

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących wankomycyny, wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka, pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych, w niektórych przypadkach obejmujących ścisły związek czasowy, pozytywny skutek odstawienia (ang. dechallenge) i (lub) ponownego zastosowania (ang. re-challenge), komitet PRAC uznał, że możliwość występowania związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem wankomycyny, a toksycznym martwiczym oddzielaniem się naskórka, jest co najmniej uzasadniona. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających wankomycynę należy odpowiednio zaktualizować.

Aktualizacja punktów 4.4 oraz 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL): usunięcie ostrzeżenia dotyczącego ciężkich reakcji pęcherzowych, dodanie ostrzeżenia dotyczącego ciężkich skórnych działań niepożądanych, usunięcie działania niepożądanego „zespół Lyella” i dodanie działania niepożądanego „toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka” z częstością występowania: bardzo rzadko. Ulotkę dla Pacjenta należy odpowiednio zaktualizować.

W świetle dostępnych danych pochodzących z literatury i zgłoszeń spontanicznych, dotyczących występowania ostrej niewydolności nerek w wyniku interakcji wankomycyny z piperacyliną z tazobaktamem, komitet PRAC uznał, że możliwość występowania związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem wankomycyny, a ostrą niewydolnością nerek w wyniku interakcji wankomycyny z piperacyliną z tazobaktamem, jest co najmniej uzasadniona. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających wankomycynę należy odpowiednio zaktualizować.

Aktualizacja punktów 4.4 i 4.5 ChPL: dodanie ostrzeżenia o zwiększonym ryzyku ostrej niewydolności nerek podczas jednoczesnego stosowania piperacyliny z tazobaktamem oraz interakcji. Ulotkę dla Pacjenta należy odpowiednio zaktualizować.

W świetle dostępnych danych pochodzących z literatury, zgłoszeń spontanicznych i wynikających z prawdopodobnego mechanizmu działania w przypadku obu dróg podania dotyczących krwotoczno-okluzyjnego zapalenia naczyń siatkówki (HORV, ang. Haemorrhagic Occlusive Retinal Vasculitis) po podaniu do komory przedniej oka lub do ciała szklistego, komitet PRAC uznał, że możliwość występowania związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem wankomycyny, a krwotocznym okluzyjnym zapaleniem naczyń siatkówki po podaniu do komory przedniej oka lub do ciała szklistego, jest co najmniej uzasadniona. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających wankomycynę należy odpowiednio zaktualizować.

Aktualizacja punktu 4.4 ChPL: dodanie ostrzeżenia dotyczącego okluzyjnego zapalenia naczyń siatkówki po podaniu do komory przedniej oka lub do ciała szklistego. Ulotkę dla Pacjenta należy odpowiednio zaktualizować.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących wankomycyny, grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną wankomycynę pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające wankomycynę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs, ang. severe cutaneous adverse reactions)

W związku z leczeniem wankomycyną notowano przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym Zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis), reakcji polekowych z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP, ang. acute generalized exanthematous pustulosis), mogących zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Większość z tych reakcji wystąpiła w ciągu kilku dni do ośmiu tygodni od rozpoczęcia leczenia wankomycyną.

Podczas przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować reakcje skórne. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie wankomycyny i rozważyć inne leczenie. Jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie skórne działania niepożądane związane ze stosowaniem wankomycyny, nie należy wznowiać nigdy leczenia wankomycyną.

Należy usunąć następujące ostrzeżenie:

Ciężkie reakcje pęcherzowe

Zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) przy stosowaniu wankomycyny (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia podmiotowych lub przedmiotowych objawów SJS (np. postępująca wysypka skórna często w połączeniu z pęcherzami lub zmianami w obrębie błon śluzowych) należy natychmiast przerwać leczenie wankomycyną i zwrócić się o specjalistyczną ocenę dermatologiczną.

Należy zaktualizować ostrzeżenie dotyczące pozajelitowych postaci leku:

Nefrotoksyczność

Wankomycynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym z bezmoczem, bowiem ryzyko wystąpienia działań toksycznych jest znacznie większe w razie długotrwałego występowania dużego stężenia we krwi. Ryzyko działań toksycznych jest większe przy większym stężeniu we krwi oraz przy długotrwałym leczeniu.

Regularne kontrolowanie stężenia wankomycyny we krwi jest wskazane w razie leczenia długotrwałego i dużymi dawkami, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zaburzeniami dotyczącymi narządu słuchu, jak również w razie jednoczesnego podawania substancji o działaniu, odpowiednio nefrotoksycznym lub ototoksycznym (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy dodać ostrzeżenie dotyczące pozajelitowych postaci leku:

Zaburzenia oka

Wankomycyna nie jest zatwierdzona do stosowania do komory przedniej oka lub do ciała szklanego, w tym w zapobieganiu wewnętrznemu zapaleniu oka.

W pojedynczych przypadkach obserwowano wystąpienie krwotoczno-okluzyjnego zapalenia naczyń siatkówki (HORV, ang. hemorrhagic occlusive retinal vasculitis), w tym trwałą utratę wzroku, po zastosowaniu wankomycyny do komory przedniej oka lub do ciała szklanego podczas operacji zaćmy.

- Punkt 4.5

Dotyczy pozajelitowych postaci leku: na końcu opisu nefrotoksycznych interakcji należy dodać „piperacylinę z tazobaktamem” jako przykład nefrotoksycznej interakcji oraz „(patrz punkt 4.4)”.

- Punkt 4.8

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Należy dodać następujący fragment:

W związku ze stosowaniem wankomycyny notowano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCARs, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis), reakcji polekowych z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP, ang. acute generalized exanthematous pustulosis).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Należy dodać następujące działanie niepożądane w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „bardzo rzadko”:

Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis)

Należy usunąć następujące działanie niepożądane:

~~Zespół Lyella~~

Opis wybranych działań niepożądanych

Należy usunąć następujące zdanie:

~~W razie podejrzenia dermatozy pęcherzowej należy przerwać leczenie i przeprowadzić specjalistyczną ocenę dermatologiczną.~~

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2. Informacje ważne przed zastosowaniem wankomycyny

Wankomycyna a inne leki

Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli pacjent przyjmuje inne leki, które mogą wchodzić w interakcje z wankomycyną, na przykład:

Do pozajelitowych postaci leku należy dodać „piperacylinę z tazobaktamem” jako substancję czynną mającą wpływ na czynność nerek.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Po wstrzyknięciu wankomycyny do oka występowały ciężkie działania niepożądane, mogące prowadzić do utraty wzroku. [dotyczy tylko postaci pozajelitowych]

Przed rozpoczęciem stosowania wankomycyny należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą szpitalnym lub pielęgniarką jeżeli:

- **u pacjenta kiedykolwiek po podaniu wankomycyny wystąpiła ciężka wysypka skórna lub złuszczenie się skóry, pęcherze i (lub) owrzodzenia jamy ustnej.**

W związku z leczeniem wankomycyną występowały przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka, reakcji polekowych z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP, ang. acute generalized exanthematous pustulosis). Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z objawów opisanych w punkcie 4, należy przerwać stosowanie wankomycyny i natychmiast zgłosić się do lekarza.

Punkt 4 – Możliwe działania niepożądane

Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z następujących objawów, należy przerwać stosowanie wankomycyny i natychmiast zgłosić się do lekarza:

- **czerwonawe, płaskie, przypominające tarczę strzelniczą lub okrągłe plamy na tułowie, często z pęcherzami pośrodku, złuszczenie się skóry, owrzodzenia jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu. Wystąpienie tych ciężkich wysypek skórnych może poprzedzać gorączka i objawy grypopodobne (zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).**
- **rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (zespół DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek).**
- **czerwona, łuszcząca się wysypka z guzkami pod skórą oraz pęcherzami z jednoczesną gorączką na początku leczenia (ostra uogólniona osutka krostkowa).**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w październiku 2020 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	29. listopada 2020 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	28. stycznia 2021 r.