

Παράρτημα Ι
Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της άδειας
κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την τελική έκθεση της μη επεμβατικής επιβαλλόμενης PASS για το(α) φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) που περιέχει(ουν) τη δραστική ουσία τεϊκοπλανίνη και το(α) οποίο(α) αφορά η τελική έκθεση PASS, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Η τελική έκθεση της μελέτης που υπέβαλε ο ΚΑΚ συμφωνεί με την υποχρέωσή του να πραγματοποιήσει μια προοπτική μη επεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας για περαιτέρω αξιολόγηση της επίπτωσης της νεφροτοξικότητας και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδιαφέρουν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με την υψηλότερη συνιστώμενη δόση εφόδου τεϊκοπλανίνης (12 mg/kg δύο φορές την ημέρα [BID]) και σύγκριση με ιστορικά δεδομένα εξωτερικού προτύπου σύγκρισης, όπως επιβλήθηκε με τη διαδικασία του Άρθρου 30 EMEA/H/A-30/1301 για το Targocid (τεϊκοπλανίνη).

Η επίπτωση νεφροτοξικότητας 11,0% [7,4%; 15,5%] που παρατηρήθηκε στον τροποποιημένο πληθυσμό με υψηλή δόση εφόδου που επιβεβαιώθηκε από το ICAC κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάλυσης της δόσης εφόδου (έως την ημέρα 10) είναι σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με τη χαμηλότερη δόση εφόδου (περίπου 2%) με βάση τη μετα-ανάλυση ιστορικών δημοσιεύσεων.

Επομένως, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την τελική έκθεση της μελέτης PASS, η PRAC θεώρησε ότι δικαιολογούνται αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος και στους όρους της άδειας κυκλοφορίας.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τα αποτελέσματα της μελέτης για το(α) φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) που περιέχουν τη δραστική ουσία τεϊκοπλανίνη και τα αφορά η τελική έκθεση PASS, η CMDh είναι της γνώμης ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για το(α) φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) που αναφέρεται (ονται) παραπάνω παραμένει αμετάβλητη υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh έχει τη θέση ότι η(οι) άδεια(ες) κυκλοφορίας των προϊόντων τα οποία αφορά αυτή η τελική έκθεση PASS πρέπει να τροποποιηθεί(ούν).

Παράρτημα Π
Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος του(ων) εγκεκριμένου(ων) σε εθνικό επίπεδο
φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(ων)

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις σχετικές παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (το νέο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)

- Παράγραφος 4.4

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση **Η τεϊκοπλανίνη δεν πρέπει να χορηγείται ενδοκοιλιακά.**

...

Σχήμα δόσης εφόδου

Λόγω του ότι τα δεδομένα ασφαλείας είναι περιορισμένα, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται τεϊκοπλανίνη σε δόση 12mg/kg βάρους σώματος 2 φορές την ημέρα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Στο συγκεκριμένο σχήμα, θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα κρεατινίνης επιπλέον των συνιστώμενων περιοδικών αιματολογικών εξετάσεων.

Η τεϊκοπλανίνη δεν πρέπει να χορηγείται ενδοκοιλιακά.

Θρομβοπενία

Έχει αναφερθεί θρομβοπενία με την τεϊκοπλανίνη (**βλέπε παράγραφο 4.8**). Συνιστώνται περιοδικές αιματολογικές εξετάσεις, **συμπεριλαμβανομένου του ολικού αριθμού αιματοκυττάρων,** κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ~~συμπεριλαμβανομένου του ολικού αριθμού αιματοκυττάρων.~~

Νεφροτοξικότητα

Έχουν αναφερθεί **νεφροτοξικότητα και** νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς που χορηγήθηκε θεραπεία με τεϊκοπλανίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ~~και~~ εκείνοι που λαμβάνουν **το σχήμα υψηλής δόσης εφόδου τεϊκοπλανίνης και εκείνοι που λαμβάνουν** τεϊκοπλανίνη με ταυτόχρονη ή επακόλουθη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων με γνωστές νεφροτοξικές ιδιότητες (**π.χ.** αμινογλυκοσίδες, κολιστίνη, αμφοτερικίνη Β, κυκλοσπορίνη και σισπλατίνη) θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να ελέγχονται για την ακουστική τους λειτουργία (**βλ. «Ωτοτοξικότητα» παρακάτω**).

Ωτοτοξικότητα

...

Ασθενείς που λαμβάνουν τεϊκοπλανίνη με ταυτόχρονη ή επακόλουθη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων με γνωστές **νεφροτοξικές και/ή** νευροτοξικές/ωτοτοξικές ιδιότητες (**π.χ.** αμινογλυκοσίδες, **κολιστίνη, αμφοτερικίνη Β,** κυκλοσπορίνη, σισπλατίνη, φουροσεμίδη και εθακρυνικό οξύ) θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά με αξιολόγηση του οφέλους της τεϊκοπλανίνης σε περίπτωση επιδείνωσης της ακουστικής λειτουργίας.

...

- Παράγραφος 4.5

...

Η τεϊκοπλανίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ταυτόχρονη ή επακόλουθη χορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με γνωστές νεφροτοξικές και/ή νευροτοξικές/ωτοτοξικές ιδιότητες. Αυτά περιλαμβάνουν π.χ. τις αμινογλυκοσίδες, την κολιστίνη, την αμφοτερικίνη Β, την κυκλοσπορίνη, τη σισπλατίνη, τη φουροσεμίδη και το εθακρυνικό οξύ (βλέπε παράγραφο 4.4 “Νεφροτοξικότητα” και “Ωτοτοξικότητα”). Ωστόσο, δεν υπάρχουν αποδείξεις για συνεργική τοξικότητα στους συνδυασμούς με τεϊκοπλανίνη.

- Παράγραφος 4.8

Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Στον παρακάτω πίνακα καταγράφονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, με συχνότητα εμφάνισης μεγαλύτερη από το placebo και σε περισσότερους από έναν ασθενή, χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να παρακολουθούνται όταν η τεϊκοπλανίνη χορηγείται σε δόσεις 12 mg/kg βάρους σώματος 2 φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Συχνότητα «Μη γνωστές»: Νεφρική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) (βλ. παρακάτω περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών)*

Εργαστηριακές εξετάσεις

Αύξηση κρεατινίνης ορού (παροδική αύξηση κρεατινίνης ορού)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

* Βάσει βιβλιογραφικών αναφορών, το εκτιμώμενο ποσοστό νεφροτοξικότητας σε ασθενείς που έλαβαν σχήμα χαμηλής δόσης εφόδου κατά μέσο όρο 6 mg / kg δύο φορές την ημέρα, ακολουθούμενο από δόση συντήρησης κατά μέσο όρο 6 mg / kg μία φορά την ημέρα, είναι περίπου 2%.

Σε μια μετεγκριτική μελέτη παρατήρησης ασφάλειας στην οποία συμμετείχαν 300 ασθενείς με μέση ηλικία 63 έτη (που έλαβαν θεραπεία για λοίμωξη οστών και αρθρώσεων, ενδοκαρδίτιδα ή άλλες σοβαρές λοιμώξεις) που έλαβαν το σχήμα υψηλής δόσης εφόδου 12 mg / kg δύο φορές την ημέρα (λήψη 5 δόσεων εφόδου κατά μέσο όρο) ακολουθούμενο από δόση συντήρησης 12 mg / kg μία φορά την ημέρα, το παρατηρούμενο ποσοστό επιβεβαιωμένης νεφροτοξικότητας ήταν 11,0% (95% CI = [7,4%, 15,5%]) τις πρώτες 10 ημέρες. Το αθροιστικό ποσοστό νεφροτοξικότητας από την έναρξη της θεραπείας έως 60 ημέρες μετά την τελευταία δόση ήταν 20,6% (95% CI = [16,0%, 25,8%]). Σε ασθενείς που έλαβαν περισσότερες από 5 υψηλές δόσεις εφόδου 12 mg / kg δύο φορές την ημέρα, ακολουθούμενες από δόση συντήρησης 12 mg / kg μία φορά την ημέρα, το παρατηρούμενο αθροιστικό ποσοστό νεφροτοξικότητας από την έναρξη της θεραπείας έως 60 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση ήταν 27% (95% CI = [20,7%; 35,3%]) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις σχετικές παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (το νέο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το Targocid

...

Εξετάσεις

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να χρειαστείτε εξετάσεις για τον έλεγχο του αίματος, των νεφρών, του ήπατος και/ή της ακοής σας. Αυτό είναι πιο πιθανό εάν:

- η θεραπεία σας έχει μεγάλη διάρκεια
- χρειάζεται να λάβετε υψηλές δόσεις εφόδου (12 mg / kg δύο φορές την ημέρα)
- έχετε πρόβλημα στα νεφρά

...

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

...

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

...

Όχι γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να καθοριστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)

- μειωμένα λευκά αιμοσφαίρια – τα συμπτώματα μπορεί να είναι: πυρετός, έντονα ρίγη, πονόλαιμος ή στοματικά έλκη (ακοκκιοκυτταραιμία)
- νεφρικές παθήσεις ή αλλαγές στη νεφρική λειτουργία – φαίνεται στις εξετάσεις.

Η συχνότητα ή η σοβαρότητα των νεφρικών προβλημάτων μπορεί να αυξηθεί εάν λάβετε υψηλότερες δόσεις.

...

Παράρτημα ΙΙΙ
Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Δεκέμβριο 2020
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	24 Ιανουαρίου 2021
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	25 Μαρτίου 2021