

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par neintervences noteikto *PASS* (pēcreģistrācijas uzraudzības pētījuma) galīgo ziņojumu par zālēm, kas satur aktīvo vielu teikoplanīnu un uz ko attiecas *PASS* galīgais ziņojums, zinātniskie secinājumi ir šādi.

Reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtais galīgais pētījuma ziņojums atbilst viņa pienākumam veikt prospektīvu neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījumu, lai turpmāk novērtētu nefrotoksicitātes un citu interesējošo nevēlamo notikumu biežumu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar augstāko ieteicamo teikoplanīna piesātinošo devu (12 mg/kg divas reizes dienā [DRD]), un salīdzinājumu ar ārējiem vēsturiskiem salīdzinošajiem datiem, kas ir noteikts saskaņā ar 30. panta procedūru EMEA/H/A-30/1301 attiecībā uz Tagrocid (teikoplanīnu).

Nefrotoksicitātes biežums ir 11,0 % [7,4 %; 15,5 %], kas novērots modificētās augstas slodzes devas populācijā, ko apstiprināja *ICAC* piesātinošās devas analīzes periodā (līdz 10. dienai), ir ievērojami augstāks, salīdzinot ar zemāko piesātinošo devu (apmēram 2 %), pamatojoties uz vēsturisko publikāciju metaanalīzi.

Tāpēc, ņemot vērā pieejamos datus par *PASS* galīgā pētījuma ziņojumu, *PRAC* uzskatīja, ka zāļu apraksta un zāļu reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas ir pamatotas.

CMDh piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par to zāļu pētījuma rezultātiem, kas satur aktīvo vielu teikoplanīnu un uz ko ir attiecināms *PASS* gala ziņojums, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars iepriekš minētajām zālēm ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi zālēm, uz kurām attiecas šis *PASS* gala ziņojums.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj attiecīgajos zāļu apraksta apakšpunktos (jaunais teksts **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)

- 4.4. apakšpunkts

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Teikoplanīnu nedrīkst ievadīt intraventrikulāri.

...

Piesātināšanās devas shēma

Tā kā dati par drošumu ir ierobežoti, pacienti, kuri lieto teikoplanīna devas 12 mg/kg ķermeņa svara divas reizes dienā, rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādības.

Saskaņā ar šo shēmu papildus ieteicamajiem periodiskajiem hematoloģiskajiem izmeklējumiem jāuzrauga arī kreatinīna līmenis asinīs.

Teikoplanīnu nedrīkst ievadīt intraventrikulāri.

Trombocitopēnija

Teikoplanīna lietošanas laikā ziņots par trombocitopēniju (**skatīt 4.8. apakšpunktu**). Ārstēšanas laikā ieteicams veikt periodiskus hematoloģiskus izmeklējumus, **tostarp pilnu asins ainu** tostarp pilnīgu šūnu asins analīzi.

Nefrotoksicitāte

Ar teikoplanīnu ārstētiem pacientiem ziņots par **nefrotoksicitāti un** nieru mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar nieru mazspēju, ~~un/vai tie,~~ kas saņem **lielu teikoplanīna piesātināšo devu režīmu, un pacienti, kuri saņem** teikoplanīnu kopā ar vai pēc citām zālēm ar zināmu nefrotoksisku potenciālu (**piemēram**, aminoglikozīdi, kolistīns, amfotericīns B, ciklosporīns un cisplatīns), ir rūpīgi jāuzrauga, un jāiekļauj viņiem ir jāveic dzirdes pārbaudes (**skatīt tālāk "Ototoksicitāte"**).

Ototoksicitāte

...

Pacienti, kuri saņem teikoplanīnu kopā ar vai pēc citām zālēm ar zināmu **nefrotoksisku un/vai** neirotoksisku/ototoksisku potenciālu (**piemēram**, aminoglikozīdi, **kolistīns, amfotericīns B**, ciklosporīns, cisplatīns, furosemīds un etakrīnskābe), ir rūpīgi jānovēro un jānovērtē teikoplanīna ieguvumi gadījumā, ja pasliktinās dzirde.

...

- 4.5. apakšpunkts

...

Teikoplanīns jālieto piesardzīgi kopā ar vai pēc citām zālēm ar zināmu nefrotoksisku **un/vai neirotoksisku**/ototoksisku potenciālu. Tās ir, **piemēram**, aminoglikozīdi, kolistīns, amfotericīns B, ciklosporīns, cisplatīns, furosemīds un etakrīnskābe (skatīt 4.4. apakšpunktu **"Nefrotoksicitāte" un "Ototoksicitāte"**). Tomēr nav pierādījumu par sinerģisku toksicitāti kombinācijās ar teikoplanīnu.

- 4.8. apakšpunkts

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Tālāk tabulā ir uzskaitītas visas blakusparādības, kuru rašanās biežums bija lielāks nekā placebo un kuras radās vairāk nekā vienam pacientam, izmantojot šādu iedalījumu:

ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($no \geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($no \geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($no \geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

Blakusparādības jāuzrauga, ja teikoplanīna devas ir 12 mg/kg ķermeņa svara divas reizes dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Biežums "Nav zināmi": nieru mazspēja (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) (**skatīt tālāk atsevišķu blakusparādību aprakstu**)*

Izmeklējumi

Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (īslaicīga kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

***Pamatojoties uz literatūras ziņojumiem, noteiktais nefrotoksicitātes biežums pacientiem, kuri saņem mazu piesātinošo devu režīmu – vidēji 6 mg/kg divas reizes dienā, kam seko uzturošā deva vidēji 6 mg/kg vienu reizi dienā, ir aptuveni 2 %.**
Pēcreģistrācijas novērošanas drošuma pētījumā, kurā piedalījās 300 pacienti ar vidējo vecumu 63 gadi (ārstētas kaulu un locītavu infekcijas, endokardīts vai citas smagas infekcijas), kuri saņēma lielu piesātinošo devu 12 mg/kg divas reizes dienā (saņēmot mediāni 5 piesātinošās devas), kam sekoja uzturošā deva 12 mg/kg vienu reizi dienā, apstiprinātas nefrotoksicitātes novērotais biežums pirmajās 10 dienās bija 11,0 % (95 % TI = [7,4 %; 15,5 %]). Nefrotoksicitātes kumulatīvais rādītājs no ārstēšanas sākuma līdz 60 dienām pēc pēdējās devas bija 20,6 % (95 % TI = [16,0 %; 25,8 %]). Pacientiem, kuri saņem vairāk nekā 5 lielas piesātinošās devas 12 mg/kg divas reizes dienā, kam seko uzturošā deva 12 mg/kg vienu reizi dienā, novērotais nefrotoksicitātes kumulatīvais rādītājs no ārstēšanas sākuma līdz 60 dienām pēc pēdējās devas bija 27 % (95 % TI = [20,7 %; 35,3 %]) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grozījumi, kas jāiekļauj lietošanas instrukcijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)

2. Kas Jums jāzina pirms Tagrocid lietošanas

...

Analīzes

Ārstēšanas laikā Jums var būt jāveic testi, lai pārbaudītu asinis, nieres, **aknas** un/vai dzirdi. Tas, visticamāk, tiks darīts, ja:

ārstēšana būs ilgstoša

Jums būs jāsaņem ārstēšana ar lielām piesātinošām devām (12 mg/kg divas reizes dienā)

Jums ir nieru darbības traucējumi

...

4. Iespējamās blakusparādības

...

Ja novērojat kādu no turpmāk minētajām nopietnajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai medmāsu – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība:

...

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

nepietiekams balto asins šūnu skaits – pazīmes var būt: drudzis, stipri drebuļi, iekaisis kakls vai mutes čūlas (agranulocitose)

nieru darbības traucējumi vai nieru darbības izmaiņas – uzrādās analīzēs. **Ja saņemat lielākas devas, nieru darbības traucējumu biežums vai smagums var palielināties.**

...

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks>

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana:	2020. gada decembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2021. gada 24. janvāris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	2021. gada 25. marts