

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para teicoplanina y afectado por el informe final PASS, las conclusiones científicas son las siguientes:

El informe final del estudio presentado por el TAC cumple con su obligación de realizar un estudio de seguridad prospectivo no intervencionista posterior a la autorización para evaluar más a fondo la incidencia de nefrotoxicidad y otros efectos adversos de interés en pacientes tratados con la dosis de carga de teicoplanina más alta recomendada (12 mg/kg dos veces al día [BID]), y su comparación con los datos comparables históricos externos impuestos durante el procedimiento EMEA/H/A-30/1301 artículo 30 para Targocid (teicoplanina).

La incidencia de nefrotoxicidad del 11,0% [7,4%; 15,5%] observada en la población con dosis de carga alta modificada, que fue confirmada por el ICAC durante el período de análisis de la dosis de carga (hasta el día 10), es significativamente mayor en comparación con la dosis de carga más baja (aproximadamente 2%) según un metaanálisis de publicaciones históricas.

Por lo tanto, en vista de los datos disponibles sobre el informe final del estudio PASS, el PRAC consideró que se justificaban cambios en la información del producto y las condiciones de la autorización de comercialización.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para teicoplanina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) teicoplanina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos afectados por este informe final PASS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen teicoplanina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s)
por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

- Sección 4.4

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La teicoplanina no debe administrarse por vía intraventricular

...

Régimen de dosis de carga

~~Dado que los datos de seguridad son limitados, los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente por si aparecen reacciones adversas cuando se administren dosis de teicoplanina de 12 mg/kg de peso corporal dos veces al día. Bajo este régimen, se deben monitorizar los valores de creatinina en sangre además del examen periódico hematológico recomendado.~~

~~Teicoplanina no se debe administrar por vía intraventricular.~~

Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia con teicoplanina (**ver sección 4.8**). Se recomiendan exámenes hematológicos periódicos, **incluyendo un hemograma completo**, durante el tratamiento ~~incluyendo un recuento completo de células sanguíneas.~~

Nefrotoxicidad

Se han notificado **nefrotoxicidad e** insuficiencia renal en pacientes tratados con teicoplanina (ver sección 4.8). Los pacientes con insuficiencia renal, ~~y/e~~ aquellos que estén recibiendo **el régimen de dosis de carga alta de teicoplanina, y los que reciben** teicoplanina junto con o secuencialmente con otros medicamentos con potencial nefrotóxico conocido (**ej.** aminoglucósidos, colistina, anfotericina B, ciclosporina, y cisplatino) se deben monitorizar cuidadosamente, y se deben **hacer** ~~incluir~~ exámenes auditivos (**ver Ototoxicidad abajo**).

Ototoxicidad

...

Se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes que estén recibiendo teicoplanina conjuntamente o secuencialmente otros medicamentos con conocido potencial **nefrotóxico y/o** neurotóxico/ototóxico (**ej.** aminoglucósidos, **colistina, anfotericina B,** ciclosporina, cisplatino, furosemida y ácido etacrínico), y se debe evaluar el beneficio de teicoplanina si se deteriora la audición.

...

- Sección 4.5

...

Teicoplanina debe utilizarse con cuidado conjuntamente o secuencialmente con otros medicamentos con potencial nefrotóxico **y/o neurotóxico**/ototóxico conocido. Estos incluyen

por ej. aminoglucósidos, colistina, amfotericina B, ciclosporina, cisplatino, furosemida y ácido etacrínico (ver sección 4.4 **“Nefrotoxicidad ” y “Ototoxicidad ”**). Sin embargo, no hay evidencia de toxicidad sinérgica en combinación con teicoplanina.

- Sección 4.8

Tabla de reacciones adversas

En la tabla a continuación, se detallan todas las reacciones adversas que ocurrieron con mayor incidencia que con placebo y en más de un paciente, siguiendo la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada intervalo de frecuencia, se enumeran las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

~~Se deben monitorizar las reacciones adversas cuando se administran dosis de 12 mg/kg de peso corporal dos veces al día (ver sección 4.4).~~

frecuencia "No conocida": Insuficiencia renal (incluida la insuficiencia renal aguda) **(ver la descripción de reacciones adversas seleccionadas a continuación) ***

Investigaciones

~~Aumento de creatinina en sangre (aumento transitorio de creatinina sérica)~~

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

*** Según los informes de la bibliografía, la tasa estimada de nefrotoxicidad en pacientes que reciben un régimen de dosis de carga baja de un promedio de 6 mg/kg dos veces al día, seguido de una dosis de mantenimiento de un promedio de 6 mg/kg una vez al día, es de alrededor del 2%.**

En un estudio de seguridad post-autorización observacional en el que se incluyeron 300 pacientes con una edad media de 63 años (tratados por infección ósea y articular, endocarditis u otras infecciones graves) que recibieron el régimen de dosis de carga alta de 12 mg/kg dos veces al día (recibiendo 5 dosis de carga como mediana) seguida de una dosis de mantenimiento de 12 mg/kg una vez al día, durante los primeros 10 días la tasa observada de nefrotoxicidad confirmada fue del 11,0% (IC del 95% = [7,4%; 15,5%]). La tasa acumulada de nefrotoxicidad desde el inicio del tratamiento hasta 60 días después de la última dosis fue del 20,6% (IC del 95% = [16,0%; 25,8%]). En pacientes que reciben más de 5 dosis de carga altas de 12 mg/kg dos veces al día, seguidas de una dosis de mantenimiento de 12 mg/kg una vez al día, la tasa acumulada de nefrotoxicidad observada desde el inicio del tratamiento hasta 60 días, después de la última administración, fue del 27% (IC del 95% = [20,7%; 35,3%]) (ver sección 4.4).

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del prospecto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Targocid

...

Pruebas

Durante el tratamiento se le pueden realizar pruebas para revisar su sangre, sus riñones, su **hígado** y/o su oído. Esto es más probable si:

- su tratamiento va a durar un periodo largo de tiempo
- **necesita ser tratado con dosis de carga altas (12 mg/kg dos veces al día)**
- tiene problemas de riñón

...

4. Posibles efectos adversos

.....

Contacte con un médico o enfermero, si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves – puede que necesite tratamiento médico urgente:

...

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- falta de células blancas en la sangre – los signos pueden incluir: fiebre, escalofríos intensos, dolor de garganta o úlceras en la boca (agranulocitosis)
- problemas en los riñones o cambios en el funcionamiento de los riñones – se muestran en los análisis. **La frecuencia o la gravedad de los problemas renales pueden aumentar si recibe dosis más altas.**

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de diciembre 2020
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	24 enero 2021
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	25 marzo 2021