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad atitinkamai turi būti pakeisti parenterinio būdu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra vankomicino, informaciniai dokumentai.

Atnaujinami *PCS* 4.4 ir 4.5 skyriai: įrašomas įspėjimas apie padidėjusią ūminės inkstų pažaidos (*ŪIP*) pasireiškimo riziką kartu su vankomicinu vartojant piperaciliną/tazobaktamą ir jų sąveiką. Atitinkamai yra atnaujinamas pakuotės lapelis.

Atsižvelgiant į turimus mokslinės literatūros ir spontaninių pranešimų duomenis apie hemoraginį okliuzinį tinklainės vaskulitą (*HOTV*) po suleidimo į akies kamerą ar pavartojimo į stiklakūnį bei įvertinus tikėtinus veikimo mechanizmus pavartojus abiem būdais, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp vankomicino vartojimo ir hemoraginio okliuzinio tinklainės vaskulito (*HOTV*) po suleidimo į akies kamerą ar pavartojimo į stiklakūnį yra bent jau pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad atitinkamai turi būti pakeisti parenterinio būdu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra vankomicino, informaciniai dokumentai.

Atnaujinamas *PCS* 4 skyrius: įrašomas įspėjimas apie hemoraginį okliuzinį tinklainės vaskulitą (*HOTV*) po suleidimo į akies kamerą ar pavartojimo į stiklakūnį. Atitinkamai yra atnaujinamas pakuotės lapelis.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl vankomicino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra vankomicino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra vankomicino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Turi būti įtrauktas toliau nurodomas įspėjimas.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Pranešta apie su vankomicino vartojimu susijusias sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (SNOR), įskaitant Stivenso ir Džonsono (Stevens-Johnson) sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN), reakciją į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*) ir ūminę išplitusią egzanteminę pustuliozę (angl. *acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP*), kurios gali būti pavojingos gyvybei arba mirtinos. Dauguma tokių reakcijų atsirado per kelias dienas ir laikotarpiu iki aštuonių savaičių nuo gydymo vankomicinu pradžios.

Vaistinio preparato paskyrimo metu pacientams būtina pateikti informaciją apie požymius ir simptomus bei nurodyti atidžiai stebėti, ar neatsiranda odos reakcijų. Jei atsiranda tokioms reakcijoms būdingų požymių ir simptomų, būtina nedelsiant nutraukti vankomicino vartojimą ir apsvarstyti alternatyvų gydymą. Jei pacientui vartojant vankomiciną pasireiškia SNOR, gydymo vankomicinu atnaujinti nebegalima niekada.

Turi būti pašalintas įspėjimas, kaip nurodyta toliau.

Sunkios pūslinės reakcijos

Vartojant vankomiciną buvo pranešta apie Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromo (SDS) atvejus (žr. 4.8 skyrių). Jei pasireiškia SDS simptomai ar požymiai (pvz., progresuojantis odos išbėrimas, dažnu atveju su pūslelėmis ar gleivinės pažeidimu), turi būti nedelsiant nutrauktas vankomicino vartojimas ir atliktas specializuotas dermatologinis įvertinimas.

Parenteriniu būdu vartojamoms farmacinėms formoms turi būti pakeistas įspėjimas, kaip nurodyta toliau.

Nefrotoksinis poveikis

Vankomiciną reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, įskaitant anuriją, nes ilgą laiką esant aukštai koncentracijai kraujyje, šiems pacientams yra daug didesnė toksinio poveikio rizika. Toksiškumo riziką didina aukšta koncentracija kraujyje ir ilgalaikis gydymas.

Skiriant didelių dozių ir ilgalaikį gydymą, ypač jei paciento inkstų funkcija sutrikusi, yra klausos sutrikimų ar derinyje vartojama ototoksinį arba nefrotoksinį poveikį sukeliančių vaistinių preparatų, turi būti reguliariai nustatoma vankomicino koncentracija kraujyje (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Parenteriniu būdu vartojamoms farmacinėms formoms turi būti įtrauktas įspėjimas, kaip nurodyta toliau.

Akių sutrikimai

Vankomicinas nėra patvirtintas leisti į akies kamerą ar vartoti į stiklakūnį, įskaitant vartojimą endoftalmito profilaktikai.

Atskirais atvejais po vankomicino suleidimo į akies kamerą ar pavartojimo į stiklakūnį kataraktos operacijos metu ar po jos buvo stebėtas hemoraginis okliuzinis tinklainės vaskulitas (HOTV), įskaitant sukėlusį negrįžtamą apakimą.

- 4.5 skyrius

Parenteriniu būdu vartojamoms farmacinėms formoms „piperaciliną/tazobaktamą“ reikia įtraukti kaip nefrotoksinį poveikį sukelti galinčios sąveikos pavyzdį ir nefrotoksinį poveikį sukelti galinčios sąveikos aprašymo pabaigoje turi būti įrašyta „(žr. 4.4 skyrių)“.

- 4.8 skyrius

Saugumo duomenų santrauka

Turi būti įtraukta toliau nurodyta informacija.

Pranešta apie su vankomicino vartojimu susijusias sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SNOR), įskaitant Stivenso - Džonsono (Stevens-Johnson) sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN), reakciją į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*) ir ūminę išplitusią egzanteminę pustuliozę (angl. *acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP*) (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Organų sistemų klasės OSK „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ skirsnyje reikia įtraukti toliau nurodytą (-as) nepageidaujamą (-as) reakciją (-as), dažnį nurodant kaip „labai retą“.

Toksinė epidermio nekrolizė (TEN)

Reikia pašalinti toliau nurodytą (-as) nepageidaujamą (-as) reakciją (-as).

~~Lajelio (Lyell) sindromas~~

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Reikia pašalinti toliau nurodytą informaciją.

~~Jei įtariamas pūslinis pažeidimas, reikia nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir atlikti specializuotą dermatologinį ištyrimą.~~

Pakuotės lapelis

2 skyrius – Kas žinotina prieš vartojant vankomiciną

Kitų vaistų vartojimas

Ypatingai atsargūs būkite tuo atveju, jei vartojate kitų vaistų, nes galima kai kurių vaistų ir vankomicino sąveika, pavyzdžiui:

tik parenteriniu būdu vartojamoms farmacinėms formoms, „piperacilinas/tazobaktamas“ turi būti įtrauktas prie inkstus pažeidžiančių medžiagų.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Po vankomicino suleidimo į akį pranešta apie sunkų šalutinį poveikį, kuris gali sukelti apakimą. [tik parenteriniu būdu vartojamoms farmacinėms formoms]

Pasakykite savo gydytojui arba ligoninės vaistininkui arba slaugytojui, prieš pradėdami vartoti vankomiciną:

- **jeigu po vankomicino pavartojimo buvo atsiradęs sunkus odos išbėrimas ar odos lupimasis, pūslių susidarymas ir (arba) burnos išopėjimas.**

Pranešta apie su vankomicino vartojimu susijusias sunkias odos reakcijas, įskaitant Stivenso - Džonsono [Stevens - Johnson] sindromą, toksinę epidermio nekrolizę, reakciją į vaistą su

eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *DRESS*) ir ūminę išplitusią egzanteminę pustuliozę (angl. *AGEP*). Jei atsiranda bet kuris iš 4 skyriuje aprašytų simptomų, nutraukite vankomicino vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į medikus.

4 skyrius – Galimas šalutinis poveikis

[pradėti paryškintai]Nutraukite vankomicino vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į medikus, jei pastebėsite bet kurį iš toliau išvardytų simptomų.[baigti paryškintai]

- Rausvos neiškilusios į taikinį panašios ar apskritos dėmės (centre dažnai atsiranda pūslė) liemens srityje, odos lupimasis, burnos, gerklės (ryklės), nosies, lytinių organų ir akių išopėjimas. Prieš tokį sunkų odos išbėrimą gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso - Džonsono sindromas bei toksinė epidermio nekrolizė).
- Išplitęs išbėrimas, aukšta kūno temperatūra ir padidėję limfmazgiai (*DRESS* sindromas ar padidėjusio jautrumo vaistui sindromas).
- Išplitęs odos išbėrimas raudonomis pleiskanotomis dėmėmis su gumbeliais po oda ir pūslėmis, kartu pasireiškiant karščiavimui, gydymo pradžioje (ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė).

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2020 m. spalio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2020 m. lapkričio 29 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2021 m. sausio 28 d.