

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt edellytetyn non-interventionaalisen PASS-tutkimuksen (myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen) loppuraportista, joka koskee teikoplaniinia vaikuttavana aineena sisältäviä ja PASS-tutkimuksen loppuraportissa käsiteltyjä lääkevalmisteita, tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Myyntiluvan haltijan toimittama tutkimuksen loppuraportti vastaa myyntiluvan haltijan velvoitetta, jonka mukaan sen on toteutettava prospektiivinen non-interventionaalinen myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus, jossa arvioidaan tarkemmin nefrotoksisuuden ja muiden erityisen seurannan kohteena olleiden haittatapahtumien ilmaantuvuutta potilailla, jotka ovat saaneet teikoplaniinia suuremmalla suositelluista kyllästysannoksista (12 mg/kg kahdesti vuorokaudessa), sekä vertailu ulkopuolisiin aiempiin vertailutietoihin, kuten edellytettiin artiklan 30 menettelyssä EMEA/H/A-30/1301 Targocid-valmisteelle (teikoplaniini).

Nefrotoksisuuden ilmaantuvuus, 11,0 % [7,4 %; 15,5 %], joka todettiin muokatussa suuren kyllästysannoksen populaatiossa ja jonka ICAC vahvisti kyllästysannosta koskeneen analyysijakson aikana (päivään 10 saakka), on merkittävästi suurempi kuin pienemmän kyllästysannoksen populaatiossa (noin 2 %) aiempien julkaisujen meta-analyysin perusteella.

PASS-tutkimuksen loppuraportista saatujen tietojen perusteella riskinarviointikomitea näin ollen katsoi, että valmistetietoja ja myyntiluvan ehtoja oli aiheellista muuttaa.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Teikoplaniinia vaikuttavana aineena sisältävistä ja PASS-tutkimuksen loppuraportissa käsitellyistä lääkevalmisteista saatuja tutkimustuloksia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että edellä mainittujen lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tässä PASS-tutkimuksen loppuraportissa käsiteltyjen lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

- Kohta 4.4

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teikoplaniinia ei saa antaa aivo-selkäydinnesteeseen.

...

Kyllästysannos

~~Koska tietoja turvallisuudesta on vähän, potilaita tulee seurata säännöllisesti haittavaikutusten varalta, kun teikoplaniiniannoksia 12 mg/painokilo annetaan kahdesti vuorokaudessa.~~

~~Tämän annostelun aikana veren kreatiniiniarvoja tulee seurata suositeltujen määräaikaisten verikokeiden lisäksi.~~

~~Teikoplaniinia ei saa antaa aivo-selkäydinnesteeseen.~~

Trombosytopenia

Trombosytopeniaa on raportoitu ilmenneen teikoplaniinin käytön yhteydessä (**ks. kohta 4.8**).

Suosittelaa, että verikokeita, mukaan lukien täydellinen verenkuva, tehdään säännöllisesti hoidon aikana.

Nefrotoksisuus

Nefrotoksisuutta ja munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu ilmenneen potilailla, joita on hoidettu teikoplaniinilla (ks. kohta 4.8). Potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ~~ja/tai joiden teikoplaniinihoito-ohjelmassa käytetään suurta kyllästysannosta tai~~ jotka saavat teikoplaniinia samanaikaisesti tai peräkkäin sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat mahdollisesti nefrotoksisia (**esim. aminoglykosidit, kolistiini, amfoterisiini B, siklosporiini ja sisplatiini**), tulee seurata säännöllisesti, ja seurannan tulee sisältää kuulotutkimukset **heidän kuulonsa on tutkittava (ks. "Ototoksisuus" jäljempänä)**.

Ototoksisuus

...

Potilaita, jotka saavat teikoplaniinia samanaikaisesti tai peräkkäin sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat mahdollisesti **nefrotoksisia ja/tai neurotoksisia/ototoksisia (esim. aminoglykosidit, kolistiini, amfoterisiini B, siklosporiini, sisplatiini, furosemidi ja etakryynihappo)**, tulee seurata säännöllisesti ja teikoplaniinin hyöty on arvioitava, jos kuulo heikkenee.

...

- Kohta 4.5

...

Teikoplaniinia tulee käyttää varoen yhdessä tai peräkkäin muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään mahdollisesti olevan nefrotoksisia **ja/tai neurotoksisia/ototoksisia**. Näitä ovat **esim. aminoglykosidit, kolistiini, amfoterisiini B, siklosporiini, sisplatiini, furosemidi ja etakryynihappo** (ks. kohta 4.4, **"Nefrotoksisuus" ja "Ototoksisuus"**). Synergisestä toksisuudesta yhdistelmissä teikoplaniinin kanssa ei kuitenkaan ole olemassa näyttöä.

- Kohta 4.8

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa kaikki haittavaikutukset, joita esiintyi yleisemmin kuin lumelääkkeen antamisen yhteydessä ja useammalla kuin yhdellä potilaalla, on lueteltu seuraavan yleisyysluokituksen mukaan:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty yleisyysluokittain vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

~~Haittavaikutuksia tulee seurata, kun teikoplaniiniannoksia 12 mg/painokilo annetaan kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).~~

Esiintymistiheys "tuntematon": Munuaisten vajaatoiminta (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta) **(katso valikoitujen haittavaikutusten kuvaus jäljempänä)***

Tutkimukset

veren kreatiniinin kohonneet arvot (tilapäiset seerumin kreatiniinin kohonneet arvot)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

***Kirjallisuusraporttien perusteella nefrotoksisuuden arvioitu yleisyys potilailla, joilla käytetään pientä kyllästysannosta (keskimäärin 6 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) ja sen jälkeen ylläpitoannosta (keskimäärin 6 mg/kg kerran vuorokaudessa), on noin 2 %. Havainnoivaan myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen turvallisuustutkimukseen osallistui 300 potilasta, joiden ikäkeskiarvo oli 63 vuotta, joita oli hoidettu luu- ja nivelinfektioiden, endokardiitin tai muiden vaikeiden infektioiden vuoksi ja joilla käytettiin suuren kyllästysannoksen hoito-ohjelmaa, 12 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (saatujen kyllästysannosten lukumäärän mediaani oli 5), ja sen jälkeen ylläpitoannosta, joka oli 12 mg/kg kerran vuorokaudessa. Näillä potilailla havaittu vahvistetun nefrotoksisuuden yleisyys oli 11,0 % (95 %:n luottamusväli 7,4 %, 15,5 %) ensimmäisten 10 päivän aikana. Nefrotoksisuuden kumulatiivinen yleisyys hoidon alusta siihen asti, että viimeisen annoksen ottamisesta oli kulunut 60 päivää, oli 20,6 % (95 %:n luottamusväli 16,0 %, 25,8 %). Potilailla, jotka saivat yli 5 suurta kyllästysannosta, 12 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, ja sen jälkeen ylläpitoannosta 12 mg/kg kerran vuorokaudessa, nefrotoksisuuden havaittu kumulatiivinen yleisyys hoidon alusta siihen asti, että viimeisen annoksen ottamisesta oli kulunut 60 päivää, oli 27 % (95 %:n luottamusväli 20,7 %, 35,3 %) (ks. kohta 4.4).**

Pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on **alleiviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Targocid-valmistetta

...

Tutkimukset

Hoidon aikana sinulle tehdään ehkä tutkimuksia veresi, munuaistesi, **maksasi** ja/tai kuulosi tarkistamiseksi. Se on todennäköisempää, jos

hoitosi kestää pitkään

tarvitset hoitoa suurilla kyllästysannoksilla (12 mg/kg kahdesti vuorokaudessa)

sinulla on munuaisongelma

...

4. Mahdolliset haittavaikutukset

...

Keskeytä hoitosi ja kerro lääkäriillesi tai hoitajallesi heti, jos huomaat jotain seuraavista vakavista haittavaikutuksista – tarvitset mahdollisesti pikaista lääkärin hoitoa:

...

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

kuume, voimakkaat vilunväristykset, kurkkukipu tai suun haavaumat – voivat olla oireita valkoisten verisolujen puutoksesta (agranulosytoosi)

□ munuaisongelmat tai munuaisten toiminnan muutokset – näkyvät tutkimuksissa. **Potilailla, jotka saavat suurempia annoksia, saattaa ilmetä enemmän tai vaikeampia munuaisongelmia.**

...

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous joulukuu 2020
Lausunnon liitteiden käännosten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	24.01.2021
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	25.03.2021