

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie sprawozdania końcowego z nieinterwencyjnego narzuconego badania PASS, dotyczącego produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną teikoplaninę i uwzględnionego (uwzględnionych) w sprawozdaniu końcowym z PASS, wnioski naukowe są następujące:

Sprawozdanie końcowe przedłożone przez podmioty odpowiedzialne stanowi spełnienie ich obowiązku, obejmującego przeprowadzenie prospektywnego, nieinterwencyjnego badania bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu, mającego na celu dalszą ocenę częstości występowania nefrotoksyczności i innych działań niepożądanych będących przedmiotem zainteresowania, u pacjentów leczonych wyższą zalecaną dawką nasycającą teikoplaniny (12 mg/kg dwa razy na dobę [BID]), oraz porównanie z zewnętrznymi, historycznymi danymi porównawczymi, nałożone w trakcie procedury EMEA/H/A-30/1301 zgodnej z art. 30 dla produktu leczniczego Targocid (teikoplanina).

Częstość występowania nefrotoksyczności wynosząca 11% [7,4%; 15,5%], obserwowana w zmodyfikowanej grupie otrzymującej wysoką dawkę nasycającą, potwierdzona przez komitet ICAC (ang. *Independent Central Adjudication Committee* – ICAC) w trakcie okresu analizy dawki nasycającej (do dnia 10), jest znacznie wyższa w porównaniu z niższą dawką nasycającą (około 2%), na podstawie metaanalizy historycznych publikacji.

Zatem biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące sprawozdania końcowego z badania PASS, komitet PRAC stwierdził, że zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych i warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu były uzasadnione.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących wyników badania dla produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną teiklopaninę i uwzględnionego (uwzględnionych) w sprawozdaniu końcowym z badania PASS, grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania powyższego produktu leczniczego (powyższych produktów leczniczych) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów uwzględnionych w sprawozdaniu końcowym z badania PASS.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

- Punkt 4.4

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Teikoplaniny nie należy podawać dokomorowo.

...

Schemat podawania dawki nasycającej

Jeśli teikoplaninę podaje się w dawkach 12 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę, należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy niepożądane, ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

~~W ramach tego schematu, oprócz zalecanego okresowego badania hematologicznego, należy kontrolować wartości stężenia kreatyniny we krwi.~~

~~Teikoplaniny nie należy podawać dokomorowo.~~

Małopłytkowość

Podczas stosowania teikoplaniny notowano występowanie małopłytkowości (**patrz punkt 4.8**). W czasie leczenia zaleca się okresowe badania hematologiczne, w tym pełną morfologię krwi **w tym pełną morfologię**.

Nefrotoksyczność

U pacjentów leczonych teikoplaniną notowano **nefrotoksyczność i** niewydolność nerek (patrz punkt 4.8). Pacjentów z niewydolnością nerek i (~~lub~~) otrzymujących **teikoplaninę w schemacie podawania wysokiej dawki nasycającej, oraz tych którzy otrzymują** teikoplaninę w skojarzeniu lub kolejno z innymi produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym (**np.** aminoglikozydy, kolistyna, amfoterycyna B, cyklosporyna i cisplatyna) należy dokładnie kontrolować, ~~w tym~~ oraz wykonywać badanie słuchu (**patrz „Ototoxyczność” poniżej**).

Ototoxyczność

...

Pacjentów otrzymujących teikoplaninę w skojarzeniu lub kolejno z innymi produktami leczniczymi o znanym działaniu **nefrotoksycznym i (lub) neurotoksycznym i ototoksycznym (np.** aminoglikozydy, **kolistyna, amfoterycyna B,** cyklosporyna, cisplatyna, furosemid i kwas etakrynowy) należy dokładnie kontrolować i jeśli nastąpi pogorszenie słuchu, ocenić korzyści z zastosowania teikoplaniny.

...

- Punkt 4.5

...

Teikoplaninę należy stosować ostrożnie w skojarzeniu lub kolejno z innymi produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym **i (lub) neurotoksycznym** lub ototoksycznym. Są to **np.** aminoglikozydy, kolistyna, amfoterycyna B, cyklosporyna, cisplatyna, furosemid i kwas etakrynowy (patrz punkt 4.4 „**Nefrotoksyczność**” i „**Ototoxyczność**”). Jednak nie ma dowodów synergicznej toksyczności podczas stosowania w skojarzeniu z teikoplaniną.

- Punkt 4.8

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły z częstością większą niż w grupie placebo i częściej niż u jednego pacjenta, przedstawiono stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione

zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Działania niepożądane należy monitorować, jeśli teikoplaninę podaje się w dawce 12 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

częstość „nieznana”: Niewydolność nerek (w tym ostra niewydolność nerek) (**patrz poniżej Opis wybranych działań niepożądanych**)*

Badania diagnostyczne

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy)

Opis wybranych działań niepożądanych

***Na podstawie doniesień z literatury szacowany wskaźnik nefrotoksyczności u pacjentów otrzymujących niską dawkę nasycającą wynoszącą średnio 6 mg/kg dwa razy na dobę, a następnie dawkę podtrzymującą wynoszącą średnio 6 mg/kg raz na dobę, wynosi około 2%. W obserwacyjnym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa prowadzonym po dopuszczeniu do obrotu, do którego włączono 300 pacjentów ze średnią wieku wynoszącą 63 lata (leczonych z powodu zakażenia kości i stawów, zapalenia wsierdza lub innych ciężkich zakażeń), którzy otrzymywali wysoką dawkę nasycającą 12 mg/kg dwa razy na dobę (otrzymywali średnio 5 dawek nasycających), a następnie dawkę podtrzymującą 12 mg/kg raz na dobę, obserwowany wskaźnik potwierdzonej nefrotoksyczności wynosił 11,0% (95% CI=[7,4%; 15,5%]) przez pierwsze 10 dni. Skumulowany wskaźnik nefrotoksyczności od początku leczenia aż do 60 dni po podaniu ostatniej dawki wyniósł 20,6% (95% CI=[16,0%; 25,8%]). U pacjentów otrzymujących więcej niż 5 wysokich dawek nasycających 12 mg/kg dwa razy na dobę, a następnie dawkę podtrzymującą 12 mg/kg raz na dobę, obserwowano skumulowany współczynnik nefrotoksyczności od początku leczenia aż do 60 dni po ostatnim podaniu wynoszący 27% (95% CI=[20,7%; 35,3%]) (patrz punkt 4.4).**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Targocid

...

Badania diagnostyczne

Podczas leczenia pacjent może mieć wykonywane badania krwi, czynności nerek, **czynności wątroby** i (lub) słuchu. Jest to bardziej prawdopodobne, jeśli:

- leczenie będzie trwało przez długi czas
- **pacjent będzie leczony wysokimi dawkami nasycającymi (12 mg/kg dwa razy na dobę)**
- pacjenta ma zaburzenia czynności nerek

...

4. Możliwe działania niepożądane

...

Jeśli pacjent zauważy którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych, należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę, gdyż pacjent może potrzebować pilnej pomocy medycznej.

...

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- brak białych krwinek – do objawów mogą należeć: gorączka, silne dreszcze, ból gardła lub owrzodzenia jamy ustnej (agranulocytoza)
- zaburzenia czynności nerek lub zmiany w czynności nerek – widoczne w badaniach. **W przypadku podawania pacjentowi większych dawek może dojść do zwiększenia częstości lub nasilenia ciężkości zaburzeń czynności nerek.**

...

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDH w grudniu 2020 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	24 stycznia 2021 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	25 marca 2021 r.