

## **I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet, mille komitee esitas toimeainena teikoplaniini sisaldava(te) ravimi(te) müügiloo saamise järgse kohustusliku mittesekkuva ohutusuuringu lõpparuande kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Müügiloo hoidja esitatud lõplik uuringuaruanne on kooskõlas tema kohustusega viia läbi müügiloo saamise järgne prospektiivne mittesekkuv ohutusuuring, et hinnata täiendavalt nefrotoksilisuse esinemissagedust ja muid olulisi kõrvaltoimeid patsientidel, keda raviti kõrgema soovitatava teikoplaniini küllastusannusega (12 mg/kg kaks korda ööpäevas [BID]), ja võrdlust ajalooliste väliste võrdlusandmetega, milleks teda kohustati Targocidi (teikoplaniini) artikli 30 kohase menetluse EMEA/H/A-30/1301 käigus.

Nefrotoksilisuse esinemissagedus 11,0% [7,4%; 15,5%], mida täheldati modifitseeritud kõrge annusega rühmal, kinnitatud ICAC poolt küllastusannuse analüüsiperioodil (kuni 10 päeva), on märgatavalt kõrgem võrreldes madalama küllastusannusega (umbes 2%), mis põhineb ajalooliste andmete metaanalüüsil.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee on müügiloo saamise järgse ohutusuuringu lõpliku uuringuaruande olemasolevate andmete põhjal seisukohal, et ravimiteavet ja müügiloo tingimusi tuleb muuta.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Müügiloo saamise järgse ohutusuuringu lõpparuandes käsitletava(te) toimeainena teikoplaniini sisaldava(te) ravimi(te)ga läbiviidud uuringu tulemuste kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et eespool nimetatud ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et selles müügiloo saamise järgse ohutusuuringu lõpparuandes käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes**

**Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse** (uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

- Lõik 4.4

## 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel`

### **Teikoplaniini ei tohi manustada intraventrikulaarselt.**

...

#### Küllastusannuse skeem

Ohutusandmed on piiratud, mistõttu tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes, kui teikoplaniini manustatakse annuses 12 mg/kg kehakaalu kohta kaks korda ööpäevas. Selle raviskeemi ajal tuleb lisaks soovitatavale perioodilisele hematoloogilisele uuringule jälgida kreatiniini sisaldust veres.

Teikoplaniini ei tohi manustada intraventrikulaarselt.

#### Trombotsütopeenia

Teikoplaniini kasutamisel on teatatud trombotsütopeeniast (**vt lõik 4.8**). Ravi ajal on soovitatavad perioodilised hematoloogilised

uuringud, **sh täisvere analüüs**, sh täielik verevalem.

#### Nefrotoksilisus

Teikoplaniiniga ravitud patsientidel on teatatud **nefrotoksilisusest ja** neerupuudulikkusest (vt lõik 4.8). Neerupuudulikkusega patsiente ja/või neid, kellele manustatakse **teikoplaniini kõrgema küllastusannuse skeemiga, ja neid, kes saavad** teikoplaniini koos või järjestikuselt teiste teadaolevalt nefrotoksiliste ravimitega (**nt** aminoglükosiidid, kolistiin, amfoteritsiin B, tsüklosporiin ja tsisplatiin), tuleb hoolikalt jälgida ja **sh teha** neile kuulmisuuringuid (**vt allpool „Ototoksilisus“**).

#### Ototoksilisus

...

Patsiente, kellele manustatakse teikoplaniini koos või järjestikuselt teiste teadaolevalt **nefrotoksiliste ja/või** neurotoksiliste/ototoksiliste ravimitega (**nt** aminoglükosiidid, **kolistiin, amfoteritsiin B,** tsüklosporiin, tsisplatiin,

furosemiid ja etakrüühape), tuleb hoolikalt jälgida ja kuulmise halvenemisel hinnata teikoplaniinist

saadavat kasu.

...

- Lõik 4.5

...

Teikoplaniini tuleb kasutada ettevaatusega koos või järjestikuselt teiste teadaolevalt nefrotoksiliste **ja/või neurotoksiliste**/ototoksiliste ravimitega. Nende hulka kuuluvad **nt** aminoglükosiidid, kolistiin, amfoteritsiin B, tsüklosporiin tsisplatiin ja etakrüühape (vt lõik 4.4 **„Nefrotoksilisus“ ja „Otoksilisus“**). Tõendid sünergistliku toksilisuse kohta

kombinatsioonravi korral teikoplaniiniga siiski puuduvad.

- Lõik 4.8

#### Kõrvaltoimete tabel

Allolevas tabelis on kõik kõrvaltoimed, mis esinesid sagedamini kui platseeborühmas ja rohkem kui ühel patsiendil määratletud järgmiselt:

väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Iga sagedusrühma kohta esitatakse kõrvaltoimed raskusastme kahanemise järjekorras.

Kõrvaltoimeid tuleb jälgida, kui teikoplaniini manustatakse annustes 12 mg/kg kehakaalu kohta kaks korda päevas

(vt lõik 4.4).

esinemissagedus „teadmata“: Neerupuudulikkus (sh äge neerupuudulikkus) **(vt allolevat valitud kõrvaltoimete kirjeldust)\***

Uuringud

Vere kreatiniinisalduse suurenemine (seerumi kreatiniini ajutine tõus)

### **Valitud kõrvaltoimete kirjeldus**

**\*Kirjanduse aruannete põhjal on nefrotoksilisuse hinnanguline esinemissagedus patsientidel, kes saavad madala küllastusannuse keskmiselt 6 mg/kg kaks korda päevas, millele järgneb säilitusannus keskmiselt 6 mg/kg üks kord päevas, umbes 2%. Müügiloa saamise järgses vaatlevas ohutusuuringus, milles osales 300 patsienti keskmise vanusega 63 aastat (raviti luude ja liigete infektsioone, endokardiiti või muid raskeid infektsioone), kellele manustati kõrgeid küllastusannuseid 12 mg/kg kaks korda päevas (said 5 küllastusannust mediaanina), millele järgnes säilitusannus 12 mg/kg üks kord päevas, oli kinnitatud nefrotoksilisuse määr esimese 10 päeva jooksul 11,0% (95% CI = [7,4%; 15,5%]). Nefrotoksilisuse kumulatiivne määr ravi algusest kuni 60 päeva pärast viimast annust oli 20,6% (95% CI = [16,0%; 25,8%]). Patsientidel, kes said rohkem kui 5 kõrget küllastusannust 12 mg/kaks korda päevas, millele järgnes säilitusannus 12 mg/kg üks kord päevas, oli nefrotoksilisuse kumulatiivne määr ravi algusest kuni 60 päeva pärast viimast annust manustamist 27% (95% CI = [20,7%; 35,3%]) (vt lõik 4.4).**

**Muudatused, mis tuleb lisada pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse** (uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

## **2. Mida on vaja teada enne Targocidi kasutamist**

...

### **Analüüsid**

Ravi ajal võidakse teile teha analüüse, et kontrollida verd, neerusid, maksa, **maksa** ja/või kuulmist. See on tõenäolisem, kui:

teie ravi on pikaajaline

**teile tuleb manustada kõrgeid küllastusannuseid (12mg/kg kaks korda päevas)**

teil on neeruprobleemid

...

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

...

**Pöörduge kohe arsti või õe poole, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, sest võite vajada erakorralist meditsiinilist abi:**

...

**Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

valgevereliblede vähesus – nähtudeks võivad olla: palavik, külmavärinad, kurguvalu või suu limaskesta

Haavandid (agranulotsütoos)

neeruprobleemid või muutused neerude töös - nähtuvad analüüsides. **Neeruprobleemide sagedus või raskusaste võib suureneda, kui saate kõrgemaid annuseid.**

...

**III lisa**

**Seisukoha rakendamise ajakava>**

## Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek: detsember 2020
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	24. jaanuar 2021
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	25. märts 2021