

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) della relazione finale dello studio imposto non interventistico post-autorizzativo sulla sicurezza (PASS) per i medicinali contenenti il principio attivo teicoplanina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

La relazione finale dello studio presentato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è conforme all'obbligo di condurre uno studio prospettico non interventistico post autorizzativo sulla sicurezza per valutare ulteriormente l'incidenza di nefrotossicità e altri eventi avversi che interessano pazienti trattati con la dose di carico più alta raccomandata di teicoplanina (12 mg / kg due volte al giorno [BID]) e comparazione con i dati storici esterni di confronto come imposto durante la procedura secondo l'articolo 30 EMEA/H/A-30/1301 per Targocid (teicoplanina).

L'incidenza di nefrotossicità dell'11,0% [7,4%; 15,5%] osservata nella popolazione con alta dose di carico modificata confermata dall'ICAC durante il periodo di analisi della dose di carico (fino al giorno 10) è significativamente più alta rispetto a quella della dose di carico più bassa (circa 2%) basata su una metanalisi di pubblicazioni storiche.

Pertanto, alla luce dei dati disponibili relativi alla relazione finale dello studio PASS, il PRAC ha ritenuto che le modifiche alle informazioni sul prodotto e alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio siano giustificate.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

In base alle conclusioni scientifiche sui risultati dello studio per i medicinali contenenti il principio attivo teicoplanina e oggetto della relazione finale dello studio PASS, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali di cui sopra rimane invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CMDh ritiene che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti interessati da questa relazione finale dello studio PASS debbano essere modificate.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
(testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

- Paragrafo 4.4

4.4 Avvertenze Speciali e precauzioni di impiego

Teicoplanina non deve essere somministrata per via intraventricolare.

Regime di dose di carico

~~Poiché i dati di sicurezza sono limitati, i pazienti devono essere attentamente monitorati per reazioni avverse quando vengono somministrate dosi di teicoplanina di 12 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno. Con questo regime, in aggiunta al periodico monitoraggio ematologico raccomandato, devono essere monitorati i valori ematici di creatinina.~~

~~Teicoplanina non deve essere somministrata per via intraventricolare.~~

Trombocitopenia

Con teicoplanina è stata riportata trombocitopenia (**vedere paragrafo 4.8**). Valutazioni ematologiche periodiche, **inclusa una conta ematica completa**, sono raccomandate durante il trattamento, ~~inclusa una conta ematica completa.~~

Nefrotossicità

In pazienti trattati con teicoplanina è stata riportata **nefrotossicità ed** insufficienza renale (vedere paragrafo 4.8). Pazienti con insufficienza renale, ~~e/e~~ che ricevono **il regime ad alta dose di carico e quelli che ricevono** teicoplanina insieme o sequenzialmente ad altri medicinali con nefrotossicità potenziale nota (**p.es.** aminoglicosidi, colistina, amfotericina B, ciclosporina e cisplatino) devono essere attentamente monitorati, e devono essere ~~inclusi~~ **sottoposti a** test dell'udito (**vedere sotto "Ototossicità"**).

Ototossicità

...

Pazienti che ricevono teicoplanina insieme o sequenzialmente ad altri medicinali con **nefrotossicità e/o** neurotossicità/ototossicità potenziale nota (**p.es.** aminoglicosidi, **colistina, amfotericina B,** ciclosporina, cisplatino, furosemide e acido etacrinico) devono essere attentamente monitorati, e, se l'udito si deteriora, deve essere valutato il beneficio di teicoplanina.

- Paragrafo 4.5

...

Teicoplanina deve essere usata con cautela in terapia concomitante o successiva a farmaci con noto potenziale nefrotossico **e/o neurotossico/ototossico**. Questi includono **p.es.** aminoglicosidi, colistina, amfotericina B, ciclosporina, cisplatino, furosemide e acido etacrinico (vedere paragrafo 4.4 **"Nefrotossicità" e "Ototossicità"**). Tuttavia, non vi è evidenza di una tossicità sinergica in combinazione con teicoplanina.

- Paragrafo 4.8

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella seguente sono elencate tutte le reazioni avverse che si sono verificate con un'incidenza superiore al placebo e in più di 1 paziente, secondo la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), molto raro ($\leq 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno dei diversi gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati vengono riportati in ordine di gravità decrescente.

Si devono monitorare le reazioni avverse quando vengono somministrate dosi di teicoplanina di 12 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Frequenza “non nota”: Insufficienza renale (inclusa insufficienza renale acuta) **(vedere sotto “Descrizione delle reazioni avverse selezionate”)***

Esami diagnostici

Aumento della creatininemia (aumento transitorio della creatinina sierica)

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

*** Sulla base dei dati di letteratura, il tasso stimato di nefrotossicità nei pazienti riceventi un regime a bassa dose di carico media di 6 mg/kg due volte al giorno, seguito da una dose di mantenimento media di 6 mg/kg una volta al giorno, è di circa il 2%.**

In uno studio osservazionale post-autorizzativo sulla sicurezza che ha arruolato 300 pazienti con un'età media di 63 anni (trattati per infezioni ossee e articolari, endocardite o altre infezioni gravi) che hanno ricevuto il regime ad alta dose di carico di 12 mg/kg due volte al giorno (ricevuti 5 dosi di carico come mediana) seguita da una dose di mantenimento di 12 mg/kg una volta al giorno, il tasso osservato di nefrotossicità confermata è stato dell'11,0% (95% CI = [7,4%; 15,5%]) nei primi 10 giorni. Il tasso cumulativo di nefrotossicità dall'inizio del trattamento fino a 60 giorni dopo l'ultima dose è stato del 20,6% (95% CI = [16,0%; 25,8%]). Nei pazienti ricevuti più di 5 alte dosi di carico di 12 mg/kg due volte al giorno, seguite da una dose di mantenimento di 12 mg/kg una volta al giorno, il tasso cumulativo osservato di nefrotossicità dall'inizio del trattamento fino a 60 giorni dopo l'ultima somministrazione era del 27% (95% CI = [20,7%; 35,3%]) (vedere paragrafo 4.4).

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del Foglio Illustrativo (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Targosid

...

Esami

Durante il trattamento potrebbe dover eseguire esami per controllare il sangue, i reni e/o l'udito.

Questo è più probabile se:

- il trattamento durerà a lungo
- ha la necessità di essere trattato con alte dosi di carico (12 mg/kg due volte al giorno)**
- ha problemi ai reni

...

4. Possibili effetti indesiderati

...

Informi immediatamente il medico o l'infermiere, se nota qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi – potrebbe aver bisogno di trattamento medico urgente:

...

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- mancanza di globuli bianchi – i segni possono includere: febbre, brividi intensi, gola indolenzita o ulcerazioni della bocca (agranulocitosi)
- problemi ai reni o cambiamenti nel modo in cui funzionano i reni – evidenziato dagli esami.
Frequenza o gravità dei problemi ai reni possono essere aumentati se riceve dosi più alte.
- crisi epilettiche

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di Dicembre 2020
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	24/01/2021
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	25/03/2021