

Приложение II

**Научни заключения и основания за промяна на условията в
разрешението за употреба**

Научни заключения

Пълно резюме на научната оценка за Targocid и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Тейкопланин е гликопептиден антибиотик, произведен чрез ферментация на *Actinoplanes teichomyceticus*, с *in-vitro* бактерицидно действие срещу аеробни и анаеробни грам-положителни бактерии. Това е сложен антибиотик, състоящ се от шест тясно свързани гликопептидни подкомпоненти (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 и A2-5, които формират група A2 и A3), съгласно определеното в актуалната монография за тейкопланин в Европейска фармакопея (Ph. Eur.). Някои от подкомпонентите всъщност са групи от по-малки линии, а именно A2-1, A2-3, A2-5 и A3. Подкомпонентите са разделени чрез високоефективна течна хроматография (BETX) в зависимост от техния поляритет.

Тейкопланин инхибира растежа на податливите организми, като пречи на биосинтеза на клетъчната стена на място, различно от повлияваното от бета-лактамовите антибиотици. Синтезът на пептидогликан се блокира от специфичното свързване с остатъците на D-аланил-D-аланин.

Поради различните национални решения, взети от държавите членки относно разрешаването на Targocid и свързани с него имена, Европейската комисия е уведомила ЕМА за официалното сезиране съгласно член 30 от Директива 2001/83/ЕО с оглед на преодоляване на различията между одобрените на национално ниво КХП за горепосочените продукти и по този начин – за хармонизиране на КХП в целия ЕС.

- **Въпроси, свързани с качеството**

ПРУ се възползва от възможността да хармонизира Досието за качество на Targocid и свързани с него имена като част от процедурата по сезиране.

Хармонизираното досие се отнася за активното вещество (тейкопланин) и за продуктите, които съдържат това вещество: Targocid 100, 200 mg и 400 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор и Targocid 100, 200 mg и 400 mg прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор.

Информацията за активното вещество е подадена в основното досие на активното вещество (ASMF). Подробната информация за началните материали и процеса на ферментация и пречистване е предадена и одобрена като приемлива.

Хармонизирането на спецификацията на активното вещество е необходимо, тъй като в някои държави членки са одобрени по-стриктни граници за отделните подкомпоненти в сравнение с текущата монография във Ph. Eur. Обхватът подкомпоненти на тейкопланин е по-добре характеризирани. Установени са граници за всички отделни подкомпоненти въз основа на данни за партидата при освобождаване и по време на тестовете за стабилност. Силата на активното вещество тейкопланин е изпитана съгласно монографията във Ph. Eur. за микробиологичен анализ на антибиотици. Може да се заключи, че резултатите за партидата показват добра последователност на производствения процес.

Предоставен е валиден сертификат TCE за активното вещество.

Информацията за разработване, производство и контрол на готовия продукт е представена по задоволителен начин. Досието за готовия продукт е актуализирано, за да включи проучванията за съвместимост с различни видове разтворители, сакове от PVC и спринцовки, заедно с данните за стабилност при употреба.

Силните страни на готовия продукт тейкопланин са декларирани по традиционния начин и установени във връзка с масата (напр. 200 mg и 400 mg), но като се вземе предвид променливостта на активното вещество, силата на готовия продукт, съгласно определеното от микробиологичния анализ и декларираното в IU (напр. 200 000 IU или 400 000 IU), има значение за определяне на количествената стойност на активното вещество в крайния продукт. Поради това информацията за продукта е актуализирана, за да се декларират качествените и количествените данни за активното вещество по отношение на масата и IU: всеки флакон съдържа 200mg (или 400) mg тейкопланин, еквивалентен на 200 000 IU (или 400 000 IU).

Срокът на годност на продукта се потвърждава от съответните данни за стабилността.

Резултатите от извършените тестове показват задоволителна последователност и еднообразност на важните качествени характеристики на продукта, като те на свой ред водят до заключението, че тези продукти следва да покажат задоволително и еднообразно действие.

- **Клинични въпроси**

Точка 4.1 – Терапевтични показания

Клиничната разработка се фокусира върху податливостта на грам-положителните бактерии на тейкопланин, а не върху конкретни показания. Съгласно Насоките за оценка на лекарствени продукти, показани за лечение на бактериални инфекции (CPMP/EWP/558/95 rev 2), на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) се счита за приемливо показанията да се уточняват допълнително.

Ефикасността на тейкопланин за лечение на грам-положителни инфекции е изследвана в няколко клинични проучвания, които са предадени при първоначалното разрешаване заедно с библиографията. Клиничните проучвания включват две немаскирани, несравнителни терапевтични проучвания; Европейското многоцентрово проучване EG-87-42 и Американското открито многоцентрово проучване N-86-04, както и прегледа на сравнителните проучвания, проведени с тейкопланин (EG-87-35). При повечето пациенти, включени в проучване EG-87-42 (което е по-голямото от двете несравнителни проучвания), са подозирани грам-положителни инфекции с различна локализация. По-голямата част от пациентите са с инфекции на кожата и меките тъкани (SSTI), септицемия и костно-ставни инфекции. Има и няколко случая на ендокардит, инфекции на дихателните пътища и пикочните пътища.

Лечение на инфекции, причинени от грам-положителни микроорганизми

CHMP подлага на обсъждане следните инфекции, причинени от грам-положителни микроорганизми:

- **Инфекции на кожата и меките тъкани (SSTI)**

Клиничната и бактериологична ефикасност на тейкопланин при SSTI (37,4 % от всички места на инфекции) в проучване EG-87-42 (Европейско многоцентрово проучване).

CHMP заключава, че тейкопланин следва да е показан при усложнени SSTI, т.е. тежки случаи, но не и за лечение на леки SSTI съгласно насоките на Британското дружество за антимикробна химиотерапия (BSAC), което не препоръчва системни антибиотици за лечение на SSTI.

- **Костно-ставни инфекции**

Клиничната и бактериологична ефикасност на тейкопланин е доказана едновременно в Европейското многоцентрово проучване и Американското открито многоцентрово проучване.

Съгласно одобреното от CHMP, показанието за лечение на костно-ставни инфекции е запазено, без да се посочват конкретно остеомиелит, инфекциозен артрит и протезни инфекции.

- Пневмония и инфекции на дихателните пътища

В Европейското многоцентрово проучване EG-87-42 приблизително 9 % от включените пациенти са с инфекции на долните дихателни пътища. Процентът на клинично излекуване и подобрене е около 90 %, а процентът на бактериологична успеваемост 76 %. ПРУ обсъжда и други проучвания.

Резултатите от различните проучвания, обсъдени от ПРУ, предполагат, че тейкопланин има място при овладяването на пневмония. СНМР се съгласява, че тейкопланин може да бъде показан за лечение на пневмония (болнична и извънболнична пневмония) без ограничаване на употребата му в зависимост от патогена. Въпреки това, поради ограничения обхват на антибактериално действие, е включена препратка към точка 4.4, посочваща ограничения обхват на антибактериално приложение и рационалната употреба.

- Бактериемия/септицемия/сепсис

Тъй като „сепсис“ обикновено е вторично състояние на главното място на инфекция, не е сметено за приемливо да се включи като самостоятелно показание и по тази причина е заличен от списъка с показания. Вместо това е включено показанието за бактериемия съгласно Насоките на СМР за оценка на лекарствени продукти, показани за лечение на бактериални инфекции (СМР/EWP/558/95 rev 2).

- Инфекции на пикочните пътища (UTI)

В Проучване EG-87-42 (Европейско многоцентрово проучване) е показана клиничната и бактериологична ефикасност на тейкопланин при UTI (8% от всички места на инфекции). Като се има предвид че UTI се причиняват основно от грам-отрицателни инфекции, ПРУ е на мнение, че тейкопланин има ограничена роля при овладяването на UTI. Поради това показанието е ограничено до усложнени инфекции на пикочните пътища, което е одобрено от СМР.

- Инфекциозен ендокардит

ПРУ не провежда конкретно проучване в подкрепа на това показание. Въпреки това в немаскираните проучвания (EG-87-42 и N-86-04), проведени в подкрепа на първоначалното разрешаване за употребата, са включени няколко случая на ендокардити. В проучване EG-87-42 клиничният резултат при ендокардит е 83 % (изключвайки пациентите, за които е сметено, че не подлежат на оценка).

ПРУ предоставя доказателства от публикации в подкрепа на употребата на тейкопланин в комбинация с други антимикробни средства, като аминогликозиди. По тази причина СМР одобрява предложението на ПРУ, че тейкопланин следва да се използва в комбинация с други антимикробни средства, когато това е подходящо, съгласно препратката в точка 4.4.

- Перитонит, свързан с продължителна амбулаторна перитонеална диализа (ПАПД)

Няма доказателства, които предполагат, че тейкопланин е ефективен за това показание. Действително в метаанализ на Cochrane на рандомизирани, контролирани изпитвания (RCT) при възрастни и деца със свързан с ПАПД перитонит, въпреки че основните проценти на повлияване и обостряне при интраперитонеалните (IP), базирани на гликопептиди, режими в сравнение с режимите с цефалоспорици от първо поколение не се различават помежду си, съществува по-голяма вероятност гликопептидните режими да постигнат пълно излекуване, като вероятността за неуспех на главното лечение с тейкопланин е по-малка, отколкото с ванкомицин (Wiggins et al. 2008)¹. Като се вземе предвид цялата налична информация, СМР приема, че това показание трябва да остане в хармонизираната КХП.

¹ Wiggins KJ, Cochrane Collaboration review and meta-analysis 2008.

Профилактика на инфекции, причинени от грам-положителни микроорганизми

Проведени са четири сравнителни проучвания на профилактиката.

Проучванията, проведени за обосноваване на профилактичната употреба в сърдечната хирургия, предполагат, че тейкоплин не е ефективен за предотвратяване на следоперативни инфекции.

Показанията за профилактична употреба на тейкоплин в ортопедичната хирургия не са адекватно обосновани. Данните не са счетени за достатъчно надеждни, тъй като немаскираните сравнителни проучвания не показват, че тейкоплин е по-добър от лекарствата, използвани за сравнение. По тази причина СНМР не счита за приемливо показанието за профилактична употреба на тейкоплин.

Не са подадени данни в подкрепа на употребата на тейкоплин за предотвратяване на неинфекциозен ендокардит.

Относно профилактиката в денталната хирургия, резултатите показват, че тейкоплин би могъл да бъде полезен. Това показание обаче не се препоръчва в актуалните насоки за овладяване на неинфекциозен ендокардит, както е посочено от ПРУ, и следователно СНМР счита заличаването му за приемливо.

Лечение на диария и колит, свързани с инфекции с *Clostridium difficile*

В клиничната програма за разработване на тейкоплин са проведени три открити, неконтролирани проучвания с тейкоплин лекарствена форма IV, прилаган перорално при свързана с употребата на антибиотици диария (AAD) и псевдомембранен колит (PMC), причинени от *C. difficile*. Във всички (обобщени данни) проучвания са лекувани 72 епизода на инфекции при 71 възрастни пациенти. Резултатите от тези три проучвания показват, че тейкоплин постига почти 90 % общ процент на клинично и бактериологично повлияване при пациентите, дали положителни резултати за културата и наличие на токсини. Фармакокинетиката на тейкоплин при лечение на *Clostridium difficile* е изследвана в проучване DRC342-DLI073. СНМР счита това показание за приемливо, тъй като изглежда, че тейкоплин не се абсорбира в голяма степен от стомашно-чревния тракт.

Педиатрична популация

Точка 4.1 на КХП не включва педиатричната популация във всички държави членки. В повечето от тях дозировката за деца, новородени и бебета е посочена в точка 4.2.

Осигурени са данни от четири клинични проучвания с деца, лекувани съгласно специални педиатрични протоколи, и от едно проучване със 7 новородени. Тези проучвания са малки и клиничният опит с тейкоплин при новородени, бебета и деца е ограничен. Въпреки това наличните данни предполагат, че тейкоплин, въвеждан интравенозно (IV) или интрамускулно (IM) в дози от 10 mg/kg на всеки 12 часа за 1 до 5 дози (насищаща доза), а след това в дози от 6 до 10 mg/kg веднъж дневно, е ефективен за лечение на грам-положителни инфекции, като септицемия, инфекции на кожата и меките тъкани, костно-ставни инфекции, инфекции на долните дихателни пътища и за неутропения и температура при деца. Подобно на проучванията при възрастни, клиничното излекуване е > 80 %.

Тъй като в повечето държави членки тейкоплин вече се използва при деца и клиничните насоки препоръчват употребата му при деца, показанието за употреба на тейкоплин при деца, новородени и бебета е одобрено от СНМР.

Точка 4.2 – Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Счита се, че антимикробното действие на тейкопланин зависи от това най-ниските концентрации преди следваща доза да бъдат по-високи от минималната инхибираща концентрация (МИК) за конкретните патогени и от продължителността на периода, през който най-ниските концентрации преди следваща доза остават по-високи от МИК. ПРУ предлага за повечето инфекции да се поддържат най-ниски плазмени концентрации преди следваща доза от 10 mg/l (при измерване с високоефективна течна хроматография) и да се обмислят по-високи концентрации от 15 до 30 mg/l при тежки инфекции с ендокардит, септичен артрит и остеомиелит.

Въз основа на симулации Monte Carlo, проведени от Yamada et al², ПРУ предлага насищаща доза от 6 mg/kg два пъти дневно за 3 приложения при повечето инфекции и 12 mg/kg два пъти дневно за 3 до 5 приложения при костно-ставни инфекции и инфекциозен ендокардит. Насищащата доза от 12 mg/kg два пъти дневно отговаря на актуалните препоръки в КХП във Франция и Финландия. В точки 4.4 и 4.8 на КХП е включено предупреждение, че пациентите трябва да се следят внимателно за нежелани лекарствени реакции, когато се прилагат дози по-високи от 12 mg/kg два пъти дневно.

Тъй като данните за безопасността на насищащата доза от 12 mg/kg два пъти дневно (24 mg/kg/ден) са ограничени, ПРУ се съгласява с искането на CHMP за извършване на подходящо проучване на безопасността след разрешаването за употреба (post authorisation safety study, PASS), за да се оцени безопасността на по-високата насищаща доза от 12 mg/kg два пъти дневно (24 mg/kg/ден). ПРУ се съгласява и с искането на CHMP да предаде план за управление на риска (в който да бъде включен протокола PASS), по-конкретно да се занимае по подходящ начин с потенциалния риск от повишена честота на нефротоксичност и други сериозни нежелани реакции при насищаща доза от 12 mg/kg два пъти дневно (24 mg/kg/ден).

Съгласно текущата практика в някои държави членки е запазена поддържащата доза от 6-12 mg/kg веднъж дневно в зависимост от вида инфекция: 6 mg/kg веднъж дневно за инфекции с усложнения на кожата, меките тъкани, пикочните пътища и пневмония и 12 mg/kg веднъж дневно за костно-ставни инфекции и ендокардит.

Общата продължителност на лечение с тейкопланин не е посочена точно, тъй като тя трябва да се коригира при всеки отделен случай, в зависимост от основния вид инфекция и тежестта ѝ, клиничното повлияване на пациента и пациентските фактори, като възраст и бъбречна функция. За неинфекциозен ендокардит CHMP счита, че 21 дни са минималният период на приложение, а лечението, продължаващо по-дълго от 4 месеца, следва да се избягва.

Начин на приложение

Въпреки че не са предоставени доказателства относно фармакокинетиката, CHMP счита за приемлива обосновката за наличието на болусна алтернатива на 30-минутната инфузия, за да се улесни прилагането в извънболнична обстановка. Targocid не се въвежда по интравентрикуларен път и това е посочено като специално предупреждение в точка 4.4.

² 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.

Измерване на серумната концентрация

Информацията за измерване на най-ниските серумни концентрации преди следваща доза тейкопланин чрез Високоэффективна течна хроматография (ВЕТХ) и метода Флуорисцентен поляризационен имуноанализ (FPIA) е счетена за приемлива от СНМР. Тъй като е предложено насищащата доза да се прилага от 3 до 5 пъти, в КХП е посочено, че при завършване на насищащия дозов режим трябва да се следят най-ниските серумни концентрации преди следваща доза. Препоръчва се и измерване на най-ниските серумни концентрации преди следваща доза поне веднъж седмично при поддържащо лечение.

Педиатрична популация

В четирите публикувани проучвания от първоначалното досие дозовите режими на тейкопланин в проучванията варират от единична доза 6 mg/kg до насищаща доза от 10 mg/kg на всеки 12 часа за 3 дози, последвано от 10 mg/kg ежедневна поддържаща доза.

Въпреки че не е изготвен модел на фармакокинетиката и фармакодинамиката, предложената дозировка за деца се основава на симулации Monte Carlo, проведени от Lucas et al през 2004 г.³ и Reed през 1997 г.⁴, които са счетени за приемливи от СНМР.

Възрастни пациенти и пациенти в старческа възраст с увредени бъбречни функции

Включено е изискването за корекция на дозата при пациенти с бъбречни увреждания от четвъртия ден на лечение с тейкопланин.

Точка 4.3 – Противопоказания

ПРУ внася едно изменение в точка 4.3 относно свръхчувствителност към тейкопланин (или към някое от помощните вещества).

Точка 4.4 – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Формулировката на основните показатели за безопасност (CSP), понастоящем одобрена в контекста на процедурата по разделяне на работата по оценката на ПАДБ с номер GR/H/PSUR/0001/001, е предложена от ПРУ за хармонизираната КХП. Цялата важна информация за безопасността, включена в КХП, е описана по реда на значението си: реакции на свръхчувствителност, свързани с инфузиите реакции (Синдром на червения човек), тежки булзни реакции (включително Синдром на Стивънс-Джонсън (SJS) и токсична епидермална некроза (TEN)), предупреждение относно възможните нежелани лекарствени реакции при по-висока насищаща доза от 12 mg/kg два пъти дневно (24 mg/kg/ден), тромбоцитопения, нефротоксичност, ототоксичност и суперинфекция. ПРУ предлага, а СНМР одобрява изменение на предупреждението относно реакциите на свръхчувствителност, за да се разгледат докладваните случаи с летален изход и да се подчертае възможността за кръстосана свръхчувствителност към ванкомицин. Не са намерени данни, които да оправдаят включването на твърдението „конвулсии след интравентрикуларно приложение“. Въпреки това в тази точка е добавено предупреждение, че „Тейкопланин не трябва да се прилага по интравентрикуларен път“.

Точка 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Липсата на взаимодействие между тейкопланин и други антибиотични, антихипертонични, кардиотропични, антидиабетични средства и анестетични средства е включена в предложената хармонизирана КХП.

³ 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.

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

ПРУ не е изследвал фармакокинетичните междулекарствени взаимодействия с тейкопланин и не са открити публикувани данни в литературата. ПРУ добавя в КХП, а СМНР одобрява, декларация относно отсъствието на специални проучвания на взаимодействието.

Относно взаимодействията с тейкопланин, известно е, че поради потенциала за нарастване на нежеланите лекарствени реакции, тейкопланин трябва да се прилага внимателно при пациенти, едновременно приемащи нефротоксични или ототоксични лекарства, като аминогликозиди, амфорецин В, циклоспорин и фуросемид. Тази информация е предложена от ПРУ за включване в хармонизираната КХП и счестена за приемлива от СМНР.

Точка 4.6 – Фертилитет, бременност и кърмене

ПРУ коригира текста, за да отговаря на CSP и на Насоките на СМНР за оценка на риска на лекарствените продукти върху човешкото възпроизводство и кърмене: От данните до етикетирването (ЕМЕА/СМНР/203927/2005). Заявителят не е предоставил данни, които доказват липсата на ефект върху кърмените новородени и бебета; по тази причина е заличено изречението „Не се очакват ефекти върху кърмените новородени/бебета, тъй като тейкопланин не се абсорбира перорално“. Съгласно насоките на СМНР и Насоките за КХП, заявителят е включил и информацията относно фертилитета.

Предложената формулировка е счестена за приемлива от СМНР.

Точка 4.7 - Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Формулировката на CSP, договорена при процедурата по поделяне на работата по оценката на ПАДБ (GR/H/PSUR/0001/001), е счестена за приемлива от СМНР.

Точка 4.8 - Нежелани реакции

Като цяло нежеланите реакции, посочени в CSP, договорени при процедурата по поделяне на работата по оценката на ПАДБ номер GR/H/PSUR/0001/001, са включени в точка 4.8 на предложената хармонизирана КХП, като са използвани предпочитаните термини (PT) на MedDRA и класификация по системно-органен клас (SOC).

Честотите на всички изброени нежелани лекарствени реакции са изчислени чрез използване на данни от резултатите от собствените клинични изпитвания, използвани за подаване на първоначалното заявление, и те са били включени в CSP при процедурата по поделяне на работата по оценката на ПАДБ номер GR/H/PSUR/0001/001, която е одобрена от държавите членки. Предложената хармонизирана КХП, отразяваща промените, е счестена за приемлива от СМНР.

Ефектът от по-високите насищащи дози (съгласно предложеното в точка 4.2) върху възможното възникване на нежелани лекарствени реакции също е разгледан от ПРУ. Тъй като тази насищаща доза от 12 mg/kg два пъти дневно (24 mg/kg/ден) не е безспорно установена, в точка 4.8 на КХП е включена ясна декларация, че пациентите трябва да се наблюдават внимателно за нежелани реакции, когато се прилагат дози, по-високи от 12 mg/kg два пъти дневно (24 mg/kg/ден). В допълнение, както беше споменато по-горе, от ПРУ е поискано да проведе подходящо проучване PASS за оценка на безопасността на тази по-висока доза.

Точка 4.9 – Предозиране

Не са определени нови специфични реакции, дължащи се на предозиране с тейкопланин, при популацията възрастни пациенти. В педиатричната популация не са докладвани нежелани лекарствени реакции в повечето случаи на предозиране с тейкопланин; възможно е безпокойството и повръщането да се дължат на съпътстващи лечения или на клиничната ситуация. Формулировката на CSP, договорена при процедурата по поделяне на работата по оценката на ПАДБ (номер GR/H/PSUR/0001/001), е счестена за приемлива от СМНР.

Точка 5.1 - Фармакодинамични свойства

Антибактериалният обхват е актуализиран съгласно бележките към Насоките на CHMP за оценка на лекарствени продукти, показани за лечение на бактериални инфекции (CPMP/EWP/588/95 rev 2).

В настоящата версия на граничните стойности на МИК съгласно Европейския комитет за изпитване на антимикробната чувствителност (EUCAST) граничната стойност на резистентност за *Staphylococcus aureus* е понижена до >2 mg/ml, за да се избегне докладването на гликопептидни средно резистентни изолати на *Staphylococcus aureus* (GISA), тъй като сериозните инфекции с GISA не са лечими с повишени дози ванкомицин или тейкопланин.

Относно *Enterococcus spp.*, граничната стойност на резистентност за тейкопланин е понижена до >2 mg/ml, за да се избегне грешното докладване на изолати с Ван-А-медирана резистентност. За коагулаза-негативните стафилококи (CoNS), граничната стойност на резистентност е >4 mg/ml.

Микробиологичният обхват на тейкопланин включва стафилококи, включително *Staphylococcus aureus*, податливи или резистентни на метицилин, *Streptococcus pneumoniae* и други стрептококи, които включват основно *Streptococcus pyogenes*, представители на зелените стрептококи и *Enterococcus faecalis*.

Скорешните проучвания на активността в зависимост от времето до загиване потвърждават, че *in vitro* бактерицидната дейност на тейкопланин е оптимално тествана съгласно насоките на Института за клинични и лабораторни стандарти (CLSI), с допустимо отклонение от 24 часа.

Точка 5.2 – Фармакокинетични свойства

Хармонизирането на точката за фармакокинетиката в КХП на тейкопланин се базира на данни, които са предоставени за пръв път в първоначалното заявление за разрешаване за употреба, като след проучване на литературата са включени и по-скорошни данни. Предложеният от ПРУ общ формат отговаря на насоките на ЕС относно КХП и по тази причина е снетен за приемлив от CHMP. Включени са и данните за линейност на фармакокинетиката, както и декларацията относно специалните популации съгласно гореспоменатите насоки на ЕС.

Точка 5.3 – Предклинични данни за безопасност

Предложената хармонизирана КХП е актуализирана с допълнителна информация за целевите органи и репродуктивната токсичност. Докладваните предклинични данни за безопасност подкрепят предложените изменения и са предоставени с експертен доклад за токсикологичната и фармакологичната документация. По искане на CHMP са включени допълнителни изменения във формулировката на точката относно репродуктивната токсичност.

Листовка (PL)

След промените в КХП са направени и няколко съответстващи промени в листовката. Извършено е тестване на четливостта, предадено при процедурата по сезиране. Окончателната формулировка на листовката е одобрена от CHMP.

Дейности за намаляване на риска

Проучване на безопасността след разрешаването за употреба (PASS)

Тъй като данните за безопасността на насиращата доза от 12 mg/kg два пъти дневно (24 mg/kg/ден) са ограничени, CHMP изисква от ПРУ да извърши подходящо проучване на безопасността след разрешаването за употреба (PASS), за да се оцени безопасността на по-високата насираща доза от 12 mg/kg два пъти дневно (24 mg/kg/ден). Това проучване PASS е поставено като изискване към разрешението за употреба.

ПРУ предава протокола на проучването за оценка от Европейската агенция по лекарствата и от Комитета за оценка на риска в областта на лекарствената безопасност (PRAC) съгласно изискванията на модул VIII от Добрите практики в областта на лекарствената безопасност (GVP) (Приложение I). Протоколите, резюметата и окончателните доклади от проучванията се предават във формата, посочен в Приложение III към Регламента за изпълнение (EU) № 520/2012 на Комисията. Протоколът от проучването се вписва в електронния регистър на ЕС за проучванията след разрешаване за употреба (Регистър EU PAS) преди началото на събирането на данни.

Протоколът на неинтервенционното проучване PASS се предава в рамките на 2 месеца от решението на Комисията.

План за управление на риска (ПУР)

CHMP изисква от ПРУ да предаде ПУР в рамките на 6 месеца от решението на Комисията, който разглежда по подходящ начин потенциалния риск от повишена честота на нефротоксичност и други сериозни нежелани лекарствени реакции при насищаща доза от 12 mg/kg два пъти дневно (24 mg/kg/ден). Протоколът на проучване PASS трябва също да се включи в ПУР.

Основания за промяна на условията в разрешението за употреба

В заключение, въз основа на оценката на предложенията, предадени от ПРУ и дискусиите на Комитета, CHMP приема хармонизираната информация за продукта, която се състои от кратка характеристика на продукта (КХП), етикети и листовки относно Targocid и свързани с него имена.

Приет е и хармонизираният Модул 3.

Въз основа на горепосоченото CHMP е на мнение, че съотношението полза/риск на Targocid и свързани с него имена е благоприятно, а хармонизираните с информацията за продукта документи са приемливи.

Като има предвид, че

- Комитетът взе предвид сезирането съгласно член 30 от Директива 2001/83/ЕО.
- Комитетът взе предвид посочените несъответствия в информацията за продукта за Targocid и свързани с него имена във връзка с точките относно терапевтичните показания, дозировката и начина на приложение, противопоказанията и специалните предупреждения и предпазни мерки при употреба, както и останалите точки от КХП.
- Комитетът разгледа подадените от ПРУ налични данни от съществуващи клинични проучвания, данни в областта на лекарствената безопасност и публикуваната литература, които оправдават предложената хармонизация на КХП.
- Комитетът одобри хармонизирането на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката, предложено от притежателя на разрешението за употреба.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешенията за употреба за Targocid и свързани с него имена в кратката характеристика на продукта, етикета и листовката, посочени в Приложение III (вж. Приложение I).

Освен това CHMP препоръчва условия на разрешението за употреба съгласно посоченото в Приложение IV.