

## **Bilaga I**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) för den icke-interventionella PASS-slutrapporten för läkemedlen som innehåller den aktiva substansen teikoplanin och som berörs av PASS-slutrapporten, dras följande vetenskapliga slutsatser:

Den slutliga studierapporten som skickats in av innehavaren av godkännandet för försäljning uppfyller deras skyldighet att genomföra en potentiell icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännande för att ytterligare utvärdera förekomsten av nefrotoxicitet och andra biverkningar av intresse hos patienter som behandlats med den högre rekommenderade laddningsdosen för teikoplanin (12 mg/kg två gånger dagligen) och jämförelse med externa historiska jämförelsedata som infördes under artikel 30-förfarandet EMEA/H/A-30/1301 för Targocid (teikoplanin).

Förekomsten av nefrotoxicitet på 11,0% [7,4%; 15,5%] observerad i den modifierade populationen med hög belastning som bekräftats av ICAC under laddningsanalysperioden (fram till dag 10) är signifikant högre jämfört med den lägre laddningsdosen (cirka 2%) baserat på en metaanalys av historiska publikationer.

PRAC ansåg därför att det med hänsyn till tillgängliga data angående PASS-slutrapporten att ändringar i produktinformationen och villkoren för godkännandet för försäljning var motiverade.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## **Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för resultaten av studien för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen teikoplanin och som berörs av PASS-slutrapporten anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som nämns ovan är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PASS-slutrapport ska ändras.

## **Bilaga II**

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

- Avsnitt 4.4

#### 4.4 Särskilda varningar och försiktighetsåtgärder

Teikoplanin ska inte administreras genom intraventrikulär användning.

...

##### Laddningsdosregim

Eftersom säkerhetsdata är begränsade bör patienterna övervakas noggrant med avseende på biverkningar när teikoplanindoser på 12 mg / kg kroppsvikt två gånger dagligen administreras. Under denna behandling bör kreatinivärden övervakas utöver de rekommenderade periodiska hematologiska undersökningarna.

~~Teikoplanin ska inte administreras genom intraventrikulär användning.~~

##### Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats i samband med teikoplaninbehandling (se avsnitt 4.8). Regelbundna hematologiska undersökningar inklusive fullständigt blodstatus, rekommenderas under behandlingen inklusive fullständigt antal blodceller.

##### Nefrotoxicitet

Nefrotoxicitet och njurinsvikt har rapporterats hos patienter som behandlas med teikoplanin (se avsnitt 4.8). Patienter med njurinsufficiens ~~och/~~eller som behandlas med den höga laddningsdosen av teikoplanin, och de som får teikoplanin i kombination med eller i följande andra läkemedel med känd nefrotoxisk potential (t.ex. aminoglykosider, kolistin, amfotericin B, ciklosporin och cisplatin) bör kontrolleras noggrant och bör inkludera få hörseltest (se "Ototoxicitet" nedan).

##### Ototoxicitet

...

Patienter som behandlas med teikoplanin i kombination med eller i följd efter andra läkemedel med känd nefrotoxisk och/eller neurotoxisk/ototoxisk potential (t.ex. aminoglykosider, kolistin, amfotericin B, ciklosporin, cisplatin, furosemid och etakrynsyra) bör kontrolleras noggrant och nyttan av teikoplanin utvärderas om hörseln försämras.

...

- Avsnitt 4.5

...

Teikoplanin ska användas med försiktighet i kombination med eller i följd efter andra läkemedel med känd nefrotoxisk och/eller neurotoxisk/ototoxisk potential. Dessa inkluderar t.ex. aminoglykosider, kolistin, amfotericin B, ciklosporin, cisplatin, furosemid och etakrynsyra (se avsnitt 4.4 "Nefrotoxicitet" och "Ototoxicitet"). Det finns dock inga evidens för synergistisk toxicitet i kombinationer med teikoplanin.

- Avsnitt 4.8

##### Lista över biverkningar i tabellform

I tabellen nedan anges samtliga biverkningar som förekom med en större incidens än placebo och hos fler än en patient enligt följande konvention:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i ordning efter fallande svårighetsgrad.

~~Biverkningarna bör kontrolleras när teikoplanindoser på 12 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen administreras (se avsnitt 4.4).~~

frekvens "Ingen känd frekvens": Njurinsvikt (inklusive akut njursvikt) **(se nedan beskrivning av utvalda biverkningar) \***

Undersökningar

Förhöjt serumkreatinin (övergående ökning av serumkreatinin)

### **Beskrivning av utvalda biverkningar**

**\* Baserat på litteraturredokument är den uppskattade frekvensen för nefrotoxicitet ca 2% hos patienter som får en låg laddningsdos på i genomsnitt 6 mg/kg två gånger dagligen, följt av en underhållsdos på i genomsnitt 6 mg/kg en gång dagligen.**

**I en observationssäkerhetsstudie efter godkännande som inkluderade 300 patienter med en medelålder på 63 år (behandlade för ben- och ledinfektion, endokardit eller andra svåra infektioner) som fick den höga doseringsregimen 12 mg/kg två gånger dagligen (5 laddningsdoser som median) följt av en underhållsdos på 12 mg/kg en gång dagligen var den observerade frekvensen av bekräftad nefrotoxicitet 11,0% (95% KI = [7,4%; 15,5%]) under de första 10 dagarna. Den kumulativa frekvensen av nefrotoxicitet från början av behandlingen upp till 60 dagar efter den sista dosen var 20,6% (95% KI = [16,0%; 25,8%]). Hos patienter som fick mer än 5 höga laddningsdoser på 12 mg/kg två gånger dagligen, följt av en underhållsdos på 12 mg/kg en gång dagligen, observerades den kumulativa frekvensen av nefrotoxicitet från början av behandlingen upp till 60 dagar efter den sista administreringen till 27% (95% KI = [20,7%; 35,3%]) (se avsnitt 4.4).**

Ändringar som ska ingå i de relevanta avsnitten i bipacksedeln (ny text **understruken och i fetstil**, raderad text genomstruken)

## **2. Vad du behöver veta innan du får Targocid**

...

### **Prover**

Under behandlingen kan du lämna prover för att kontrollera blodet, njurarna, **levern** och/eller hörseln. Detta är mer sannolikt om:

- din behandling pågår under längre tid
- du måste behandlas med höga laddningsdoser (12 mg/kg två gånger dagligen)**
- du lider av njurbesvär

...

## **4. Möjliga biverkningar**

...

Tala genast med din läkare eller sjuksköterska om du märker någon av följande allvarliga biverkningar - du kan behöva akut medicinsk behandling:

...

**Har rapporterats** (förekommer hos okänt antal användare)

feber, svår frossa, halsont eller munsår - detta kan vara tecken på brist på vita blodkroppar (agranulocytos)

njurbesvär eller förändringar i njurfunktionen - ses i prover. **Frekvensen eller svårighetsgraden av njurbesvär kan öka om du får högre doser.**

...

### **Bilaga III**

#### **Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

## Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	December 2020 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	24 januari 2021
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	25 mars 2021