

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja  
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o končnem poročilu zahtevane neintervencijske študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet (PASS) za zdravilo/zdravila, ki vsebujejo učinkovino teikoplanin in jih zadeva končno poročilo te študije, so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Končno poročilo o študiji, ki ga je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je v skladu z obveznostjo imetnika za izvedbo prospektivne, neintervencijske študije varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet, da bi dodatno ocenil pojavnost nefrotoksičnih in drugih pomembnih neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih s polnilnim odmerkom teikoplanina, višjim od priporočenega (12 mg/kg dvakrat na dan [2x/dan]), ter da bi opravil primerjavo z zunanjimi historičnimi primerjalnimi podatki, kot je bilo zahtevano med postopkom po 30. členu EMEA/H/A-30/1301 za zdravilo Targocid (teikoplanin).

Pojavnost nefrotoksičnih učinkov 11,0 % [7,4 %; 15,5 %], opažena v modificirani populaciji z velikim polnilnim odmerkom, potrjena s strani ICAC med obdobjem analize polnilnega odmerka (do 10 dni), je na podlagi metaanalize historičnih podatkov značilno večja kot med uporabo nižjega polnilnega odmerka (približno 2 %).

Odbor PRAC zato na podlagi razpoložljivih podatkov končnega poročila študije PASS, meni, da so spremembe v informacijah o zdravilu in v pogojih za dovoljenje za promet utemeljene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov o rezultatih študije za zdravilo/zdravila, ki vsebujejo učinkovino teikoplanin in jih zadeva končno poročilo študije PASS, skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem omenjenega zdravila/omenjenih zdravil nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki jih zadeva končno poročilo študije PASS.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)  
za promet po nacionalnem postopku**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila** (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

- Poglavlje 4.4

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### **Teikoplanina se ne sme uporabljati intraventricularno.**

...

~~Shema polnilnih odmerkov <=====~~

~~Ker je podatkov malo, je treba bolnike skrbno nadzirati glede neželenih učinkov, če je teikoplanin uporabljen v odmerkih 12 mg/kg telesne mase dvakrat na dan.~~

~~Med uporabo te sheme je treba poleg priporočenih rednih hematoloških pregledov kontrolirati tudi kreatinin v krvi.~~

~~Teikoplanina se ne sme uporabljati intraventricularno.~~

#### Trombocitopenija

Med uporabo teikoplanina so poročali o trombocitopeniji (**glejte poglavje 4.8**). Med zdravljenjem so priporočljivi redni hematološki pregledi, **vključno s celotno krvno sliko**.

#### Nefrotoksičnost

Pri bolnikih, zdravljenih s teikoplaninom, so poročali o **nefrotoksičnosti in** ledvični odpovedi (glejte poglavje 4.8). Bolnike z insuficienco ledvic, ~~in/ali~~ bolnike, ki prejemajo **teikoplanin po shemi z visokim polnilnim odmerkom, ter bolnike, ki prejemajo** teikoplanin skupaj ali zapored z drugimi potencialno nefrotoksičnimi zdravili (**npr.** aminoglikozidi, kolistinom, amfotericinom B, ciklosporinom in cisplatinom), je treba skrbno kontrolirati **in opraviti morajo**; spremljanje mora vključevati preiskave sluha (**glejte "Ototoksičnost", spodaj**).

#### Ototoksičnost

...

Bolnike, ki teikoplanin prejemajo skupaj ali zapored z drugimi potencialno **nefrotoksičnimi in/ali** nefrotoksičnimi/ototoksičnimi zdravili (**npr.** aminoglikozidi, **kolistinom, amfotericinom B,** ciklosporinom, cisplatinom, furosemidom ali etakrinsko kislino), je treba skrbno spremljati; če se jim sluh poslabša, je treba oceniti korist zdravljenja s teikoplaninom.

...

- Poglavlje 4.5

...

Teikoplanin je treba previdno uporabljati skupaj ali v zaporedju z drugimi nefrotoksičnimi **in/ali** **nefrotoksičnimi**/ototoksičnimi zdravili. Mednje spadajo **npr.** aminoglikozidi, kolistin, amfotericin B, ciklosporin, cisplatin, furosemid in etakrinska kislina (glejte poglavje 4.4, **"Nefrotoksičnost" in "Ototoksičnost"**). Vendar pa ni dokazov o sinergistični toksičnosti v kombinacijah s teikoplaninom.

- Poglavlje 4.8

#### Seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici so navedeni vsi neželeni učinki, ki so se pojavili z večjo pojavnostjo kot pri placebo in pri več kot enem bolniku, in sicer po naslednjem dogovoru:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kontroliranje glede neželenih učinkov je potrebno, če je teikoplanin uporabljen v odmerkih 12 mg/kg telesne mase dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).

pogostnost "Ni znano": Odpoved ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) (**glejte Opis izbranih neželenih učinkov spodaj**)\*

Preiskave

Zvišanje kreatinina v krvi (prehodno zvišanje kreatinina v serumu)

### **Opis izbranih neželenih učinkov**

**\*Na podlagi poročil iz literature je ocenjeni delež nefrotoksičnosti pri bolnikih, ki prejemajo shemo z nizkim polnilnim odmerkom (povprečno 6 mg/kg dvakrat na dan), ki mu sledi vzdrževalni odmerek povprečno 6 mg/kg enkrat na dan, približno 2 %.**

**V opazovalni študiji varnosti po odobritvi dovoljenja za promet z zdravilom pri 300 bolnikih s povprečno starostjo 63 let (zdravljenih zaradi okužbe kosti in sklepov, endokarditisa ali drugih hudih okužb), ki so prejemali shemo z visokim polnilnim odmerkom 12 mg/kg dvakrat na dan (in so mediano prejeli 5 polnilnih odmerkov), ki mu je sledil vzdrževalni odmerek 12 mg/kg enkrat na dan, je bil opaženi delež potrjene nefrotoksičnosti v prvih 10 dneh 11,0 % (95 % IZ = [7,4 %; 15,5 %]). Kumulativni delež nefrotoksičnosti od začetka zdravljenja do 60 dni po zadnjem odmerku je bil 20,6 % (95 % IZ = [16,0 %; 25,8 %]). Pri bolnikih, ki so prejeli več kot 5 visokih polnilnih odmerkov 12 mg/kg dvakrat na dan, ki jim je sledil vzdrževalni odmerek 12 mg/kg enkrat na dan, je bil opaženi kumulativni delež nefrotoksičnosti od začetka zdravljenja do 60 dni po zadnjem odmerku 27 % (95 % IZ = [20,7 %; 35,3 %]) (glejte poglavje 4.4).**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo** (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Targocid**

...

### **Preiskave**

Med zdravljenjem boste morda opravili preiskave za kontrolo krvi, ledvic, **jeter** in/ali sluha.

To je bolj verjetno:

če bo vaše zdravljenje trajalo dolgo časa

**če morate za zdravljenje prejemati visoke polnilne odmerke (12 mg/kg dvakrat na dan)**

če imate težave z ledvicami

...

## **4. Možni neželeni učinki**

...

**Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro – morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč:**

...

**Ni znano** (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

pomanjkanje belih krvnih celic – med znaki so lahko: zvišana telesna temperatura, huda mrzlica, vnetje žrela ali razjede v ustih (agranulocitoza)

težave z ledvicami ali spremembe v delovanju ledvic, ki se pokažejo na preiskavah. **Pogostost ali resnost težav z ledvicami se lahko poveča, če prejemate višje odmerke.**

...

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh decembra 2020
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	24. januar 2021
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	25. marec 2021