

## **Bilag I**

### **Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

## **Videnskabelige konklusioner**

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om den endelige rapport for det pålagte PASS-studie (ikke-interventionssikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring) for det/de lægemiddel/lægemidler, der indeholder det aktive stof teicoplanin, og som er omfattet af den endelige PASS-studierapport, er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Den endelige studierapport, som er indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, opfylder forpligtelsen til at udføre et prospektivt ikke-interventionssikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring, der har til formål yderligere at undersøge hyppigheden af nefrotoksicitet og andre bivirkninger af interesse hos patienter, der behandles med den høje støddosis teicoplanin (12 mg/kg 2 gange dagligt), samt at sammenligne med eksterne historiske komparatordata som indført i Artikel 30 proceduren EMEA/H/A-30/1301 for Targocid (teicoplanin).

Hyppigheden af nefrotoksicitet på 11,0 % [7,4 %; 15,5 %], der blev observeret i populationen med modificeret høj startdosis og som blev bekræftet af ICAC i startdosens analyseperiode (op til dag 10) er signifikant højere i sammenligning med den lave startdosis (ca. 2 %), baseret på en metanalyse af historiske publikationer.

I lyset af de foreliggende data fra den endelige PASS-studierapport er PRAC derfor af den opfattelse, at produktinformationen og betingelserne for markedsføringstilladelsen skal ændres.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## **Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for lægemidler, der indeholder det aktive stof teicoplanin, og som er omfattet af den endelige PASS-studierapport, er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de ovenfor nævnte lægemidler forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne endelige PASS-studierapport bør ændres.

## **Bilag II**

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler**

**Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet** (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med **gennemstregning**)

#### **Pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### **Teicoplanin må ikke administreres intraventrikulært.**

...

##### Startdosisregime

Da sikkerhedsdata er begrænsede, skal patienterne monitoreres nøje for bivirkninger, når der gives teicoplanin-doser på 12 mg/kg legemsvægt to gange daglig. Under dette regime skal blodkreatinin monitoreres ud over den anbefalede periodiske hæmatologiske kontrol.

Teicoplanin må ikke administreres intraventrikulært.

##### Trombocytopeni

Trombocytopeni er blevet rapporteret med teicoplanin (**se pkt. 4.8**). Periodisk hæmatologiske kontrol, **herunder komplet blodtælling**, anbefales under behandlingen, ~~herunder komplet blodtælling.~~

##### Nefrotoksicitet

**Nefrotoksicitet og n**Nyresvigt er rapporteret hos patienter behandlet med teicoplanin (se pkt. 4.8). Patienter med nedsat nyrefunktion ~~og/eller patienter~~, der får **dosisregime med en høj støddosis teicoplanin og patienter, der får** teicoplanin samtidig med eller sekventielt med andre lægemidler med kendt nefrotoksisk potentiale (**f.eks.** aminoglykosider, colistin, amphotericin B, ciclosporin, og cisplatin), skal monitoreres nøje, og **der skal udføres** auditive test ~~skal inkluderes~~ (**se "Ototoksicitet" nedenfor**).

##### Ototoksicitet

...

Patienter, der får teicoplanin samtidig med eller sekventielt med andre lægemidler med kendt **nefrotoksisk og/eller** neurotoksisk/ototoksisk potentiale (**f.eks.** aminoglykosider, **colistin, amphotericin B**, ciclosporin, cisplatin, furosemid og ethacrynsyre) skal monitoreres nøje, og fordelen ved teicoplanin skal evalueres, hvis hørelsen forringes.

...

#### **Pkt. 4.5**

...

Teicoplanin skal anvendes med forsigtighed samtidig med eller sekventielt med andre lægemidler med kendt nefrotoksisk **og/eller neurotoksisk** eller ototoksisk potentiale. Disse omfatter **f.eks.** aminoglykosider, colistin, amphotericin B, ciclosporin, cisplatin, furosemid og ethacrynsyre (se pkt. 4.4 "**Nefrotoksicitet" og "Ototoksicitet"**). Der er dog ingen tegn på synergistisk toksicitet ved kombination med teicoplanin.

#### **Pkt. 4.8**

##### Tabel over bivirkninger

I tabellen nedenfor er alle bivirkninger, som forekommer hyppigere end ved placebo og hos mere end én patient, opført efter følgende konvention:

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjældent ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkninger opstillet efter faldende alvorlighed.

~~Bivirkninger skal monitoreres, når der gives teicoplanin-doser på 12 mg/kg legemsvægt to gange daglig (se pkt. 4.4).~~

Hyppighed ”Ikke kendt”: Nyresvigt (inklusive akut nyresvigt) (se nedenstående beskrivelse af udvalgte bivirkninger)\*

Undersøgelser  
forhøjet blodkreatinin (forbigående stigning i serumkreatinin)

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

**\*Baseret på rapporter fra litteraturen er den estimerede hyppighed af nefrotoksicitet ca. 2 % hos patienter, der får et dosisregime med en lav støddosis på gennemsnitlig 6 mg/kg 2 gange dagligt efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på gennemsnitlig 6 mg/kg en gang dagligt. I et observationssikkerhedsstudie efter markedsføring, som inkluderede 300 patienter med en gennemsnitsalder på 63 år (i behandling for infektion i knogle og led, endocarditis eller andre svære infektioner), som fik et dosisregime med en høj støddosis på 12 mg/kg 2 gange dagligt (medianen for antallet af støddoser var 5) efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 12 mg/kg en gang dagligt, var den observerede hyppighed af bekræftet nefrotoksicitet 11,0 % (95 % KI = [7,4 %; 15,5 %]) i de første 10 dage. Den samlede hyppighed af nefrotoksicitet fra behandlingsstart og op til 60 dage efter den sidste dosis var 20,6 % (95 % KI = [16,0 %; 25,8 %]). Hos patienter, der fik flere end 5 høje støddoser på 12 mg/kg 2 gange dagligt efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 12 mg/kg en gang dagligt, var den observerede samlede hyppighed af nefrotoksicitet fra behandlingsstart og op til 60 dage efter den sidste administration 27 % (95 % KI = [20,7 %; 35,3 %]) (se pkt. 4.4).**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i indlægssedlen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

## 2. Det skal du vide, før du får Targocid

...

### **Prøver**

Under behandlingen kan du få taget prøver for at kontrollere dit blod, dine nyrer, **din lever** og/eller din hørelse. Dette er mere sandsynligt, hvis:

- du skal behandles i længere tid
- **du skal behandles med en høj startdosis (12 mg/kg 2 gange dagligt)**
- du har nyreproblemer

...

## 4. Bivirkninger

...

Kontakt lægen eller sygeplejersken med det samme, hvis du bemærker nogen af følgende alvorlige bivirkninger –du kan have brug for akut lægehjælp:

...

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- mangel på hvide blodlegemer –symptomerne kan være: feber, kraftige kulderystelser, ondt i halsen eller sår i munden (agranulocytose)
- nyreproblemer eller ændringer i nyrenes funktion –påvist ved prøver. **Hyppigheden eller sværhedsgraden af nyreproblemer kan være forhøjet, hvis du får høje doser.**

...

### **Bilag III**

#### **Tidsplan for implementering af denne indstilling**

## Tidsplan for implementering af denne indstilling

|   |                         |
|---|-------------------------|
| Vedtagelse af CMDh's indstilling:   | CMDh-møde december 2020 |
| Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:                          | 24/01/2021              |
| Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning): | 25/03/2021              |