

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) voor het niet-interventionele opgelegde definitieve PASS-eindrapport voor het/de geneesmiddel(en) met de werkzame stof teicoplanine en waarop het definitieve PASS-rapport betrekking heeft, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Het uiteindelijke onderzoeksrapport dat door de vergunninghouder is ingediend, voldoet aan hun verplichting om een prospectieve niet-interventionele veiligheidsstudie na autorisatie uit te voeren om de incidentie van nefrotoxiciteit en andere belangrijke bijwerkingen verder te beoordelen bij patiënten die behandeld werden met de hogere aanbevolen oplaaddosis teicoplanine (12 mg/kg tweemaal daags [BID]) en te vergelijken met gegevens van de externe historische vergelijkingsgroep zoals opgelegd tijdens de procedure van artikel 30 EMEA/H/A-30/1301 voor Targocid (teicoplanine).

De incidentie van nefrotoxiciteit van 11,0% [7,4%; 15,5%] waargenomen bij de aangepaste hoge-oplaaddosis-populatie en bevestigd door de ICAC tijdens de oplaaddosisanalyseperiode (tot dag 10) is significant hoger in vergelijking met de lagere oplaaddosis (ongeveer 2%) op basis van een meta-analyse van historische publicaties.

Gezien de beschikbare gegevens over het PASS-eindrapport van het onderzoek, was het PRAC dan ook van mening dat wijzigingen in de productinformatie en de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen, gerechtvaardigd waren.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor de resultaten van de studie van het/de geneesmiddel(en) met de werkzame stof teicoplanine en waarop het definitieve PASS-rapport betrekking heeft, is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het/de bovengenoemde geneesmiddel(en) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van de producten waarop dit PASS-eindrapport betrekking heeft, dient (dienen) te worden gewijzigd.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doergehaald~~)

- Rubriek 4.4

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Teicoplanine mag niet intraventriculair worden toegediend.

...

Oplaaddosischema

Aangezien de gegevens over de veiligheid beperkt zijn, moeten de patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen wanneer doses van 12 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal daags worden toegediend. Onder dit schema moeten de creatinewaarden in bloed worden gecontroleerd in aanvulling op het aanbevolen periodieke bloedonderzoek.

~~Teicoplanine mag niet intraventriculair worden toegediend.~~

Trombocytopenie

Trombocytopenie werd gemeld met teicoplanine (**zie rubriek 4.8**). Tijdens de behandeling worden periodieke bloedonderzoeken aanbevolen, **inclusief volledige bloedtelling**, met inbegrip van een volledige celtelling.

Nefrotoxiciteit

Nefrotoxiciteit en nNierfalen werden gemeld bij met teicoplanine behandelde patiënten (zie rubriek 4.8). Patiënten met nierinsufficiëntie, ~~en/of~~ patiënten **die het hoge oplaaddosisregime van teicoplanine krijgen en diegenen die** teicoplanine krijgen samen met of opeenvolgend op geneesmiddelen met gekende mogelijke nefrotoxiciteit (**bijv.** aminoglycosiden, colistine, amfotericine B, ciclosporine, en cisplatine) moeten onder zorgvuldig toezicht blijven, en ook gehoortesten doen (**zie "Ototoxiciteit" hieronder**).

Ototoxiciteit

...

Patiënten die teicoplanine gelijktijdig of opeenvolgend met andere geneesmiddelen met gekend **nefrotoxisch en/of** neurotoxisch/ototoxisch potentieel krijgen (**bijv.** aminoglycosiden, **colistine, amfotericine B,** ciclosporine, cisplatine, furosemide en etacrynezuur), moeten zorgvuldig worden gemonitord en het voordeel van teicoplanine moet worden geëvalueerd indien het gehoorvermogen verslechtert.

...

- Rubriek 4.5

...

Teicoplanine moet met voorzichtigheid worden gebruikt samen met of opeenvolgend op andere geneesmiddelen met gekend nefrotoxisch **en/of neurotoxisch**/ototoxisch potentieel. Deze omvatten **bijv.** aminoglycosiden, colistine, amfotericine B, ciclosporine, cisplatine, furosemide en etacrynezuur (zie rubriek 4.4 **"Nefrotoxiciteit" en "Ototoxiciteit"**). Er is echter geen bewijs van synergistische toxiciteit in combinaties met teicoplanine.

- Rubriek 4.8

In de onderstaande tabel zijn alle bijwerkingen die met een hogere frequentie voorkwamen dan met de placebo genoteerd volgens de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen voorgesteld in dalende volgorde van ernst.

Bijwerkingen moeten worden gemonitord wanneer teicoplanine tweemaal daags wordt toegediend in doses van 12 mg/kg lichaamsgewicht (zie rubriek 4.4).

'Niet bekend': Renaal falen (inclusief acuut nierfalen) (**zie hieronder de beschrijving van geselecteerde bijwerkingen**)*

Onderzoeken

bloed-creatinine-verhoogd (tijdelijke toename van creatinine in serum)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

***Op basis van literatuurverslagen is het geschatte percentage nefrotoxiciteit bij patiënten die een lage oplaaddosis van gemiddeld 6 mg/kg tweemaal daags kregen, gevolgd door een onderhoudsdosis van gemiddeld 6 mg/kg eenmaal daags, ongeveer 2%.**

In een observationele veiligheidsstudie na autorisatie waarbij 300 patiënten werden geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 63 jaar (behandeld voor bot- en gewrichtsinfectie, endocarditis of andere ernstige infecties) die het hoge oplaaddosisregime kregen van 12 mg/kg tweemaal daags (en gemiddeld 5 oplaaddoses kregen), gevolgd door een onderhoudsdosis van 12 mg/kg eenmaal daags, was het waargenomen percentage bevestigde nefrotoxiciteit 11,0% (95%-BI = [7,4%; 15,5%]) gedurende de eerste 10 dagen. Het cumulatieve percentage nefrotoxiciteit vanaf het begin van de behandeling tot 60 dagen na de laatste dosis was 20,6% (95%-BI = [16,0%; 25,8%]). Bij patiënten die meer dan 5 hoge oplaaddoses van 12 mg/kg tweemaal daags kregen, gevolgd door een onderhoudsdosis van 12 mg/kg eenmaal daags, was het waargenomen cumulatieve percentage nefrotoxiciteit vanaf het begin van de behandeling tot 60 dagen na de laatste toediening 27% (95%-BI = [20,7%; 35,3%]) (zie rubriek 4.4).

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluiter (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)**

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

...

Onderzoeken

Tijdens de behandeling moet u mogelijk onderzoeken ondergaan om uw bloed, uw nieren, **uw lever** en/of uw gehoorvermogen te controleren. Hierop is meer kans indien:

uw behandeling lange tijd zal duren

u moet worden behandeld met hoge oplaaddoses (12 mg/kg tweemaal daags)

u een nierprobleem heeft

...

4. Mogelijke bijwerkingen

...

Breng uw arts of verpleegkundige onmiddellijk op de hoogte als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt – misschien hebt u dringend medische behandeling nodig:

...

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

tekort aan witte bloedcellen – de symptomen kunnen bestaan uit: koorts, hevige rillingen, keelpijn of mondzweren (agranulocytose)

nierproblemen of veranderingen in de manier waarop uw nieren werken - wordt aangetoond met tests. **De frequentie of ernst van nierproblemen kan toenemen als u hogere doses krijgt.**

...

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	december 2020, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	24 januari 2021
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	25 maart 2021