

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно окончателния доклад от изисканото неинтервенционално пост-маркетингово проучване за безопасност (PASS) за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното вещество тейкопланин (teicoplanin) и попадащ(и) в обхвата на окончателния доклад от PASS, научните заключения са, както следва:

Окончателният доклад от проучването, предоставен от ПРУ, съответства със задължението му да провежда проспективно, неинтервенционално пост-маркетингово проучване за безопасност за допълнителна оценка на честотата на нефротоксичност и други нежелани събития, които представляват интерес при пациенти, лекувани с по-високата препоръчителна натоварваща доза тейкопланин (12 mg/kg два пъти дневно [BID]), и сравнение с външни исторически сравнителни данни, наложени в хода на процедурата по член 30 EMEA/H/A-30/1301 за Targocid (тейкопланин).

Честотата на нефротоксичност от 11,0 % [7,4 %; 15,5 %], наблюдавана при модифицираната популация с висока натоварваща доза, потвърдена от ICAC през периода на анализ на натоварващата доза (до ден 10), е значително по-висока в сравнение с по-ниската натоварваща доза (около 2 %) въз основа на метаанализ на историческите публикации.

Следователно, с оглед на наличните данни относно окончателния доклад от проучването PASS, PRAC смята, че промените в продуктовата информация и в условията на разрешението за употреба са обосновани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за резултатите от проучването на лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното вещество тейкопланин и попадащ(и) в обхвата на окончателния доклад от PASS, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), посочен(и) по-горе, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на окончателния доклад от PASS, трябва да бъде(ат) изменено(и).

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки от кратката характеристика на продукта (новият текст **е подчертан и удебелен**, изтрият текст е задраскан)

- Точка 4.4

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тейкопланин не трябва да се прилага интравентрикуларно.

...

Режим с натоварваща доза

Тъй като данните за безопасността са ограничени, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за нежелани реакции, когато тейкопланин се прилага в дози от 12 mg/kg телесно тегло два пъти дневно:

При тази схема на лечение, допълнително към препоръчаното периодично хематологично изследване, трябва да се наблюдават стойностите на креатинин в кръвта.

Тейкопланин не трябва да се прилага интравентрикуларно.

Тромбоцитопения

При употреба на тейкопланин се съобщава за тромбоцитопения (**вж. точка 4.8**). По време на лечението се препоръчват периодични хематологични изследвания, **включително пълна кръвна картина** включително пълна кръвна картина.

Нефротоксичност

При пациенти, лекувани с тейкопланин, се съобщава за **нефротоксичност и** бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8). Пациентите с бъбречна недостатъчност, **и/или** пациентите, получаващи **схема с високата натоварваща доза тейкопланин, и пациентите, получаващи** тейкопланин едновременно или след други лекарствени продукти с известен нефротоксичен потенциал (**напр.** аминокликозиди, колистин, амфотерицин В, циклоспорин и цисплатин), трябва да бъдат внимателно проследявани и да се включат за **преминат** изследвания на слуха (**вж. „Ототоксичност“ по-долу**).

Ототоксичност

...

Пациентите, приемащи тейкопланин едновременно със или след други лекарствени продукти с известен **нефротоксичен и/или** невротоксичен/ототоксичен потенциал (**напр.** аминокликозиди, **колистин, амфотерицин В**, циклоспорин, цисплатин, фуросемид и етакринова киселина), трябва да бъдат внимателно проследявани и ползата от тейкопланин да се прецени, ако слухът се влоши.

...

- Точка 4.5

...

Тейкопланин трябва да се използва внимателно едновременно със или след други лекарствени продукти с известен нефротоксичен **и/или невротоксичен**/ототоксичен потенциал. Те включват **напр.** аминокликозиди, колистин, амфотерицин В, циклоспорин, цисплатин, фуросемид и етакринова киселина (вж. точка 4.4) **„Нефротоксичност“ и „Ототоксичност“**). Въпреки това няма доказателства за синергична токсичност при комбинации с тейкопланин.

- Точка 4.8

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблицата по-долу са изброени всички нежелани реакции, които са настъпили с честота по-висока, отколкото при плацебо и при повече от един пациент, като е използвана следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Когато се прилагат дози тейкопланин от 12 mg/kg телесно тегло два пъти дневно,

трябва да се проследява за нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.4).

С неизвестна честота: Бъбречна недостатъчност (включително остра бъбречна недостатъчност) **(вж. по-долу описание на избрани нежелани реакции)***

Изследвания

Повишени нива на креатинин в кръвта (преходно повишение на серумния креатинин)

Описание на избрани нежелани реакции

***Въз основа на съобщения в литературата изчислената честота на нефротоксичност при пациенти, получаващи схема с ниска натоварваща доза средно 6 mg/kg два пъти дневно, последвано от поддържаща доза средно 6 mg/kg веднъж дневно, е около 2 %. В обсервационно постмаркетингово проучване за безопасност, обхващащо 300 пациенти със средна възраст 63 години (лекувани за инфекции на костите и ставите, ендокардит или други тежки инфекции), които са получавали схемата с висока натоварваща доза 12 mg/kg два пъти дневно (получили натоварващи дози с медиана на броя 5), последвано от поддържаща доза 12 mg/kg веднъж дневно, наблюдаваната честота на потвърдена нефротоксичност е 11,0 % (95 % CI = [7,4 %; 15,5 %]) през първите 10 дни. Кумулативната честота на нефротоксичност от началото на лечението до 60 дни след последната доза е 20,6 % (95 % CI = [16,0 %; 25,8 %]). При пациентите, получаващи повече от 5 високи натоварващи дози 12 mg/kg два пъти дневно, последвани от поддържаща доза от 12 mg/kg веднъж дневно, наблюдаваната кумулативна честота на нефротоксичност от началото на лечението до 60 дни след последното приложение е 27 % (95 % CI = [20,7 %; 35,3 %]) (вж. точка 4.4).**

Изменения, които трябва да се включат в съответните точки от листовката (новият текст е подчертан и удебелен, изтриятят текст е задраскан)

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Targocid

...

Изследвания

По време на лечението може да Ви се правят изследвания за проверка на кръвта, бъбреците, **черния дроб** и/или слуха. Това е по-вероятно, ако:

- лечението Ви ще продължи дълго време;
- трябва да се лекувате с високи натоварващи дози (12 mg/kg два пъти дневно);**
- имате бъбречен проблем.

...

4. Възможни нежелани реакции

...

Кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните тежки нежелани реакции — може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

...

С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни)

- липса на бели кръвни клетки — признаците могат да включват: повишена температура, силно втрисане, възпалено гърло или язви в устата (агранулоцитоза);

бъбречни проблеми или промени в начина на работа на бъбреците — показано в изследвания. **Честотата или тежестта на бъбречните проблеми могат да се увеличат, ако приемате високи дози.**

...

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	декември 2020 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	24 януари 2021 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	25 март 2021 г.