

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o relatório final do PASS não intervencional estabelecido para o(s) medicamento(s) que contém (contêm) a substância ativa teicoplanina e abrangido(s) pelo relatório final do PASS, as conclusões científicas são as seguintes:

O relatório final do estudo apresentado pelo titular da AIM cumpre com a obrigação de realização de um estudo de segurança pós-autorização não intervencional, prospetivo, para avaliar mais aprofundadamente a incidência de nefrotoxicidade e de outros acontecimentos adversos de interesse em doentes tratados com a dose de carga de teicoplanina mais alta recomendada (12 mg/kg duas vezes ao dia [BID]), e a comparação com dados históricos externos de comparação, tal como estabelecido durante o procedimento nos termos do artigo 30.º EMEA/H/A-30/1301 para Targosid (teicoplanina).

A incidência de nefrotoxicidade de 11,0 % [7,4 %; 15,5 %] observada na população da dose de carga alta modificada confirmada pelo ICAC durante o período de análise da dose de carga (até ao dia 10) é significativamente mais alta em comparação com a dose de carga mais baixa (cerca de 2 %) com base numa meta-análise de publicações históricas.

Por conseguinte, face aos dados disponíveis relativos ao relatório final do estudo PASS, o PRAC considerou serem necessárias alterações à informação do medicamento e às condições da autorização de introdução no mercado.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas aos resultados do estudo para o(s) medicamento(s) contendo a substância ativa teicoplanina e abrangidos pelo relatório final do PASS, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) acima referido(s) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado dos medicamentos abrangidos pelo relatório final do PASS devem ser alterados.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento
(novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

- Secção 4.4

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A teicoplanina não deve ser administrada por via intraventricular.

...

Regime de dose de carga

~~Uma vez que os dados de segurança são limitados, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para reações adversas quando são administradas doses de teicoplanina de 12 mg/kg de peso corporal duas vezes ao dia.~~

~~Sob este regime, os valores de creatinina no sangue devem ser monitorizados para além do exame hematológico periódico recomendado.~~

~~A teicoplanina não deve ser administrada por via intraventricular.~~

Trombocitopenia

~~Trombocitopenia tem sido notificada com teicoplanina (**ver secção 4.8**). Exames hematológicos periódicos, **incluindo a contagem completa de glóbulos sanguíneos**, são recomendados durante o tratamento, ~~incluindo a contagem completa de glóbulos sanguíneos.~~~~

Nefrotoxicidade

~~A **nefrotoxicidade e a** insuficiência renal **têm** sido notificadas em doentes tratados com teicoplanina (ver secção 4.8). Doentes com insuficiência renal, ~~e/ou~~ aqueles que receberam **o regime de dose de carga alta de teicoplanina, e aqueles que receberam** teicoplanina em conjunto ou sequencialmente com outros medicamentos com potencial nefrotóxico conhecido (**por ex., aminoglicosídeos, colistina, anfotericina B, ciclosporina B, ciclosporina e cisplatina**) devem ser cuidadosamente monitorizados e devem ~~incluir~~ **obter** testes auditivos (**ver «Ototoxicidade» abaixo**).~~

Ototoxicidade

...

~~Os doentes que recebem teicoplanina em conjunto ou sequencialmente com outros medicamentos com conhecido potencial **nefrotóxico e/ou** neurotóxico/ototóxico (**por ex., aminoglicosídeos, colistina, anfotericina B, ciclosporina, cisplatina, furosemida e ácido etacrínico**) devem ser cuidadosamente monitorizados e os benefícios da teicoplanina avaliados se a audição se deteriorar.~~

...

- Secção 4.5

...

~~A teicoplanina deve ser utilizada com precaução quando conjugada ou quando utilizada sequencialmente com outros medicamentos conhecidos por terem potencial nefrotóxico **e/ou neurotóxico**/ototóxico. Estes incluem **por ex., aminoglicosídeos, colistina, anfotericina B, ciclosporina, cisplatina, furosemida e ácido etacrínico** (ver secção 4.4 **«Nefrotoxicidade» e «Ototoxicidade»**). No entanto, não há evidência de toxicidade sinérgica em combinações com a teicoplanina.~~

- Secção 4.8

Lista tabular de reações adversas

~~Na tabela abaixo todas as reações adversas, que ocorreram com uma incidência maior do que o placebo e~~

~~em que mais de um doente foi listado de acordo com a seguinte convenção:~~

~~muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $1 < 10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$~~

~~a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis).~~

~~Em cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis estão apresentados por ordem decrescente de gravidade.~~

~~As reações adversas devem ser monitorizadas quando são administradas doses de teicoplanina de 12 mg/kg de peso corporal duas vezes ao dia~~

(ver secção 4.4).

frequência «Desconhecidos»: Insuficiência renal (incluindo insuficiência renal aguda) **(ver abaixo «Descrição de reações adversas selecionadas»)***

Exames complementares de diagnóstico

Creatinina no sangue aumentada (aumento transitório da creatinina sérica)

Descrição de reações adversas selecionadas

***Com base em relatos na literatura, a taxa estimada de nefrotoxicidade em doentes a receber um regime de dose de carga baixa de em média 6 mg/kg duas vezes ao dia, seguida de uma dose de manutenção de em média 6 mg/kg uma vez ao dia, é de cerca de 2 %. Num estudo de segurança pós-autorização observacional que incluiu 300 doentes com uma idade média de 63 anos (tratados para infecções ósseas e articulares, endocardite ou outras infecções graves) que receberam um regime de dose de carga alta de 12 mg/kg duas vezes ao dia (recebendo 5 doses de carga como mediana), seguida de uma dose de manutenção de 12 mg/kg uma vez ao dia, a taxa observada de nefrotoxicidade confirmada foi de 11,0 % (IC 95 % = [7,4 %; 15,5 %]) nos primeiros 10 dias. A taxa cumulativa de nefrotoxicidade desde o início do tratamento até 60 dias após a última dose foi de 20,6 % (IC 95 % = [16,0 %; 25,8 %]). Em doentes a receber mais do que 5 doses de carga altas de 12 mg/kg duas vezes ao dia, seguidas de uma dose de manutenção de 12 mg/kg uma vez ao dia, a taxa cumulativa observada de nefrotoxicidade desde o início do tratamento até 60 dias após a última administração foi de 27 % (IC 95 % = [20,7 %; 35,3 %]) (ver secção 4.4).**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Targosid

...

Testes

Durante o tratamento pode ter de realizar testes para verificar o seu sangue, os seus rins, **o seu fígado** e/ou a sua audição. Tal é mais provável de acontecer se:

o seu tratamento for prolongado

necessitar de tratamento com doses de carga altas (12 mg/kg duas vezes ao dia)

tiver perturbações renais

...

4. Efeitos secundários possíveis

...

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente, se notar qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves - pode necessitar de tratamento médico urgente:

...

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

falta de glóbulos brancos - os sinais podem incluir: febre, arrepios graves, dor de garganta ou úlceras

na boca (agranulocitose)

problemas renais ou alterações na forma como os seus rins funcionam - observado em testes. **A**
freqüência ou a gravidade dos problemas renais pode aumentar se receber doses mais altas.

...

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição>

Calendário para a implementação da posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de dezembro de 2020
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	24 de janeiro de 2021
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	25 de março de 2021