

## **Príloha I**

### **Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

## **Vedecké závery**

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o záverečnej správe z neintervenčnej štúdie bezpečnosti lieku po registrácii (PASS) pre liek (lieky) obsahujúci (obsahujúce) liečivo teikoplanín, ktorý je (ktoré sú) predmetom záverečnej správy PASS, sú vedecké závery nasledovné:

Predložením záverečnej správy zo štúdie spĺňa držiteľ rozhodnutia o registrácii svoju povinnosť vykonať prospektívnu neintervenčnú postregistračnú štúdiu bezpečnosti s cieľom ďalšieho vyhodnotenia incidencie nefrotoxicity a ďalších nežiaducich udalostí, ktoré sú predmetom záujmu, u pacientov liečených vyššou odporúčanou počiatočnou dávkou teikoplanínu (12 mg/kg dvakrát denne [BID]), a porovnanie s externými historickými porovnávacími údajmi podľa postupu uvedeného v procedúre podľa článku 30 EMEA/H/A-30/1301 pre Targocid (teikoplanín).

Na základe metaanalýzy historických publikácií sa zistilo, že incidencia nefrotoxicity 11,0 % [7,4 %; 15,5 %] pozorovaná v populácii s modifikovanou vysokou počiatočnou dávkou, potvrdená ICAC počas analyzovaného obdobia s počiatočnou dávkou (do 10. dňa), je významne vyššia v porovnaní s nižšou počiatočnou dávkou (cca 2 %).

Na základe dostupných údajov týkajúcich sa záverečnej správy zo štúdie PASS preto výbor PRAC usúdil, že je potrebné urobiť zmeny v informáciách o lieku a v podmienkach rozhodnutia o registrácii.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

## **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre výsledky štúdie týkajúce sa lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) liečivo teikoplanín, ktorý je (ktoré sú) predmetom záverečnej správy PASS, je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) uvedeného (uvedených) vyššie je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka táto záverečná správa PASS, má (majú) byť zmenené.

## **Príloha II**

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek  
(lieky)**

Do príslušných častí Súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

- Časť 4.4

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

**Teikoplanín sa nemá podávať intraventrikulárne.**

...

Režim počiatočného dávkovania

Keďže dostupné údaje o bezpečnosti sú obmedzené, treba u pacientov dôkladne monitorovať nežiaduce účinky pri podávaní teikoplanínu v dávkach 12 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát za deň.

V rámci tejto liečby treba okrem odporúčaných pravidelných hematologických vyšetrení sledovať aj hodnoty kreatinínu v krvi.

Teikoplanín sa nemá podávať intraventrikulárne.

Trombocytopenia

Pri liečbe teikoplanínom bola zaznamenaná trombocytopenia (**pozri časť 4.8**). Počas liečby sa odporúča realizovať pravidelné hematologické vyšetrenia, vrátane krvného obrazu **vrátane kompletného krvného obrazu.**

Nefrotoxicita

U pacientov liečených teikoplanínom ~~boľa~~ hlásená **nefrotoxicita a** zlyhanie obličiek (pozri časť 4.8). Je potrebné pozorne sledovať stav pacientov s renálnou insuficienciou ~~a/alebo~~, ktorí užívajú **liečených režimom s vysokou počiatočnou dávkou teikoplanínu a tých, ktorým sa podáva** teikoplanín súbežne alebo sekvenčne s liekmi, u ktorých je známy nefrotoxický potenciál (**napr.** aminoglykozidy, kolistín, amfotericín B, cyklosporín a cisplatina) a **majú podstúpiť** treba urobiť aj vyšetrenia sluchu (**pozri nižšie "Ototoxicita"**).

Ototoxicita

...

Pacienti dostávajúci teikoplanín súbežne alebo sekvenčne s liekmi, so známym **nefrotoxickým a/alebo neurotoxickým/** a ototoxickým potenciálom (**napr.** aminoglykozidy, **kolistín, amfotericín B,** cyklosporín, cisplatina, furosemid a kyselina etakrynová), musia byť dôsledne sledovaní, pričom treba posúdiť prínos teikoplanínu, ak dochádza k zhoršeniu sluchu.

...

- Časť 4.5

...

Teikoplanín je potrebné podávať opatrne pri súbežnom alebo sekvenčnom používaní iných potenciálne nefrotoxických **a/alebo neurotoxických/** ototoxických liekov ako sú **napr.** aminoglykozidy, kolistín, amfotericín B, cyklosporín, cisplatina, furosemid a kyselina etakrynová (pozri časť 4.4 **"Nefrotoxicita" a "Ototoxicita"**). Synergická toxicita spôsobená kombináciou s teikoplanínom sa však nedokázala.

- Časť 4.8

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

V tabuľke nižšie sú uvedené všetky nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli s incidenciou vyššou ako pri placebe a viac ako u jedného pacienta, podľa nasledujúcej konvencie:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (nedá sa stanoviť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce účinky treba sledovať pri podávaní teikoplanínu v dávkach 12 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát za deň (pozri časť 4.4).

frekvencia "Neznáme": zlyhanie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) (**pozri nižšie popis vybraných nežiaducich reakcií**)\*

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Zvýšenie kreatinínu v krvi (prechodné zvýšenie sérového kreatinínu)

### **Popis vybraných nežiaducich reakcií**

**\*Na základe údajov z literatúry je odhadovaná miera nefrotoxicity u pacientov, ktorým sa podáva režim s nízkou počiatočnou dávkou v priemere 6 mg/kg dvakrát denne, s následnou udržiavacou dávkou v priemere 6 mg/kg jedenkrát denne, približne 2 %.**  
**V observačnej postregistračnej štúdiu bezpečnosti, do ktorej bolo zaradených 300 pacientov s priemerným vekom 63 rokov (liečených na infekcie kostí a kĺbov, endokarditídu alebo iné závažné infekcie), ktorým sa podával režim s vysokou počiatočnou dávkou 12 mg/kg dvakrát denne (medián 5 počiatočných dávok) s následnou udržiavacou dávkou 12 mg/kg jedenkrát denne, bola pozorovaná miera preukázanej nefrotoxicity počas prvých 10 dní 11 % (95 % CI = [7,4 %; 15,5 %]). Kumulatívna miera nefrotoxicity od začiatku liečby do 60 dní po poslednej dávke bola 20,6 % (95 % CI = [16,0 %; 25,8 %]). U pacientov, ktorým sa podalo viac než 5 vysokých počiatočných dávok 12 mg/kg dvakrát denne, nasledovaných udržiavacou dávkou 12 mg/kg jedenkrát denne, bola pozorovaná od začiatku liečby do 60 dní po poslednom podaní kumulatívna miera nefrotoxicity 27 % (95 % CI = [20,7 %; 35,3 %]) (pozri časť 4.4).**

Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Targocid 400**

...

### **Vyšetrenia**

Počas liečby môžu byť potrebné kontrolné vyšetrenia krvi, obličiek, **pečene** a/alebo sluchu, a to najmä:

- ak vaša liečba bude trvať dlho
- **ak potrebujete byť liečený vysokými počiatočnými dávkami (12 mg/kg dvakrát denne)**
- ak máte ťažkosti s obličkami

...

## **4. Možné vedľajšie účinky**

...

**Obráťte sa okamžite na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto závažných vedľajších účinkov – možno potrebujete bezodkladnú liečbu:**

...

**Neznáme** (častotť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- nedostatok bielych krviniek – prejavy môžu zahŕňať: horúčku, silnú zimnicu, bolesť hrdla alebo vredy v ústach (agranulocytóza)
- ťažkosti s obličkami alebo zmeny vo fungovaní obličiek (ukáže sa pri vyšetreniach). **Častotť alebo závažnosť ťažkostí s obličkami sa môže zvýšiť, ak dostávate vyššie dávky.**

...

### **Príloha III**

**Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**

## Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh December 2020
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	24. január 2021
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	25. marec 2021