

**Prilog I.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o zatraženom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. *Post-authorisation safety study*, PASS) za lijekove koji sadrže djelatnu tvar teikoplanin i koji su obuhvaćeni završnim izvješćem o PASS-u, znanstveni zaključci su sljedeći:

Završno izvješće koje je podnio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u skladu je s njegovom obvezom provedbe prospektivnog neintervencijskog ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet za daljnju procjenu incidencije nefrotoksičnosti i drugih štetnih događaja od interesa u bolesnika liječenih višom preporučenom udarnom dozom teikoplanina (12 mg/kg dva puta na dan (BID)) i usporedbe s vanjskim povijesnim podacima za uspoređivanje kako je određeno tijekom postupka prema članku 30. EMEA/H/A-30/1301 za Targocid (teikoplanin).

Incidencija nefrotoksičnosti od 11,0% (7,4%; 15,5%) uočene u modificiranoj populaciji koja je primala visoku udarnu dozu koju je potvrdio ICAC tijekom razdoblja analize udarne doze (do 10. dana), značajno je veća u usporedbi s nižom udarnom dozom (oko 2%) na temelju metaanalize povijesnih publikacija.

Stoga je PRAC, s obzirom na dostupne podatke u pogledu završnog izvješća o PASS-u, zaključio da su izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za rezultate ispitivanja za lijek(ove) koji sadrži(e) djelatnu tvar teikoplanin i koji su obuhvaćeni završnim izvješćem o PASS-u, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika prethodno navedenih lijekova nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove obuhvaćene ovim završnim izvješćem o PASS-u.

**Prilog II.**

**Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)**

**Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)**

- Dio 4.4

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### **Teikoplanin se ne smije primjenjivati intraventrikularno.**

...

##### Udarni režim doziranja

Budući da su podaci o sigurnosti primjene ograničeni, kod primjene teikoplanina u dozama od 12 mg/kg tjelesne težine dvaput na dan bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih nuspojava. Kod primjene ovog režima, uz preporučene periodičke hematološke pretrage, treba nadzirati i koncentracije kreatinina u krvi.

~~Teikoplanin se ne smije primjenjivati intraventrikularno.~~

##### Trombocitopenija

Kod primjene teikoplanina prijavljena je trombocitopenija (**vidjeti dio 4.8**). Preporučuju se periodične hematološke pretrage tijekom liječenja, **uključujući kompletnu krvnu sliku**.

##### Nefrotoksičnost

U bolesnika liječenih teikoplaninom prijavljeni su je **nefrotoksičnost i** zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.8). Bolesnike s bubrežnom insuficijencijom, ~~i/ili~~ bolesnike **koji primaju visoki udarni režim doziranja teikoplanina i bolesnike** koji uz teikoplanin istodobno ili naknadno primaju i druge lijekove s poznatim nefrotoksičnim potencijalom (**npr.** aminoglikozide, kolistin, amfotericin B, ciklosporin i cisplatin) treba pomno nadzirati, ~~a taj bi nadzor trebao obuhvatiti i testove~~ **i testirati njihovu** slušnu funkciju (**vidjeti "Ototoksičnost" u nastavku**).

##### Ototoksičnost

...

Bolesnike koji uz teikoplanin istodobno ili naknadno primaju i druge lijekove s poznatim **nefrotoksičnim i/ili neurotoksičnog/ototoksičnim** potencijalom (**npr.** aminoglikozidi, **kolistin, amfotericin B**, ciklosporin, cisplatin, furosemid i etakrinska kiselina) treba pomno nadzirati te ocijeniti korist liječenja teikoplaninom ako dođe do narušavanja slušne funkcije.

...

- Dio 4.5

...

Potreban je oprez kada se uz teikoplanin istodobno ili naknadno primjenjuju drugi lijekovi poznatog nefrotoksičnog **i/ili neurotoksičnog/ototoksičnog** potencijala. Među njih se ubrajaju **npr.** aminoglikozidi, kolistin, amfotericin B, ciklosporin, cisplatin, furosemid i etakrinska kiselina (vidjeti dio 4.4 **„Nefrotoksičnost“ i „Ototoksičnost“**). Međutim, nema dokaza koji bi ukazivali na sinergijsku toksičnost u kombinaciji s teikoplaninom.

...

- Dio 4.8

##### Tablični prikaz nuspojava

U tablici u nastavku navedene su sve nuspojave koje su se javile uz incidenciju veću nego kod primjene placeba te u više od jednoga bolesnika. Učestalost nuspojava je definirana na sljedeći način:

vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Kada se primjenjuju doze teikoplanina od 12 mg/kg tjelesne težine dvaput na dan, bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave nuspojava (vidjeti dio 4.4).

učestalost 'nepoznato': zatajenje bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega) (**vidjeti opis odabranih nuspojava u nastavku**)\*

Pretrage

povišene vrijednosti kreatinina u krvi (prolazno povećanje vrijednosti kreatinina u serumu)

### **Opis odabranih nuspojava**

**\* Na temelju izvještaja iz literature, procijenjena stopa nefrotoksičnosti u bolesnika koji su primali niski udarni režim doziranja od prosječno 6 mg/kg dva puta na dan, nakon čega je slijedila doza održavanja od prosječno 6 mg/kg jedanput na dan, iznosi oko 2%.**

**U opservacijskom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet koje je obuhvatilo 300 bolesnika sa srednjom vrijednosti dobi od 63 godine (koji su liječeni radi infekcije kostiju i zglobova, endokarditisa ili drugih teških infekcija) koji su bili na režimu s visokim udarnim dozama od 12 mg/kg dva puta na dan (s primljenih 5 udarnih doza kao medijanom), nakon čega je slijedila doza održavanja od 12 mg/kg jedanput na dan, opažena stopa potvrđene nefrotoksičnosti iznosila je 11,0% (95% CI = (7,4%; 15,5%)) tijekom prvih 10 dana. Kumulativna stopa nefrotoksičnosti od početka liječenja do 60. dana nakon posljednje doze iznosila je 20,6% (95% CI = (16,0%; 25,8%)). U bolesnika koji su primali više od 5 visokih udarnih doza od 12 mg/kg dva puta na dan, nakon čega je slijedila doza održavanja od 12 mg/kg jedanput na dan, opažena kumulativna stopa nefrotoksičnosti od početka liječenja do 60. dana nakon posljednje primjene iznosila je 27% (95% CI = (20,7%; 35,3%)) (vidjeti dio 4.4).**

**Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)**

## **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Targocid**

...

### **Pretrage**

Možda ćete tijekom liječenja obavljati pretrage krvi, pretrage kojima se kontrolira rad bubrega i/ili sluh. Vjerojatnost za to je veća:

- ako Vaše liječenje bude dugotrajno
- **ako se trebate liječiti visokim udarnim dozama (12 mg/kg dva puta na dan)**
- ako imate problema s bubrezima

...

## **4. Moguće nuspojave**

...

**Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda će Vam biti potrebno hitno liječenje:**

...

**Nepoznate** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- nedostatak bijelih krvnih stanica – znakovi mogu uključivati: vrućicu, tešku zimicu, grlobolju ili vriedove u ustima (agranulocitoza)
- problemi s bubrezima ili promjene u radu bubrega - vidi se iz nalaza pretraga. **Učestalost ili težina problema s bubrezima može se povećati ako primete više doze.**

**Prilog III.**

**Raspored provedbe ovog stajališta**

## Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u prosincu 2020.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	24. siječnja 2021.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	25. ožujka 2021.