

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se závěrečné zprávy z neintervenční studie bezpečnosti (PASS) pro léčivý přípravek/léčivé přípravky obsahující léčivou látku teikoplanin, který je/které jsou předmětem závěrečné zprávy PASS, byly přijaty tyto vědecké závěry:

Předložením závěrečné zprávy ze studie splňuje držitel rozhodnutí o registraci svou povinnost provést prospektivní neintervenční peregistrační studii bezpečnosti s cílem dále vyhodnotit incidenci nefrotoxicity a dalších nežádoucích příhod, které jsou předmětem zájmu u pacientů léčených vyšší doporučenou nasycovací dávkou teikoplaninu (12 mg/kg dvakrát denně [BID]), a srovnání s externími historickými údaji. Tato povinnost byla uložena v návaznosti na postup podle článku 30 EMEA/H/A-30/1301 pro přípravek Targocid (teikoplanin).

Na základě metaanalýzy historických publikací bylo zjištěno, že incidence nefrotoxicity 11,0 % [7,4 %; 15,5 %] pozorovaná v modifikované populaci s vysokou nasycovací dávkou a potvrzená nezávislou komisí během analyzovaného období nasycovací dávky (do 10. dne) je významně vyšší ve srovnání s nižší nasycovací dávkou (cca 2 %).

S ohledem na dostupné údaje týkající se závěrečné zprávy o studii PASS proto výbor PRAC usoudil, že je třeba provést změny v informacích o přípravku a v podmínkách rozhodnutí o registraci.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se výsledků studie léčivého přípravku/léčivých přípravků obsahujících léčivou látku teikoplanin, který je/které jsou předmětem závěrečné zprávy PASS, skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku/léčivých přípravků uvedených výše zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků, které jsou předmětem této závěrečné zprávy PASS.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek
registrovaný/léčivé přípravky registrované na národní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů Souhrnu údajů o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text přeškrtnutý)

- Bod 4.4

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Teikoplanin se nemá podávat intraventrikulárně.

...

Režim úvodního dávkování

Vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti je zapotřebí pečlivě monitorovat nežádoucí účinky u pacientů, jimž je podáván teikoplanin v dávkách 12 mg/kg tělesné hmotnosti dvakrát denně. V tomto dávkovacím režimu mají být kromě doporučeného periodicky opakovaného hematologického vyšetření kontrolovány také hodnoty kreatininu v krvi.

~~Teikoplanin se nemá podávat intraventrikulárně.~~

Trombocytopenie

Při podávání teikoplaninu byla hlášena trombocytopenie (viz bod 4.8). Doporučuje se během léčby provádět pravidelná hematologická vyšetření **včetně kompletního krevního obrazu**, včetně ~~kompletního krevního obrazu~~.

Nefrotoxicita

U pacientů léčených teikoplaninem byly hlášeny případy nefrotoxicity a selhání ledvin (viz bod 4.8). Pacienti s renální insuficiencí, ~~a/nebo~~ pacienti **léčení režimem s vysokými nasycovacími dávkami teikoplaninu a pacienti léčení** teikoplaninem v kombinaci nebo následně po léčbě jinými léčivými přípravky, které mají nefrotoxický potenciál (**např.** aminoglykosidy, kolistin, amfotericin B, cyklosporin a cisplatina), mají být pečlivě monitorováni **a mají podstoupit** audiometrické vyšetření ~~a to včetně audiometrického vyšetření~~. **(viz níže „Ototoxicita“)**.

Ototoxicita

...

Pacienty léčené teikoplaninem v kombinaci nebo následně po léčbě jinými léčivými přípravky, které mají známý **nefrotoxický a/nebo neurotoxický/ototoxický** potenciál (**např.** aminoglykosidy, kolistin, amfotericin B, cyklosporin, cisplatina, furosemid a kyselina etakrynová), je třeba pečlivě monitorovat a zhodnotit přínos léčby teikoplaninem v případě zhoršení sluchu.

...

- Bod 4.5

...

Teikoplanin má být podáván se zvýšenou opatrností u pacientů léčených současně nebo následně jinými léčivými přípravky se známým nefrotoxickým ~~a/nebo~~ **neurotoxickým/ototoxickým** potenciálem. Jedná se o léčivé přípravky, jako jsou **např.** aminoglykosidy, kolistin, amfotericin B, cyklosporin, cisplatina, furosemid a kyselina etakrynová (viz bod 4.4 **„Nefrotoxicita“ a „Ototoxicita“**). Není však důkaz o synergické toxicitě těchto přípravků při použití s kombinací s teikoplaninem.

- Bod 4.8

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, které se vyskytly s větší incidencí než u placebo a u více než jednoho pacienta. Četnost výskytu je definována následující konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Pokud je teikoplanin podáván v dávkách 12 mg/kg tělesné hmotnosti dvakrát denně, mají být nežádoucí účinky monitorovány (viz bod 4.4).

7

četnost „Není známo“: Selhání ledvin (včetně akutního selhání ledvin) (viz níže popis vybraných nežádoucích účinků)*

Vyšetření

Zvýšená hladina kreatininu v krvi (přechodné zvýšení sérového kreatininu)

Popis vybraných nežádoucích účinků

***U pacientů, kterým je podáván režim s nízkou nasycovací dávkou průměrně 6 mg/kg dvakrát denně, s následnou udržovací dávkou průměrně 6 mg/kg jednou denně, činí odhadovaná míra nefrotoxicity na základě údajů z literatury přibližně 2 %.**

V observační peregistrační studii bezpečnosti, do které bylo zařazeno 300 pacientů s průměrným věkem 63 let (léčených pro infekce kostí a kloubů, endokarditidu nebo jiné závažné infekce), kterým byl podáván režim s vysokou nasycovací dávkou 12 mg/kg dvakrát denně (medián 5 nasycovacích dávek) s následnou udržovací dávkou 12 mg/kg jednou denně, činila pozorovaná míra prokázané nefrotoxicity 11,0 % (95% CI = [7,4 %; 15,5 %]) během prvních 10 dní. Kumulativní míra nefrotoxicity od zahájení léčby do 60 dnů po poslední dávce činila 20,6 % (95% CI = [16,0 %; 25,8 %]). U pacientů, kterým bylo podáno více než 5 vysokých nasycovacích dávek 12 mg/kg dvakrát denně s následnou udržovací dávkou 12 mg/kg jednou denně, byla pozorována kumulativní míra nefrotoxicity od začátku léčby do 60 dnů po posledním podání 27 % (95% CI = [20,7 %; 35,3 %]) (viz bod 4.4).

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů Příbalové informace (nový text podtržený a tučně, vymazaný text přeškrtnutý)

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <Název přípravku> používat

...

Vyšetření

Během léčby možná budete muset podstoupit podstoupit krevní testy, testy pro kontrolu funkce ledvin, jater a/nebo sluchu. To je pravděpodobnější, pokud:

- vaše léčba bude trvat delší dobu
- potřebujete být léčen(a) vysokými nasycovacími dávkami (12 mg/kg dvakrát denně)**
- máte problémy s ledvinami

...

4. Možné nežádoucí účinky

...

Informujte ihned svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků – možná budete potřebovat neodkladné lékařské ošetření:

...

Není známo (na základě dostupných údajů nelze četnost výskytu určit)

- nízký počet až vymizení určitého typu bílých krvinek (tzv. agranulocytóza) – příznaky mohou zahrnovat: horečku, těžkou třesavku, bolest v krku nebo vřidky v ústech
- problémy s ledvinami nebo změny funkce ledvin – prokazuje se laboratorními testy. **Četnost nebo závažnost problému s ledvinami se může zvýšit, pokud dostáváte vyšší dávky.**

...

Příloha III

Harmonogram **pro implementaci závěrů**

Harmonogram **pro implementaci závěrů**

Schválení závěrů skupinou CMDh:	Na zasedání skupiny CMDh v prosinci 2020
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	24. ledna 2021
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	25. března 2021