

## Conclusões científicas

### Resumo da avaliação científica do Targocid e nomes associados (ver Anexo I)

A teicoplanina é um antibiótico glicopeptídico produzido pela fermentação de *Actinoplanes teichomyceticus* com atividade bactericida *in vitro* contra bactérias gram-positivas aeróbias e anaeróbias. Trata-se de um antibiótico complexo, constituído por seis subcomponentes glicopeptídicos intimamente aparentados (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 e A2-5, que formam o grupo A2, e A3), conforme definido na atual monografia da Farmacopeia Europeia relativa à teicoplanina. Alguns dos subcomponentes são, de facto, grupos de picos mais pequenos, mais especificamente A2-1, A2-3, A2-5 e A3. Os subcomponentes são separados por HPLC em função da sua polaridade.

A teicoplanina inibe o crescimento de organismos suscetíveis ao interferir com a biossíntese célula-parede num local diferente daquele que é afetado pelos antibióticos beta-lactâmicos. A síntese do peptidoglicano é bloqueada pela ligação específica aos resíduos de D-alanil-D-alanina.

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização do Targocid e nomes associados, a Comissão Europeia notificou a EMA de um procedimento oficial de arbitragem nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, como forma de resolver as divergências entre os RCM autorizados a nível nacional relativamente aos medicamentos supraindicados e, assim, harmonizar os RCM em toda a UE.

- **Questões de qualidade**

O titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM) aproveitou a oportunidade para harmonizar o dossiê de Qualidade relativo ao Targocid e nomes associados enquanto parte do procedimento de arbitragem.

O dossiê harmonizado foi fornecido para a substância ativa (teicoplanina) e para os medicamentos que contêm essa substância: Targocid 100, 200 mg e 400 mg pó para solução injetável/solução para perfusão e Targocid 100, 200 mg e 400 mg pó e solvente para solução injetável/solução para perfusão.

As informações relativas à substância ativa foram submetidas num ASMF. Foram fornecidas e consideradas aceitáveis as informações detalhadas relativas às matérias-primas e processo de fermentação e purificação.

Foi necessária uma harmonização da especificação da substância ativa dado que, em comparação com a monografia da Farmacopeia Europeia, foram aprovados limites mais rigorosos para os subcomponentes individuais em alguns Estados-Membros. O espectro dos subcomponentes da teicoplanina foi melhor caracterizado. Os limites para todos os subcomponentes individuais foram estabelecidos com base em dados de lotes no momento da libertação e durante o estudo de estabilidade. A potência da substância ativa teicoplanina é testada em conformidade com a monografia da Farmacopeia Europeia para o ensaio microbiológico dos antibióticos. É possível concluir que os resultados dos lotes demonstram uma boa consistência do processo de fabrico.

Foi fornecido um certificado EET válido para a substância ativa.

As informações sobre o desenvolvimento, fabrico e controlo do produto acabado foram apresentadas de forma satisfatória. O dossiê do produto acabado foi atualizado de modo a incluir estudos de compatibilidade com diversos tipos de diluentes e sacos e seringas de PVC, juntamente com dados de estabilidade durante a utilização.

As dosagens da teicoplanina, produto acabado, são convencionalmente declaradas e prescritas em termos de massa (por exemplo, 200 mg e 400 mg) mas, considerando a variabilidade da substância ativa, é a potência do produto acabado, conforme determinada pelo ensaio microbiológico e declarada

em UI (por exemplo, 200 000 UI ou 400 000 UI), que determina o valor quantitativo da substância ativa no produto acabado. Por conseguinte, procedeu-se a uma atualização da informação do medicamento com o propósito de declarar os detalhes qualitativos e quantitativos da substância ativa em termos de massa e UI: cada frasco contém 200 mg (ou 400 mg) de teicoplanina equivalente a 200 000 UI (ou 400 000 UI).

O prazo de validade do medicamento é suportado por dados de estabilidade relevantes.

Os resultados dos testes realizados apontam para uma consistência e uniformidade satisfatórias no que respeita a importantes características de qualidade do medicamento, as quais, por sua vez, levam à conclusão de que estes medicamentos devem ter um desempenho satisfatório e uniforme.

- **Questões clínicas**

#### **Secção 4.1 – Indicações terapêuticas**

O desenvolvimento clínico centrou-se na suscetibilidade das bactérias gram-positivas à teicoplanina e não em indicações específicas. Em consonância com a Norma orientadora do CHMP relativa à avaliação de medicamentos indicados para o tratamento de infeções bacterianas (CPMP/EWP/558/95 rev 2 - *CHMP Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections*), considerou-se aceitável qualificar as indicações de forma mais pormenorizada.

A eficácia da teicoplanina no tratamento das infeções gram-positivas foi analisada numa série de estudos clínicos que foram apresentados no momento da autorização inicial, juntamente com as referências da literatura. Os estudos clínicos incluíram dois estudos terapêuticos sem ocultação e não comparativos: o estudo multicêntrico europeu (EG-87-42) e o estudo multicêntrico aberto dos EUA (N-86-04), além de uma revisão dos estudos comparativos realizados com a teicoplanina (EG-87-35). A maior parte dos doentes incluídos no estudo EG-87-42 (o maior dos dois estudos não comparativos) apresentava suspeitas de infeções gram-positivas em diferentes locais, a maioria deles com infeções da pele e tecidos moles (IPTM), septicemia e infeções ósseas e articulares. Observou-se também um número reduzido de casos de endocardite, infeções do trato respiratório e infeções do trato urinário.

#### *Tratamento das infeções causadas por microrganismos gram-positivos*

O CHMP abordou as seguintes infeções causadas por microrganismos gram-positivos:

- Infeções da pele e tecidos moles (IPTM)

A eficácia clínica e bacteriológica da teicoplanina foi demonstrada nas IPTM (37,4% de todos os locais das infeções) no estudo EG-87-42 (estudo multicêntrico europeu).

O CHMP concluiu que a teicoplanina deve ser indicada nas IPTM complicadas, ou seja, os casos graves, mas não para o tratamento das IPTM menores em consonância com a norma orientadora da BSAC (*British Society for Antimicrobial Chemotherapy*), a qual não recomenda antibióticos sistémicos para o tratamento de IPTM menores.

- Infeções ósseas e articulares

A eficácia clínica e bacteriológica da teicoplanina foi demonstrada tanto no estudo multicêntrico europeu como no estudo multicêntrico aberto dos EUA.

Conforme acordado pelo CHMP, a indicação para o tratamento de infeções ósseas e articulares foi mantida sem mencionar especificamente osteomielite, artrite séptica e infeções protésicas.

- Pneumonia e infeções do trato respiratório

No estudo EG-87-42, o estudo multicêntrico europeu, cerca de 9% dos participantes incluídos apresentava infeções do trato respiratório inferior. A taxa de cura clínica e melhoria correspondeu a cerca de 90% e a taxa de êxito bacteriológico foi de 76%. O titular da AIM abordou igualmente outros estudos.

Os resultados obtidos nos diversos estudos abordados pelo titular da AIM sugerem que a teicoplanina é importante no tratamento da pneumonia. O CHMP concordou que a teicoplanina pode ser indicada para o tratamento da pneumonia (pneumonia adquirida no hospital e pneumonia adquirida na comunidade) sem restringir a sua utilização em função do agente patogénico. Contudo, devido ao espectro limitado da atividade antibacteriana, foi incluída uma referência cruzada à secção 4.4 que comenta o espectro limitado da utilização antibacteriana e a respetiva utilização racional.

- Bacteriemia/septicemia/sepsia

Considerando que é, de um modo geral, um estado secundário a uma infeção principal, a sepsia não foi considerada aceitável como uma indicação autónoma e, por conseguinte, foi eliminada da lista de indicações. Ao invés, a indicação de bacteriemia foi incluída de acordo com a Norma orientadora do CHMP relativa à avaliação de medicamentos indicados para o tratamento de infeções bacterianas (CPMP/EWP/558/95 rev 2 - *CHMP Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections*).

- Infeções do trato urinário (ITU)

No estudo EG-87-42 (estudo multicêntrico europeu), a eficácia clínica e bacteriológica da teicoplanina foi demonstrada nas ITU (8% de todos os locais de infeção). Tendo em conta que as ITU são essencialmente causadas por infeções gram-negativas, o titular da AIM considerou que a teicoplanina desempenha um papel limitado no tratamento das ITU. Por conseguinte, a indicação foi restringida às infeções complicadas do trato urinário, o que foi aceite pelo CHMP.

- Endocardite infecciosa

O titular da AIM não realizou qualquer estudo para fundamentar esta indicação. Contudo, foram incluídos alguns casos de endocardite nos estudos sem ocultação (EG-87-42 e N-86-04) realizados em suporte da Autorização de Introdução no Mercado. No estudo EG-87-42, o resultado clínico da endocardite foi de 83% (excluindo os doentes considerados não avaliáveis).

O titular da AIM forneceu evidências extraídas de publicações para fundamentar a utilização de teicoplanina em associação com outros agentes antimicrobianos, como os aminoglicosídeos. Por conseguinte, o CHMP demonstrou concordar com a proposta do titular da AIM no sentido de utilizar a teicoplanina em associação com outros agentes antimicrobianos quando adequado, em consonância com a referência cruzada da secção 4.4.

- Peritonite associada a diálise peritoneal contínua ambulatoria (DPCA)

Existem evidências que sugerem que a teicoplanina é eficaz nesta indicação. Na realidade, numa meta-análise de Cochrane de ensaios controlados aleatorizados (ECA) em adultos e crianças com peritonite associada a CAPD, ainda que a resposta principal e as taxas de recidiva não tenham diferido entre os regimes à base de glicopéptidos por via intraperitoneal (IP) em comparação com os regimes de cefalosporinas de primeira geração, era mais provável que os regimes glicopeptídicos alcançassem uma cura completa, sendo menos provável a ocorrência de uma falha principal do tratamento com a teicoplanina do que com a vancomicina (Wiggins *et al.* 2008)<sup>1</sup>. Tendo em conta todas as informações disponíveis, o CHMP concordou que esta indicação deveria permanecer no RCM harmonizado.

#### Profilaxia das infeções causadas por microrganismos gram-positivos

Foram realizados quatro estudos comparativos de profilaxia.

Os estudos fornecidos em suporte da utilização profilática na cirurgia cardíaca sugerem que a teicoplanina não foi eficaz na prevenção de infeções no pós-operatório.

---

<sup>1</sup> Wiggins KJ, Cochrane Collaboration review and meta-analysis 2008.

A indicação para a utilização profilática da teicoplanina na cirurgia ortopédica não foi adequadamente justificada. Os dados não foram considerados suficientemente sólidos na medida em que se trataram de estudos comparativos sem ocultação que não demonstraram a superioridade da teicoplanina relativamente aos medicamentos comparadores. Por conseguinte, o CHMP não considerou ser aceitável a indicação para a utilização profilática da teicoplanina.

Não foram apresentados dados que fundamentassem a utilização da teicoplanina na prevenção da endocardite infecciosa.

Relativamente à profilaxia da cirurgia dentária, os resultados sugeriam que a teicoplanina poderia ser útil. Contudo, esta indicação não é recomendada nas atuais normas orientadoras relativas ao tratamento da endocardite infecciosa, conforme indicado pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado e, por conseguinte, o CHMP considerou aceitável a supressão desta indicação.

#### Tratamento de diarreia e colite associadas a infeção por *Clostridium difficile*

No programa de desenvolvimento clínico da teicoplanina, foram realizados três estudos abertos e não controlados com a formulação IV de teicoplanina administrada por via oral no caso da diarreia associada a antibióticos (DAA) e colite pseudomembranosa (CPM) causadas por *C. difficile*. No total (dados agrupados), 72 episódios de infeção foram tratados em 71 doentes adultos. Os resultados destes três estudos demonstraram que a teicoplanina alcança uma taxa global de resposta clínica e bacteriológica de perto de 90% em doentes de cultura e toxina positivas. A farmacocinética da teicoplanina para o tratamento de *Clostridium difficile* foi analisada no estudo DRC342-DLI073. Esta indicação foi considerada aceitável pelo CHMP dado que parece que a teicoplanina não é absorvida em grande extensão a partir do trato gastrointestinal.

#### População pediátrica

A secção 4.1 do RCM não inclui a população pediátrica em todos os Estados-Membros. Na maioria deles, a posologia para crianças, lactentes e recém-nascidos é indicada na secção 4.2.

Quatro estudos clínicos forneceram dados em crianças tratadas com protocolos pediátricos específicos e um estudo que inclui 7 lactentes. Estes foram estudos de pequenas dimensões e a experiência clínica com a teicoplanina nos lactentes é limitada. Contudo, os dados disponíveis sugerem que a teicoplanina administrada por via IV ou IM em dosagens de 10 mg/kg de 12 em 12 horas para 1 a 5 doses (dosagem de carga), e depois de 6 a 10 mg/kg uma vez por dia, é eficaz no tratamento das infeções gram-positivas, como septicemia, infeções da pele e tecidos moles, infeções ósseas e articulares, infeções do trato respiratório inferior e na neutropenia e febre, em crianças. Em consonância com os estudos em adultos, a cura clínica foi > 80%.

Na medida em que a teicoplanina já é utilizada na maior parte dos Estados-Membros e que as normas orientadoras recomendam a sua utilização em crianças, o CHMP suportou a indicação para a utilização da teicoplanina tanto em crianças como em recém-nascidos e lactentes.

### **Secção 4.2 – Posologia e modo de administração**

#### Posologia

Considera-se que a atividade antimicrobiana da teicoplanina depende do facto de as concentrações mínimas serem superiores à CIM de agentes patogénicos, além de ser dependente da duração de tempo durante o qual as concentrações mínimas se mantêm superiores à CIM. O titular da AIM propôs a manutenção de uma concentração plasmática mínima de 10 mg/l (quando medida por cromatografia líquida de alta resolução) para a maioria das infeções, e que as concentrações mais elevadas de 15 a 30 mg/l para a endocardite, artrite séptica e osteomielite fossem consideradas para as infeções graves.

Com base nas simulações de Monte Carlo realizadas por Yamada *et al*<sup>2</sup>, o titular da AIM propôs uma dose de carga de 6 mg/kg bid durante 3 administrações no caso da maioria das infeções e uma dose de 12 mg/kg bid durante 3 a 5 administrações para as infeções ósseas e articulares e a endocardite infecciosa. A dose de carga de 12 mg/kg bid está em consonância com a recomendação atual incluída nos RCM em França e na Finlândia. Incluiu-se uma advertência nas secções 4.4 e 4.8 do RCM, aconselhando a monitorização especial de reações adversas quando se procede à administração da dosagem mais elevada de 12 mg/kg bid.

Considerando que os dados de segurança para a dose de carga de 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dia) são limitados, o titular da AIM concordou com o pedido feito pelo CHMP no sentido de realizar um estudo de segurança pós-autorização (PASS - *post authorisation safety study*) adequado com o propósito de avaliar a segurança da dose de carga mais alta de 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dia). O titular da AIM concordou ainda com o pedido feito pelo CHMP no sentido de apresentar um plano de gestão dos riscos (no qual o protocolo PASS será incluído) e, em particular, para abordar adequadamente o significativo potencial risco de frequência elevada de nefrotoxicidade e outras reações adversas graves com doses de carga de 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dia).

Tal é como é prática comum em alguns Estados-Membros, foi mantida a dose de manutenção de 6-12 mg/kg od em função do tipo de infeção: 6 mg/kg od no caso das infeções complicadas da pele, tecidos moles e trato urinário e pneumonia e 12 mg/kg od no caso das infeções ósseas e articulares e endocardite.

A duração global do tratamento com a teicoplanina foi não fornecida com precisão dado que deve ser ajustada individualmente, de acordo com o tipo e gravidade subjacentes da infeção, resposta clínica do doente e outros fatores do doente, como idade e função renal. Relativamente à endocardite infecciosa, o CHMP considerou que o período de 21 dias seria o período mínimo de utilização, sendo necessário evitar um tratamento superior a 4 meses.

#### Modo de administração

Apesar de não terem sido fornecidas evidências farmacocinéticas, o CHMP considerou aceitável a fundamentação apresentada para uma alternativa em bólus à perfusão de 30 minutos com a finalidade de simplificar a utilização nos doentes em ambulatório. O Targocid não é administrado pela via intraventricular e tal vem referido como uma advertência especial na secção 4.4.

#### Medição da concentração sérica

O CHMP considerou serem aceitáveis as informações relativas à medição das concentrações séricas mínimas obtidas por meio da cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) e do imunoensaio de fluorescência por polarização (FPIA). Na medida em que se propõe que a dose de carga seja administrada 3 a 5 vezes, foi declarado no RCM que as concentrações séricas mínimas devem ser monitorizadas após a finalização do regime da dose de carga. A medição das concentrações séricas mínimas é também recomendada pelo menos uma vez por semana durante o tratamento de manutenção.

#### População pediátrica

Nos quatro estudos publicados do dossiê inicial, os regimes da dose da teicoplanina nos diversos estudos variaram de 6 mg/kg de dose unitária até uma dose de carga de 10 mg/kg de 12 em 12 horas, ao longo de 3 doses, seguida por 10 mg/kg por dia de dose de manutenção.

---

<sup>2</sup> Yamada T, Nonaka T, Yano T, Kubota T, Egashira N, Kawashiri T, Oishi R, Yamada T, Kawashiri T, Oishi R (2012). Simplified dosing regimens of teicoplanin for patient groups stratified by renal function and weight using Monte Carlo simulation. *International Journal of Antimicrobial Agents* 40 (2012) 344– 348.

Apesar de não se ter realizado qualquer modelação farmacocinética/farmacodinâmica, a posologia proposta para crianças baseia-se nas simulações de Monte Carlo realizadas por Lucas *et al* em 2004<sup>3</sup> e Reed em 1997<sup>4</sup>, as quais foram consideradas aceitáveis pelo CHMP.

#### Doentes adultos e idosos com compromisso da função renal

Foi incluído o requisito para o ajuste da dosagem nos doentes com insuficiência renal, a partir do quarto dia de tratamento com a teicoplanina.

#### **Secção 4.3 – Contraindicações**

O titular da AIM alterou apenas a secção 4.3 com a inclusão da hipersensibilidade à teicoplanina (ou a qualquer um dos excipientes).

#### **Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização**

O texto do perfil de segurança central (CSP - *core safety profile*), atualmente aprovado no contexto do procedimento de partilha do trabalho do RPS número GR/H/PSUR/0001/001, foi proposto pelo titular da AIM para o RCM harmonizado. Todas as informações de segurança importantes que foram incluídas no RCM foram indicadas por ordem de importância: reações de hipersensibilidade, reações ligadas à perfusão («síndrome do homem vermelho»), reações bolhosas graves (incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), advertência relativa a possíveis reações adversas com a dose de carga mais alta de 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dia), trombocitopenia, nefrotoxicidade, ototoxicidade e superinfecção. O titular da AIM propôs uma advertência modificada relacionada com as reações de hipersensibilidade de modo a abordar os casos fatais que foram notificados e para reforçar a possibilidade de hipersensibilidade cruzada à vancomicina, sendo que essa advertência foi aceite pelo CHMP. Não foram recolhidos dados de suporte para a inclusão da declaração «convulsões após administração intraventricular». Não obstante, foi aditada a esta secção a advertência de que a «A teicoplanina não deve ser administrada por via intraventricular».

#### **Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A ausência de interação entre a teicoplanina e outros antibióticos, antihipertensores, cardiotrópicos, agentes antidiabéticos e agentes anestésicos foi incluída no RCM harmonizado proposto.

O titular da AIM não procedeu a qualquer interação medicamentosa farmacocinética com a teicoplanina e não foram recolhidos dados da literatura. O titular da AIM adicionou ao RCM uma declaração relacionada com a ausência de estudos de interação específicos, declaração essa que foi aceite pelo CHMP.

Relativamente às interações com a teicoplanina, sabe-se que, devido ao potencial de efeitos adversos aumentados, a teicoplanina deve ser administrada com precaução nos doentes a receberem fármacos nefrotóxicos ou ototóxicos de forma concomitante, como aminoglicosídeos, anfotericina B, ciclosporina e furosemida. Esta informação foi proposta pelo titular da AIM no RCM harmonizado e foi considerada aceitável pelo CHMP.

#### **Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento**

O titular da AIM alinhou o texto de modo a ficar em consonância com o CSP e a Norma orientadora do CHMP relativa à avaliação de riscos dos medicamentos para a reprodução humana e o aleitamento: dos dados à rotulagem (EMA/CHMP/203927/2005 - *CHMP Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation*). O requerente não forneceu dados que demonstrem a inexistência de efeito nos recém-nascidos ou em amamentação. Por conseguinte, procedeu-se à eliminação da frase “Não se preveem efeitos em recém-nascidos/lactentes em amamentação na medida em que a teicoplanina não é absorvida por via oral”. De acordo com a norma orientadora do

<sup>3</sup> Lucas JC, Karikas G, Gazouli M, et al. Pharmacokinetics of teicoplanin in an ICU population of children and infants. *Pharm Res* 2004; 21: 2064-71.

<sup>4</sup> Reed MD, Yamashita TS, Myers CM, et al. The pharmacokinetics of teicoplanin in infants and children. *J Antimicrob Chemother* 1997 ; 39: 789-96.

CHMP e a norma orientadora relativa ao RCM, o requerente introduziu também informações relacionadas com a fertilidade.

O CHMP considerou aceitável o texto proposto.

#### **Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

O CHMP considerou aceitável o texto do CSP acordado durante o procedimento de partilha do trabalho do RPS (GR/H/PSUR/0001/001).

#### **Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis**

Globalmente, os efeitos indesejáveis indicados no CSP acordado durante o procedimento de partilha do trabalho do RPS número GR/H/PSUR/0001/001 foram incluídos na secção 4.8 do RCM harmonizado proposto, com a utilização dos termos preferenciais (TP) da base de dados MedDRA, e classificados por classes de sistemas de órgãos (CSO).

As frequências de todas as reações adversas indicadas foram calculadas utilizando dados derivados dos resultados dos ensaios clínicos internos utilizados para a apresentação original e estes foram incorporados no CSP durante o procedimento de partilha do trabalho do RPS número GR/H/PSUR/0001/001, o qual foi aceite pelos Estados-Membros. O CHMP considerou aceitável o RCM harmonizado proposto que reflete as alterações.

O titular da AIM abordou igualmente o efeito da dose de carga mais alta (conforme proposto na secção 4.2) na possível ocorrência das reações adversas medicamentosas. Considerando que esta dose de carga de 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dia) não está devidamente estabelecida, incluiu-se na secção 4.8 do RCM uma declaração clara de que os doentes devem ser especificamente monitorizados em termos de reações adversas quando se administram dosagens mais altas de 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dia). Adicionalmente, conforme mencionado acima, foi solicitado ao titular da AIM que realizasse um estudo PASS adequado com o propósito de avaliar a segurança desta dosagem mais alta.

#### **Secção 4.9 – Sobredosagem**

Não foram identificadas reações específicas novas causadas pela sobredosagem da teicoplanina na população adulta. Na população pediátrica, não foi notificada uma reação adversa na maioria dos casos de sobredosagem por teicoplanina; agitação e vômitos são objeto de confusão devido aos tratamentos concomitantes ou situação clínica. O CHMP considerou aceitável o texto do CSP acordado durante o procedimento de partilha do trabalho do RPS (número GR/H/PSUR/0001/001).

#### **Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas**

O espectro antibacteriano foi atualizado de acordo com a Norma de orientação do CHMP relativa à avaliação de medicamentos indicados para o tratamento de infeções bacterianas (CHMP/EWP/588/95 rev 2 - *CHMP Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections*).

Na versão atual dos limites de CIM estabelecidos pelo EUCAST, o limite da resistência para o *Staphylococcus aureus* foi reduzido para >2 mg/ml a fim de se evitar a notificação de isolados de *Staphylococcus aureus* resistentes mediados por glicopéptidos (GISA), na medida em que as infeções graves por isolados GISA não são tratáveis com doses elevadas de vancomicina ou teicoplanina.

Relativamente a *Enterococcus* spp., o limite de resistência no caso da teicoplanina foi reduzido para >2 mg/ml a fim de se evitar a notificação errónea de isolados com resistência mediada por VanA. Relativamente aos estafilococos coagulase-negativos (CoNS), o limite de resistência é >4 mg/ml.

O espectro microbiológico da teicoplanina cobre estafilococos, incluindo *Staphylococcus aureus* suscetível ou resistente a meticilina, *Streptococcus pneumoniae* e outros estreptococos, incluindo sobretudo *Streptococcus pyogenes*, estreptococos do grupo *Viridans* e *Enterococcus faecalis*.

Estudos recentes relativos ao tempo de erradicação confirmam que a atividade bactericida *in vitro* da teicoplanina foi testada de forma ótima de acordo com as normas orientadoras do CLSI, com a tolerância definida às 24 horas.

### **Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas**

A harmonização da secção farmacocinética no RCM da teicoplanina baseia-se nos dados fornecidos pela primeira vez no pedido de Autorização de Introdução no Mercado inicial e em dados mais recentes recolhidos numa pesquisa da literatura. O formato geral proposto pelo titular da AIM está de acordo com a norma orientadora da UE relativa aos RCM e, por conseguinte, o CHMP considerou-o aceitável. Em conformidade com a supraindicada norma orientadora da UE, foi também incluída a linearidade da farmacocinética bem como uma declaração destinada às populações especiais.

### **Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica**

O RCM harmonizado proposto foi atualizado com informações adicionais relativas aos órgãos visados e à toxicidade reprodutiva. Os dados de segurança pré-clínica notificados suportam estas alterações propostas e são fornecidos no relatório de perito relativo à documentação toxicológica e farmacológica. Conforme solicitado pelo CHMP, foram incluídas alterações adicionais no texto da secção relativa à toxicidade reprodutiva.

### **Folheto Informativo (FI)**

De acordo com todas as alterações no RCM, existem diversas alterações correspondentes no Folheto Informativo. No decurso do procedimento de arbitragem, foi realizado e apresentado um teste de legibilidade. Deste modo, o CHMP concordou com o texto final do FI.

### **Atividades de minimização dos riscos**

#### *Estudo de segurança pós-autorização (PASS)*

Considerando que os dados de segurança para a dose de carga de 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dia) são limitados, o CHMP solicitou ao titular da AIM a realização de um estudo de segurança pós-autorização (PASS) com o propósito de avaliar a segurança da dose de carga mais alta de 12 mg/kg bid. Este estudo PASS é imposto como uma condição da Autorização de Introdução no Mercado.

Em consonância com os requisitos da GVP, módulo VIII (Adenda I), o titular da AIM irá apresentar à Agência Europeia de Medicamentos o protocolo do estudo para avaliação. Os protocolos, resumos e relatórios finais dos estudos serão apresentados nos formatos estabelecidos no Anexo III do Regulamento de Execução (UE) N.º 520/2012 da Comissão. O protocolo do estudo será introduzido no registo eletrónico da UE de estudos pós-autorização (Registo PAS da UE) antes do início da recolha dos dados.

O protocolo do estudo deste PASS sem intervenção será apresentado num período de 2 meses a contar da Decisão da Comissão.

### **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O CHMP solicitou ao titular da AIM a apresentação de um PGR num período de 6 meses a contar da Decisão da Comissão para abordar adequadamente os significativos potenciais riscos, especificamente a frequência elevada de nefrotoxicidade e outras reações graves com doses de carga de 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dia). O protocolo PASS deve também ser incluído no PGR.



## **Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado**

Em conclusão, com base na avaliação das propostas apresentadas pelo titular da AIM bem como nas discussões em sede do Comité, o CHMP adotou a informação harmonizada do medicamento constituída pelo Resumo das Características do Medicamento (RCM), Rotulagem e Folhetos Informativos, para Targocid e nomes associados.

Foi também adotado um Módulo 3 harmonizado.

Com base no exposto em cima, o CHMP considera que a relação risco-benefício do Targocid e nomes associados é favorável e que os documentos harmonizados relativos à Informação do Medicamento podem ser aprovados.

Considerando que:

- o Comité teve em linha de conta o procedimento de arbitragem realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE;
- o Comité teve em linha de conta as divergências identificadas na Informação do Medicamento para Targocid e nomes associados relativamente às secções das indicações terapêuticas, posologia e modo de administração, contraindicações e advertências e precauções especiais de utilização, bem como relativamente às restantes secções do RCM;
- o Comité reviu os dados disponíveis apresentados pelo titular da AIM decorrentes dos estudos clínicos existentes, dos dados de farmacovigilância e da literatura publicada justificando a harmonização proposta do RCM;
- o Comité concordou com a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo propostos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado,

o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais os Resumos das Características do Medicamento, as Rotulagens e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Targocid e nomes associados (ver Anexo I).

Adicionalmente, o CHMP recomendou condições da Autorização de Introdução no Mercado que estão estabelecidas no Anexo IV.