

**I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő  
módosítások indoklása**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az előírt, beavatkozással nem járó, engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS) teikoplanin hatóanyagot tartalmazó és a PASS végső jelentésének tárgyát képező gyógyszer(ek)re vonatkozó végső jelentésével kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott végső PASS jelentés teljesíti az arra irányuló kötelezettségüket, hogy prospektív, beavatkozással nem járó, engedélyezés utáni biztonságossági vizsgálatot végezzenek a nephrotoxicitás és más jelentős mellékhatások előfordulásának további értékelésére olyan betegeknél, akiket a teikoplanin magasabb javasolt telítő dóziséval kezeltek (12 mg/kg naponta kétszer), és összevegyék az eredményeket a korábbi komparátor adatokkal a Targocidra (teikoplanin) vonatkozó EMEA/H/A-30/1301 eljárás 30. cikkében előírtak szerint.

A Független Korrupcióellenes Bizottság (Independent Commission Against Corruption, ICAC) megerősítése szerint a korábbi publikációk metaanalízise alapján a módosított, magasabb telítő dózissal kezelt betegcsoportban a nephrotoxicitás 11,0%-os [7,4%; 15,5%] előfordulása figyelhető meg a telítő dózis elemzési periódusában (a 10. napig), ami szignifikánsan magasabb a kisebb telítő dózishoz képest (körülbelül 2%).

Ezért, figyelembe véve a PASS végső jelentésével kapcsolatban rendelkezésre álló adatokat, a PRAC-nak az a véleménye, hogy a kísérőiratok és a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítása indokolt.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

### **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

A teikoplanin hatóanyagot tartalmazó és a PASS végső jelentésének tárgyát képező gyógyszer(ek)re irányuló vizsgálat eredményeire vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a fenti gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint a PASS végső jelentésének tárgyát képező gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell.

## **II. melléklet**

**A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai**

**Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások** (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

- Alkalmazási előírás 4.4 pont

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### **A teikoplanin intraventricularisan nem alkalmazható.**

...

##### A telítő dózis adagolási sémája

Mivel a biztonságosságra vonatkozó adatok korlátozottak, a napi kétszer 12 mg/ttkg adagban alkalmazott teikoplanin kezelés során a betegeket gondosan monitorozni kell a mellékhatások szempontjából. Ezen adagolási séma esetén a javasolt időszakos hematológiai vizsgálat mellett a vér kreatinin szintjét is monitorozni kell.

~~A teikoplanin intraventricularisan nem alkalmazható.~~

##### Thrombocytopenia

A teikoplanin alkalmazása során beszámoltak thrombocytopeniáról (**lásd 4.8 pont**). A kezelés alatt javasolt az időszakos hematológiai vizsgálat, **beleértve a teljes vérkép vizsgálatát is**. ~~beleértve a teljes sejtvércső vizsgálatát is.~~

##### Nefrotoxicitás

A teikoplanin-kezelés során **nefrotoxicitásról és** veseelégtelenségről számoltak be (lásd 4.8 pont). Vesekárosodásban szenvedő betegek esetén ~~és/vagy~~ olyan esetben, amikor a teikoplanint **magas telítő dózisban, vagy olyan esetben**, amikor ismertén vesekárosító hatással rendelkező gyógyszerekkel egyidejűleg (**pl.** aminoglikozidok, kolisztin, amfotericin B, ciklosporin és ciszplatín), vagy azokat megelőzően, illetve alkalmazásuk után adják, akkor a betegeket gondosan monitorozni kell, ~~beleértve~~ és **hallásvizsgálatot is kell végezniését is** (lásd alább: „**Ototoxicitás**”).

##### Ototoxicitás

...

Azokat a betegeket, akik a teikoplanint egyéb, ismert **nefrotoxikus és/vagy** neurotoxikus/ototoxikus hatással rendelkező gyógyszerekkel egyidejűleg (**pl.** aminoglikozidokkal, **kolisztinnel, amfotericin B-vel**, ciklosporinnal, ciszplatinnal, furoszemiddel és etakrinsavval), vagy azokat megelőzően, illetve alkalmazásuk után kapják, gondosan monitorozni kell, és hallásromlás esetén mérlegelni kell a teikoplanin-kezelés előnyeit.

- 4.5 pont

A teikoplanint elővigyázatossággal kell alkalmazni más, ismert **nefrotoxikus és/vagy neurotoxikus/vagy** ototoxikus hatású gyógyszerrel egyidejű, vagy egymást követő alkalmazása esetén. Ilyen gyógyszerek többek között **pl.** az aminoglikozidok, a kolisztin, az amfotericin B, a ciklosporin, a ciszplatín, a furoszemid és az etakrinsav (lásd 4.4 pont **„Nefrotoxicitás” és „Ototoxicitás”**). A teikoplaninnal való kombináció során azonban a szinergikus toxicitásra nincs bizonyíték.

- 4.8 pont

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások felsorolása az alábbi gyakorisági kategóriák szerint történik: Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $\leq 1/10\,000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A betegeket a mellékhatások szempontjából monitorozni kell, amennyiben a teikoplanint 12 mg/ttkg adagban, naponta kétszer alkalmazzák (lásd 4.4 pont).

Nem ismert gyakoriság: veseelégtelenség (beleértve az akut veseelégtelenséget is) **(lásd alább a kiválasztott mellékhatások leírását)\***

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

A vér emelkedett kreatinin szintje (a szérum kreatininszint átmeneti megemelkedése)

#### **A kiválasztott mellékhatások leírása**

**\*Irodalmi jelentések alapján a nefrotoxicitás kialakulásának becsült aránya körülbelül 2% azoknál a betegeknél, akik kisebb telítő dózist kaptak naponta kétszer átlagosan 6 mg/kg adagban, amit átlagosan napi egy alkalommal 6 mg/kg fenntartó adag követett.**

**Egy megfigyeléses, engedélyezés utáni biztonságossági vizsgálatban, amelyben 300 (átlagos életkor 63 év), csont- és ízületi fertőzés, endocarditis vagy más súlyos fertőzés miatt kezelt beteg vett részt, és ahol a betegek nagyobb (naponta kétszer 12 mg/kg-os) telítő dózist kaptak (medián értéken 5 adag telítő dózist), amit naponta egyszer 12 mg/kg-os fenntartó adag követett, az igazolt nefrotoxicitás megfigyelt aránya 11,0% (95%-os CI = 7,4%; 15,5%) volt az első 10 nap során. A nefrotoxicitás kumulatív aránya a kezelés kezdetétől az utolsó adagot követő 60. napig 20,6% volt (95%-os CI = 16,0%; 25,8%). Azoknál a betegeknél, akik több mint 5 alkalommal kaptak nagy, naponta kétszer 12 mg/kg-os telítő dózist, amelyet naponta egyszer 12 mg/kg-os fenntartó adag követett, a nefrotoxicitás megfigyelt kumulatív aránya a kezelés kezdetétől az utolsó adag beadását követő 60. napig 27% volt (95%-os CI = 20,7%; 35,83%) (lásd 4.4 pont).**

**A betegtájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások** (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

#### **2. pont Tudnivalók a Targocid alkalmazása előtt**

...

##### **Vizsgálatok**

A kezelés alatt vérvizsgálatokat végezhetnek Önnél, ellenőrizhetik a veseműködését, **májfunkcióját** és/vagy a hallását. Erre valószínű sor kerül, ha:

- az Ön kezelése hosszabb ideig tart
- Önt nagy telítő dózissal kell kezelni (12 mg/kg naponta kétszer)**
- veseproblémái vannak

---

#### **4. pont Lehetséges mellékhatások**

...

**Haladéktalanul forduljon a kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja – mivel sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:**

...

**Nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

fehérvérsejtek hiánya – tünetek lehetnek: láz, erős hidegrázás, torokfájás vagy a szájfekélyek (agranulocitózis)

veseproblémák vagy a veseműködés változása – a laboreredmények mutatják. **A veseproblémák súlyosbodhatnak vagy gyakoribbá válhatnak, ha Ön nagyobb adagokat kap.**

### **III. melléklet**

#### **Ütemterv az álláspont végrehajtásához**

## Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2020. decemberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2021. január 24.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2021. március 25.