

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum Abschlussbericht für die angeordnete nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung (*Post-Authorisation Safety Study* [PASS]) für Arzneimittel mit dem Wirkstoff Teicoplanin, die Gegenstand des PASS-Abschlussberichts sind, wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Der vom Zulassungsinhaber vorgelegte Abschlussbericht entspricht der Verpflichtung, eine prospektive nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung (PASS) durchzuführen, um die Inzidenz von Nephrotoxizität und anderen unerwünschten Ereignissen von Interesse bei Patienten, die mit der höheren empfohlenen Teicoplanin-Initialdosis (12 mg/kg zweimal täglich [BID]) behandelt wurden, weiterführend zu evaluieren und mit externen historischen Komparatordaten zu vergleichen, wie während des Verfahrens nach Artikel 30 EMEA/H/A-30/1301 für Targocid (Teicoplanin) angeordnet.

Die Inzidenz einer Nephrotoxizität von 11,0 % [7,4 %; 15,5 %], die in der Population mit der abgeänderten, hohen Initialdosis beobachtet und vom *Independent Clinical Adjudication Committee* (ICAC) während des Analysezeitraums für die Initialdosis (bis zum 10. Tag) bestätigt wurde, ist signifikant höher im Vergleich zur niedrigeren Initialdosis (etwa 2 %) basierend auf einer Metaanalyse historischer Publikationen.

In Anbetracht der verfügbaren Daten zum PASS-Abschlussbericht hält der PRAC daher Änderungen der Produktinformationen und der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen für gerechtfertigt.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen zu den Studienergebnissen für (das) Arzneimittel mit dem Wirkstoff Teicoplanin, das/die vom PASS-Abschlussbericht betroffen ist/sind, der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des/der oben genannten Arzneimittel(s), vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen des/der Arzneimittel(s), das/die vom PASS-Abschlussbericht betroffen ist/sind, geändert werden soll(en).

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

**In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

- Abschnitt 4.4

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **Teicoplanin sollte nicht intraventrikulär angewendet werden.**

...

##### Therapieeinleitung

~~Da nur begrenzte Daten zur Sicherheit vorliegen, sollten Patienten sorgfältig hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen beobachtet werden, wenn höhere Dosen von 12 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich angewendet werden. Unter diesem Therapieschema sollte neben den empfohlenen periodischen hämatologischen Untersuchungen auch der Kreatinin-Wert im Serum überwacht werden.~~

~~Teicoplanin sollte nicht intraventrikulär angewendet werden.~~

##### Thrombozytopenie

Unter der Anwendung von Teicoplanin wurde über Thrombozytopenie berichtet (**siehe Abschnitt 4.8**). Während der Behandlung sollten in regelmäßigen Abständen hämatologische Untersuchungen **einschließlich eines großen Blutbilds** erfolgen, ~~einschließlich eines großen Blutbilds.~~

##### Nephrotoxizität

Bei Patienten, die Teicoplanin erhielten, wurde über **Nephrotoxizität und** Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ~~und/oder~~ **Patienten, die das Teicoplanin-Therapieschema mit hoher Initial-/Startdosis erhalten, und Patienten,** die Teicoplanin in Verbindung mit oder anschließend an eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln mit nephrotoxischem Potenzial (**z. B.** Aminoglykoside, Colistin, Amphotericin B, Ciclosporin und Cisplatin) erhalten, sollten sorgfältig überwacht werden und **Hörtests durchführen lassen** ~~Hörtests sollten durchgeführt werden~~ (**siehe Abschnitt „Ototoxizität“ unten**).

##### Ototoxizität

...

Patienten, die Teicoplanin in Verbindung mit oder anschließend an eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln mit **nephrotoxischem und/oder** neuro-/ototoxischem Potenzial (**z. B.** Aminoglykoside, **Colistin, Amphotericin B,** Ciclosporin, Cisplatin, Furosemid und Etacrynsäure) erhalten, sollten sorgfältig überwacht und der Nutzen von Teicoplanin bewertet werden, wenn das Hörvermögen abnimmt.

...

- Abschnitt 4.5

...

Nur mit Vorsicht sollte Teicoplanin in Verbindung mit oder anschließend an eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln mit nephrotoxischem **und/oder neuro-**ototoxischem Potenzial gegeben werden. Zu diesen Arzneimitteln zählen **z. B.** Aminoglykoside, Colistin, Amphotericin B, Ciclosporin, Cisplatin, Furosemid und Etacrynsäure (siehe Abschnitt 4.4 **„Nephrotoxizität“ und „Ototoxizität“**). Ein synergistischer toxischer Effekt der Kombination mit Teicoplanin konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

- Abschnitt 4.8

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle werden alle Nebenwirkungen gelistet, die häufiger als bei Placebo und bei mehr als einem Patienten aufgetreten sind; folgende Konvention wird verwendet:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet. ~~Bei Dosierungen von zweimal täglich 12 mg/kg Körpergewicht sollten die Patienten hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).~~

Häufigkeit „Nicht bekannt“: Niereninsuffizienz (einschl. akuten Nierenversagens) (**siehe unten Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“**)\*

Untersuchungen

~~Anstieg des Serumkreatinins (vorübergehender Anstieg des Serumkreatinins)~~

**Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

**\*Basierend auf Literaturberichten, liegt die geschätzte Nephrotoxizitätsrate bei Patienten, die das Therapieschema mit niedriger Initialdosis von durchschnittlich 6 mg/kg zweimal täglich erhalten, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von durchschnittlich 6 mg/kg einmal täglich, bei etwa 2 %.**

**In einer nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfung auf der Grundlage von Beobachtungen (Post-Authorisation Safety Study), die 300 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren (Behandlung von Knochen- und Gelenkinfektionen, Endokarditis oder anderen schweren Infektionen) einschloss, die das Therapieschema mit hoher Initialdosis von 12 mg/kg zweimal täglich (5 Initialdosen im Median) erhielten, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 12 mg/kg einmal täglich, betrug die beobachtete Rate einer bestätigten Nephrotoxizität 11,0 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] = [7,4 %; 15,5 %]) über die ersten 10 Tage. Die kumulative Rate einer Nephrotoxizität von Behandlungsbeginn bis 60 Tage nach der letzten Dosis betrug 20,6 % (95 %-KI = [16,0 %; 25,8 %]). Bei Patienten, die mehr als 5 hohe Initialdosen von 12 mg/kg zweimal täglich erhielten, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 12 mg/kg einmal täglich, betrug die beobachtete kumulative Rate einer Nephrotoxizität von Behandlungsbeginn bis 60 Tage nach der letzten Verabreichung 27 % (95 %-KI = [20,7 %; 35,3 %]) (siehe Abschnitt 4.4).**

**In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von X beachten?

...

### **Kontrollen**

Während der Behandlung kann Ihr Arzt Blut-, Nieren-, **Leber-** und/oder Hörtests für erforderlich halten, insbesondere wenn:

- Ihre Behandlung länger dauert,
- **bei Ihnen eine Behandlung mit hohen Anfangsdosen (12 mg/kg zweimal täglich) erforderlich ist,**
- Sie Nierenprobleme haben,

...

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

...

**Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken – möglicherweise benötigen Sie dringende ärztliche Behandlung:**

...

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Stark verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen (Agranulozytose) – mögliche Anzeichen hierfür können sein: Fieber, starker Schüttelfrost, Halsschmerzen oder Geschwüre im Mundraum.
- Nierenprobleme oder veränderte Nierenwerte in Kontrolluntersuchungen. **Die Häufigkeit oder der Schweregrad von Nierenproblemen kann höher sein, wenn Sie höhere Dosen erhalten.**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Dezember 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	24. Januar 2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	25. März 2021