

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul final al studiului de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA) impus pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin teicoplanină, concluziile științifice sunt următoarele:

Raportul final al studiului depus de către DAPP este conform cu obligația acestuia de a efectua un studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare prospectiv, pentru a evalua suplimentar incidența nefrotoxicității și a altor evenimente adverse de interes la pacienții tratați cu doza de încărcare mai mare recomandată pentru teicoplanină (12 mg/kg de două ori pe zi (*BID-bis in die*)) și pentru a compara cu date istorice externe cu comparator, așa cum au fost impuse în timpul procedurii în conformitate cu Articolul 30, cu referința nr. EMEA/H/A-30/1301, desfășurată pentru Targocid (teicoplanină).

Incidența de 11,0% [7,4%; 15,5%] a nefrotoxicității, confirmată de ICAC în timpul perioadei de analiză pentru doza de încărcare (până la ziua 10), observată în populația modificată, tratată cu doză mare de încărcare, este semnificativ mai mare comparativ cu doza de încărcare mai mică (cu aproximativ 2%), pe baza unei meta-analize a unor publicații istorice.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile cu privire la raportul final al studiului SSPA, PRAC consideră că modificările din informațiile despre medicament și ale condițiilor autorizăției de punere pe piață sunt justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru rezultatele studiului pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța activă teicoplanină și care fac obiectul raportului final al SSPA, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin teicoplanină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestui raport final al SSPA.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului (textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este tăiat)

- Pct. 4.4

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Teicoplanina nu trebuie administrată pe cale intraventriculară.

...

Schema de tratament de încărcare

Deoarece datele privind siguranța sunt limitate, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția de reacții adverse atunci când se administrează doze de 12 mg/kg corp de două ori pe zi.

În timpul acestei scheme de tratament, trebuie monitorizate valorile creatininemiei, pe lângă testarea hematologică periodică recomandată.

Teicoplanina nu trebuie administrată pe cale intraventriculară.

Trombocitopenie

La administrarea teicoplaninei, s-a raportat trombocitopenie (**vezi pct. 4.8**). În timpul tratamentului, se recomandă efectuarea periodică de teste hematologice, **care includ hemoleucograma completă** inclusiv a hemoleucogramei complete.

Nefrotoxicitate

La pacienții tratați cu teicoplanină, s-au raportat **nefrotoxicitate și** insuficiență renală (vezi pct. 4.8). La pacienții cu insuficiență renală, și/sau la cei tratați **cu schema de tratament cu doza mare de încărcare de teicoplanină și la cei tratați cu** teicoplanină în asociere cu sau după alte medicamente cu potențial nefrototoxic cunoscut (**de exemplu** aminoglicozide, colistină, amfotericină B, ciclosporină și cisplatină), trebuie monitorizați cu atenție și trebuie să **includă-li se efectueze** teste auditive (**vezi mai jos „Ototoxicitate”**).

Ototoxicitate

...

Pacienții tratați cu teicoplanină în asociere cu sau după alte medicamente cu potențial **nefrotoxic și/sau** neurotoxic/ototoxic cunoscut (**de exemplu** aminoglicozide, **colistină, amfotericină B**, ciclosporină, cisplatină, furosemidă și acid etacrinic) trebuie monitorizați cu atenție, iar beneficiul administrării teicoplaninei trebuie evaluat în cazul în care auzul se deteriorează.

...

- Punctul 4.5

...

Teicoplanina trebuie administrată cu prudență în asociere cu sau după alte medicamente cu potențial nefrotoxic **și/sau neurotoxic/ototoxic** cunoscut. Acestea includ, **de exemplu**, aminoglicozide, colistină, amfotericină B, ciclosporină, cisplatină, furosemidă și acid etacrinic (vezi pct. 4.4 **„Nefrotoxicitate” și „Ototoxicitate”**). Cu toate acestea, nu s-a evidențiat o toxicitate sinergică în cazul asocierilor cu teicoplanină.

- Punctul 4.8

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos, sunt enumerate toate reacțiile adverse care au apărut cu o incidență mai mare decât pentru placebo și la mai mult de un pacient, utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Apariția reacțiilor adverse trebuie monitorizată atunci când sunt administrate doze de teicoplanină de 12 mg/kg corp, de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).

cu frecvență „Cu frecvență necunoscută”: insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută) **(vezi mai jos descrierea reacțiilor adverse selectate)***

Investigații diagnostice

Creștere a creatininemiei (creștere tranzitorie a valorilor creatininei plasmaticee)

Descrierea reacțiilor adverse selectate

***Pe baza raportărilor din literatură, la pacienții tratați cu o schemă de tratament cu doza de încărcare mică, în medie de 6 mg/kg de două ori pe zi, urmată de o doză de întreținere în medie de 6 mg/kg o dată pe zi, frecvența estimată pentru nefrotoxicitate este de aproximativ 2%. Într-un studiu observațional de siguranță post-autorizare, în care au fost înrolați 300 pacienți cu vârsta medie de 63 ani (tratați pentru infecții ale oaselor și articulațiilor, endocardită sau alte infecții severe), cărora li s-a administrat schema de tratament cu doza mare de încărcare de 12 mg/kg de două ori pe zi (tratați cu o valoare mediană de 5 doze de încărcare), urmată de o doză de întreținere de 12 mg/kg o dată pe zi, frecvența observată pentru nefrotoxicitatea confirmată a fost de 11,0% (ÎI 95% = 7,4%; 15,5%) în primele 10 zile. Frecvența cumulată pentru nefrotoxicitate, de la începutul tratamentului până la 60 zile de la ultima doză, a fost de 20,6% (ÎI 95% = 16,0%; 25,8%). La pacienții tratați cu mai mult de 5 doze mari de încărcare, de 12 mg/kg de două ori pe zi, urmate de o doză de întreținere de 12 mg/kg o dată pe zi, frecvența cumulată a nefrotoxicității observate, de la începutul tratamentului până la 60 zile de la ultima administrare, a fost de 27% (ÎI 95% = 20,7%; 35,3%) (vezi pct. 4.4).**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Prospect (textul nou este subliniat și îngroșat, iar textul șters este tăiat)

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Targocid

...

Analize

Este posibil ca în timpul tratamentului să efectuați analize pentru a vă controla sângele, rinichii, **ficatul** și/sau auzul. Acest lucru este mai probabil dacă:

tratamentul dumneavoastră va fi pe o perioadă îndelungată

este necesar să fiți tratat cu doze de încărcare mari (12 mg/kg de două ori pe zi)

aveți probleme cu rinichii

...

4. Reacții adverse posibile

...

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

...

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

lipsa celulelor albe în sânge – semnele pot include: febră, frisoane severe, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii (agranulocitoză)

probleme cu rinichii sau modificări ale modului în care funcționează rinichii dumneavoastră – detectate prin analize. **Frecvența sau severitatea problemelor cu rinichii pot fi crescute dacă vi se administrează doze mai mari.**

...

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh Decembrie 2020
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	24 Ianuarie 2021
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	25 Martie 2021