

I priedas

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

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) pateiktą neintervencinio poregistracinio saugumo tyrimo (*PASS*), kurį buvo nurodyta atlikti, galutinės ataskaitos dėl vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ų) sudėtyje yra veikliosios medžiagos teikoplanino ir kuris (-ie) buvo vertinamas (-i) šioje *PASS* galutinėje ataskaitoje, vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Registruotojo pateikta galutinė tyrimo ataskaita įvykdytas 30 straipsnyje numatytos procedūros Nr. EMEA/H/A-30/1301 dėl Targocid (teikoplanino) metu nustatytas registruotojo įsipareigojimas atlikti perspektyvinį neintervencinį poregistracinį saugumo tyrimą, kurio tikslas – išsamiau įvertinti nefrotoksiškumo ir kitų svarbių nepageidaujamų reiškinių, kurie buvo nustatyti didesne rekomenduojama teikoplanino įsotinamąja doze (12 mg/kg du kartus per parą (BID)) gydytiems pacientams, atvejų dažnumą ir šiuos duomenis palyginti su išoriniais anksčiau surinktais palyginamaisiais duomenimis.

Remiantis praeityje paskelbtų mokslinių straipsnių metaanalize, modifikuotoje didele įsotinamąja doze gydytų pacientų populiacijoje nustatytas 11 % (7,4 %; 15,5 %) nefrotoksiškumo atvejų dažnumas, kurį *ICAC* patvirtino įsotinosios dozės analizės laikotarpiu (iki 10-os dienos), yra reikšmingai didesnis, palyginti su populiacija, kurioje vartota mažesnė % įsotinoji dozė (maždaug 2 %).

Todėl, atsižvelgdamas į turimus duomenis, susijusius su *PASS* galutine ataskaita, *PRAC* nusprendė, kad vaistinio preparato informacinių dokumentų ir registracijos pažymėjimo sąlygų pakeitimai yra pagrįsti.

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 tyrimo rezultatų, susijusių su vaistiniu (-iais) preparatu (-ais), kurio (-ų) sudėtyje yra veikliosios medžiagos teikoplanino ir kuris (-ie) buvo vertinamas (-i) šioje *PASS* galutinėje ataskaitoje, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad pirmiau nurodyto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, susijusių su šia *PASS* galutine ataskaita, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti.

II priedas

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

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato charakteristikų santraukos skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, išbrauktas tekstas ~~pabrauktas~~)

- 4.4 skyrius

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Teikoplanino negalima leisti į skilvelius.

...

Gydymo isotinamąja doze režimas

Kadangi duomenų apie saugumą nedaug, kai teikoplaninas vartojamas po 12 mg/kg kūno svorio du kartus per parą, reikėtų atidžiai stebėti, ar pacientui nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos. Taikant šį režimą, ne tik rekomenduojama periodiškai atlikti hematologinius tyrimus, bet ir reikėtų tikrinti kreatinino kiekį kraujyje.

Teikoplanino negalima leisti į skilvelius.

Trombocitopenija

Gydant teikoplaninu, gauta pranešimų apie trombocitopenijos atvejus (**žr. 4.8 skyrių**). Gydymo laikotarpiu rekomenduojama periodiškai atlikti hematologinius tyrimus, **įskaitant bendrą kraujo ląstelių tyrimą**.

Nefrotoksiškumas

Gauta pranešimų apie teikoplaninu gydytiems pacientams nustatytus **nefrotoksiškumo ir** inkstų nepakankamumo atvejus (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, kuriems diagnozuotas inkstų nepakankamumas, ir (arba) **kurie gydomi isotinamąja teikoplanino doze ir** pacientus, kurie vartoja teikoplaniną kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie gali būti nefrotoksiški (**pvz.**, aminoglikozidais, kolistinu, amfotericinu B, ciklosporinu ir cisplatina), arba po jų, reikėtų atidžiai stebėti ir jiems turėtų būti atliekami klausos tyrimai (**žr. poskyrį „Ototoksiškumas“**).

Ototoksiškumas

...

Pacientus, kurie vartoja teikoplaniną kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie **yra nefrotoksiški ir (arba)** gali būti neurotoksiški ir (arba) ototoksiški (**pvz.**, aminoglikozidais, **kolistinu, amfotericinu B**, ciklosporinu, cisplatina, furozemidu ir etakrino rūgštimi), arba po jų, reikia atidžiai stebėti, o suprastėjus klausai, reikia įvertinti teikoplanino teikiamą naudą.

...

- 4.5 skyrius

...

Teikoplaniną reikia atsargiai vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie yra nefrotoksiški **ir (arba) gali būti neurotoksiški** ir (arba) ototoksiški, arba po jų. Tai gali būti, **pvz.**, aminoglikozidai, kolistinas, amfotericinas B, ciklosporinas, cisplatina, furosemidas ir etakrininė rūgštis (žr. 4.4 skyriaus poskyrius **„Nefrotoksiškumas ir „Ototoksiškumas“**). Vis dėlto vaistinių preparatų derinių su teikoplaninu sinerginio toksiškumo įrodymų nėra.

- 4.8 skyrius

Nepageidajamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateiktoje lentelėje visos nepageidajamų reakcijų, pasireiškusių dažniau nei vartojant placebą ir pasireiškusių daugiau kaip vienam pacientui, dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidajamo poveikio reiškiniai nurodyti pagal sunkumą nuo sunkiausių iki lengviausių.

Jeigu teikoplaninas vartojamas po 12 mg/kg kūno svorio du kartus per parą, reikėtų stebėti, ar pacientui nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos

(žr. 4.4 skyrių).

Dažnis nežinomas: inkstų nepakankamumas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (**žr. toliau pateiktą atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą**)*.

Tyrimai

Kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas (laikinas kreatinino kiekio serume padidėjimas)

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

***Remiantis moksliniuose straipsniuose pateiktais tyrimų duomenimis, apskaičiuotasis nefrotoksiškumo atvejų rodiklis taikant gydymą nedidele isotinamąja vidutiniškai 6 mg/kg du kartus per parą doze ir toliau taikant gydymą palaikomąja maždaug 6 mg/kg kartą per parą doze, yra maždaug 2 %.**

Atliekant stebimąjį poregistracinį saugumo tyrimą, kuriame dalyvavo 300 pacientų, kurių vidutinis amžius buvo 63 metai (gydomų nuo kaulų ir sanarių infekcijos, endokardito ar kitų sunkių infekcijų), taikant gydymą didele isotinamąja 12 mg/kg du kartus per parą doze (mediana - 5 isotinosios dozės) ir toliau taikant gydymą palaikomąja 12 mg/kg kartą per parą doze, nustatytas patvirtinto nefrotoksiškumo atveju dažnis per pirmas 10 dienų buvo 11 % (95 % PI: 7,4 %; 15,5 %) Bendras nefrotoksiškumo atveju dažnis nuo gydymo pradžios iki 60-os dienos po paskutinės dozės suleidimo buvo 20,6 % (95 % PI: 16,0 %; 25,8 %). Pacientų, kuriems buvo suleistos daugiau kaip 5 didelės isotinosios 12 mg/kg du kartus per parą dozės, o toliau taikytas gydymas palaikomąja 12 mg/kg kartą per parą doze, grupėje nustatytas bendras nefrotoksiškumo atveju dažnis nuo gydymo pradžios iki 60-os dienos po paskutinės dozės suleidimo buvo 27 % (95 % PI: 20,7 %; 35,3 %) (žr. 4.4 skyrių).

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, išbrauktas tekstas ~~pabrauktas~~)

2. Kas žinotina prieš Jums suleidžiant Targocid

...

Tyrimai

Gydymo laikotarpiu Jums gali būti atliekami tyrimai Jūsų kraujui, inkstų **ir kepenų** veiklai ir (arba) Jūsų klausai įvertinti. Labiau tikėtina, kad tai bus atliekama, jeigu:

Jums paskirtas gydymas bus tęsiamas ilgą laiką;

Jums reikės taikyti gydymą didelėmis isotinosiomis dozėmis (12 mg/kg du kartus per parą):

Jums diagnozuotas inkstų veiklos sutrikimas.

...

4. Galimas šalutinis poveikis

...

Pastebėję bent vieną iš toliau nurodytų sunkaus šalutinio poveikio reiškinių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją – Jums gali reikėti skubios medicininės pagalbos:

...

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

baltųjų kraujo ląstelių stoka kraujyje – tai gali pasireikšti karščiavimu, stipriu šaltkrėčiu, gerklės uždegimu arba opelėmis burnoje (agranulocitoze);

inkstų veiklos sutrikimai arba pakitimai – jie nustatomi pagal tyrimų rezultatus. **Vartojant didesnes dozes, inkstų veiklos sutrikimai gali pasireikšti dažniau arba gali būti sunkesni.**

...

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

CMD(h) sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2020 m. gruodžio mėn. CMD(h) posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2021-01-24
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2021-03-25