

## **Bilag II**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen**

## Videnskabelige konklusioner

### Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Targocid og relaterede navne (se bilag I)

Teicoplanin er et antibiotikum i glykopeptidgruppen, der fremstilles ved fermentering af *Actinoplanes teichomyceticus* og har baktericid virkning *in vitro* mod aerobe og anaerobe grampositive bakterier. Det er et komplekst antibiotikum, der består af seks nært beslægtede glykopeptid-underkomponenter (A2-gruppen, der består af A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 og A2-5, samt A3) som fastlagt i den gældende monografi for teicoplanin i Den Europæiske Farmakopé (Ph. Eur.). Nogle af underkomponenterne er i virkeligheden grupper af mindre toppe, dette gælder således for A2-1, A2-3, A2-5 og A3. Underkomponenterne separeres ved HPLC efter polaritet.

Teicoplanin hæmmer væksten af følsomme organismer ved at gribe ind i biosyntesen af cellevæggen på et andet sted end det, der angribes af  $\beta$ -lactamantibiotika. Det blokerer syntesen af peptidoglycaner ved specifik binding til D-alanyl-D-alanin-rester.

På grund af medlemsstaternes divergerende nationale afgørelser ved godkendelsen af Targocid og relaterede navne foretog Europa-Kommissionen en officiel indbringelse til EMA sekretariat i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF, som ændret, med henblik på at ophæve divergenserne mellem de nationalt godkendte produktresuméer for ovennævnte produkter og dermed harmonisere de divergerende produktresuméer i EU.

- **Spørgsmål vedrørende kvalitet**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen benyttede lejligheden til som led i henvisningsproceduren at harmonisere dossieret vedrørende kvalitet for Targocid og relaterede navne.

Det forelagte harmoniserede dossier omfattede det aktive indholdsstof teicoplanin og produkter, der indeholder dette stof: Targocid, pulver til injektionsvæske/infusionsvæske, opløsning, 100, 200 og 400 mg, og Targocid, pulver og solvens til injektionsvæske/infusionsvæske, opløsning, 100, 200 og 400 mg.

Oplysningerne om det aktive indholdsstof blev forelagt i en Active Substance Master File (ASMF). Der blev givet detaljerede oplysninger om udgangsmaterialer og fermenterings- og rensningsproces, som blev godkendt.

Der var behov for harmonisering af specifikationen af det aktive stof, da de godkendte grænser for de enkelte underkomponenter i nogle medlemsstater var strammere end i den gældende Ph. Eur.-monografi. Underkomponenterne af teicoplanin er blevet bedre karakteriseret. Der er fastsat grænser for hver enkelt underkomponent baseret på batchdata fra frigivelse og fra stabilitetsprøver. Teicoplanin styrkebestemmes i henhold til Ph. Eur.-monografien om mikrobiologisk assay af antibiotika. Det konkluderes, at batchresultaterne viser god ensartethed af fremstillingsprocessen.

Der blev forelagt et gyldigt TSE-certifikat for det aktive indholdsstof.

De forelagte oplysninger om udvikling, fremstilling og kontrol af det færdige produkt er tilfredsstillende. Dossieret for det færdige produkt er opdateret med undersøgelser af forlidelighed med forskellige typer solvenser, PVC-posere og sprøjter samt undersøgelse af stabilitet i brug.

Styrkerne af det færdige produkt indeholdende teicoplanin er deklareret på sædvanlig måde og specificeret i masseenheder (f.eks. 200 mg og 400 mg), men på grund af variabiliteten af det aktive stof afgøres mængden heraf i det færdige produkt ved det færdige produkts styrke, bestemt ved mikrobiologisk assay og angivet i IE (f.eks. 200 000 IE eller 400 000 IE). Produktinformationen blev derfor opdateret, så det aktive stof deklarerer kvalitativt og kvantitativt i masseenheder og i IE: Hvert hætteglas indeholder 200 mg (eller 400 mg) teicoplanin, svarende til 200 000 IE (eller 400 000 IE).

Produktets opbevaringstid støttes af relevante stabilitetsdata.

Resultaterne af de udførte test viser tilfredsstillende overensstemmelse og ensartethed af produkternes vigtigste kvalitetsegenskaber, hvorfor det blev konkluderet, at produkterne må forventes at have tilfredsstillende og ensartede præstationer.

- **Kliniske spørgsmål**

#### **Afsnit 4.1 – Terapeutiske indikationer**

Den kliniske udvikling var rettet mod følsomheden af grampositive bakterier for teicoplanin, ikke mod bestemte indikationer. Det blev anset for acceptabelt at fastlægge indikationerne nærmere, hvilket er i overensstemmelse med CHMP's vejledning om vurdering af lægemidler til behandling af bakterielle infektioner ("Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections" (CPMP/EWP/558/95 rev 2)).

Virningen af teicoplanin til behandling af infektioner med grampositive organismer var omfattet af en række kliniske undersøgelser, der sammen med litteraturhenvisninger blev forelagt ved den oprindelige godkendelse. De kliniske undersøgelser omfattede to åbne, ikke-sammenlignende terapeutiske undersøgelser: den europæiske multicenterundersøgelse (EG-87-42) og den amerikanske åbne multicenterundersøgelse (N-86-04) samt et resume af de sammenlignende undersøgelser med teicoplanin (EG-87-35). Størstedelen af patienterne i undersøgelse EG-87-42 (som er den største af de to ikke-sammenlignende undersøgelser) havde grampositive infektioner med forskellig lokalisering, hovedsagelig infektioner i hud og underliggende væv (SSTI), septikæmi og infektioner i knogler og led. Der var desuden enkelte tilfælde af endokarditis, luftvejsinfektioner og urinvejsinfektioner.

#### Behandling af infektioner forårsaget af grampositive mikroorganismer

Følgende infektioner forårsaget af grampositive mikroorganismer blev gennemgået af CHMP:

- Infektioner i hud og underliggende væv (SSTI)

Virningen af teicoplanin ved SSTI blev påvist klinisk og bakteriologisk (37,4 % af alle infektionssteder) i undersøgelse EG-87-42 (den europæiske multicenterundersøgelse).

CHMP Konkluderede, at teicoplanin bør være indiceret ved komplicerede svære tilfælde af SSTI, men ikke ved mindre SSTI. Dette er i overensstemmelse med retningslinjerne fra British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC), som ikke anbefaler systemiske antibiotika ved SSTI.

- Infektioner i knogler og led

Virningen af teicoplanin blev påvist klinisk og bakteriologisk i både den europæiske multicenterundersøgelse og den amerikanske åbne multicenterundersøgelse.

Indikationen behandling af infektioner i knogler og led er bibeholdt uden konkret nævnelse af osteomyelitis, septisk arthritis eller infektioner i forbindelse med proteser. Dette blev godkendt af CHMP.

- Pneumoni og luftvejsinfektioner

I den europæiske multicenterundersøgelse EG-87-42 havde ca. 9 % af patienterne nedre luftvejsinfektioner. Den kliniske helbredelses- og bedringsrate var omkring 90 %, og den bakteriologiske succesrate var 76 %. Også andre undersøgelser blev gennemgået af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

De forskellige undersøgelser, som blev gennemgået af indehaveren af markedsføringstilladelsen, viser, at teicoplanin har en plads i behandlingen af pneumoni. CHMP godtog, at teicoplanin er indiceret til behandling af pneumoni (hospitals- og samfundserhvervet) uden indskrænkning baseret på patogen organisme. På grund af teicoplanins begrænsede antibakterielle spektrum er der imidlertid indsat en

krydshenvisning til punkt 4.4 med en kommentar om dets begrænsede antibakterielle spektrum og rationelle anvendelse.

- Bakteriæmi/septikæmi/sepsis

“Sepsis” er sædvanligvis sekundær til en infektion med et primært infektiøst fokus og kunne derfor ikke godtages som selvstændig indikation, men blev slettet fra listen over indikationer. I stedet er angivet indikationen bakteriæmi i overensstemmelse med CHMP’s retningslinjer for vurdering af lægemidler til behandling af bakterielle infektioner (“Guideline on the Evaluation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Bacterial Infections” (CPMP/EWP/558/95 rev 2”).

- Urinvejsinfektioner (UTI)

Virksomheden af teicoplanin er påvist klinisk og bakteriologisk ved urinvejsinfektioner (8 % af alle infektiøse foci) i undersøgelse EG-87-42 (den europæiske multicenterundersøgelse). Da urinvejsinfektioner hovedsagelig skyldes gramnegative organismer, anså indehaveren af markedsføringstilladelsen teicoplanins rolle for at være begrænset ved urinvejsinfektioner. Indikationen blev derfor indskrænket til komplicerede urinvejsinfektioner, hvilket godkendtes af CHMP.

- Infektøs endokarditis

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har ikke udført specifikke undersøgelser til underbygning af denne indikation. Der var imidlertid enkelte tilfælde af endokarditis i de åbne undersøgelser (EG-87-42 og N-86-04), der blev udført til den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse. I undersøgelse EG-87-42 var det kliniske resultat for endokarditis 83 % (når der ses bort fra ikke-evaluerbare patienter).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har forelagt evidens fra publikationer til støtte for anvendelse af teicoplanin kombineret med andre antimikrobielle stoffer såsom aminoglykosider. CHMP tilsluttede sig derfor markedsføringstilladelsesindehaverens forslag om, at teicoplanin, når det er hensigtsmæssigt, bør anvendes i kombination med andre antimikrobielle midler som nævnt i krydshenvisningen i punkt 4.4.

- Peritonitis i forbindelse med vedvarende ambulante peritonealdialyse (CAPD)

Der er evidens for, at teicoplanin er effektivt ved denne indikation. Således viste en Cochrane-metaanalyse af randomiserede kontrollerede undersøgelser (RCT) hos voksne og børn med CAPD-betinget peritonitis, at skønt raterne af primært respons og recidiv ikke afveg mellem intraperitoneale (IP) glykopeptidbaserede regimer og regimer med førstegenerations cefalosporiner, var der større sandsynlighed for fuldstændig helbredelse med glykopeptidregimerne, og primært behandlingssvigt var mindre sandsynligt med teicoplanin end med vancomycin (Wiggins et al., 2008)<sup>1</sup>. Efter gennemgang af alle foreliggende oplysninger fandt CHMP, at denne indikation bør bibeholdes i det harmoniserede produktresumé.

#### Forebyggelse af infektioner forårsaget af grampositive mikroorganismer

Der blev udført fire sammenlignende undersøgelser af forebyggelse.

De forelagte undersøgelser til støtte for profylaktisk anvendelse ved hjertekirurgi viste, at teicoplanin ikke var effektivt til forebyggelse af postoperative infektioner.

Indikationen profylaktisk anvendelse af teicoplanin ved ortopædkirurgi var ikke tilstrækkeligt underbygget. Dataene blev ikke anset for tilstrækkeligt holdbare, da de bestod af åbne, sammenlignende undersøgelser, hvor teicoplanin ikke var bedre end sammenligningsstofferne. Indikationen profylaktisk anvendelse af teicoplanin blev derfor ikke godtaget af CHMP.

Vedrørende forebyggelse af infektøs endokarditis blev der ikke forelagt data.

---

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

Resultaterne ved profylaktisk anvendelse ved tandkirurgiske indgreb tyder på, at teicoplanin kan være nyttigt. Denne indikation anbefales imidlertid ikke i de gældende retningslinjer for behandling af infektiøs endokarditis som udpeget af indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvorfor CHMP anså det for acceptabelt at slette den.

#### Behandling af diarré og colitis ved infektion med *Clostridium difficile*

I det kliniske udviklingsprogram for teicoplanin blev der udført tre åbne, ikke kontrollerede undersøgelser med i.v.-formuleringen af teicoplanin, der blev administreret oralt mod antibiotika-associeret diarré (AAD) og pseudomembranøs colitis (PMC) forårsaget af *C. difficile*. I alt (pooled data) behandlede 72 infektionsepisoder hos 71 voksne patienter. Disse tre undersøgelser viste, at der med teicoplanin opnås en klinisk og bakteriologisk total responsrate på næsten 90 % hos dyrknings- og toksinpositive patienter. Farmakokinetikken af teicoplanin ved behandling af infektioner med *Clostridium difficile* blev undersøgt i undersøgelse DRC342-DLI073. CHMP godtog denne indikation, da det fremgår, at teicoplanin ikke optages fra mave-tarmkanalen i større omfang.

#### Pædiatrisk population

Punkt 4.1 af produktresuméet omfatter ikke i alle medlemsstater den pædiatriske population. I de fleste af dem er dosering for børn og nyfødte angivet i punkt 4.2.

Der blev forelagt fire kliniske undersøgelser med børn, der blev behandlet efter særlige pædiatriske protokoller, og en undersøgelse med 7 nyfødte. Undersøgelserne var små, og de kliniske erfaringer med teicoplanin til nyfødte, spædbørn og børn er begrænsede. De foreliggende data tyder imidlertid på, at teicoplanin, indgivet i.v. eller i.m. med 10 mg/kg hver 12. time med 1-5 doser (initialdosering), derefter 6-10 mg/kg én gang dagligt, er effektivt til behandling af børn med grampositive infektioner såsom septikæmi, infektion i hud og underliggende væv og i knogler og led, nedre luftvejsinfektioner samt neutropeni og feber. Den kliniske helbredelsesrate var > 80 % på linje med resultaterne i undersøgelserne hos voksne.

Da teicoplanin i de fleste medlemsstater i forvejen anvendes hos børn, og kliniske retningslinjer anbefaler dets brug hos børn, tilsluttede CHMP sig indikationen for teicoplanin hos børn, herunder nyfødte og spædbørn.

### **Punkt 4.2 – Dosering og administration**

#### Dosering

Den antimikrobielle aktivitet af teicoplanin menes at bero på det tidsrum, hvor dalkoncentrationerne er højere end MIC-værdierne for de givne patogener. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremført, at dalkoncentrationerne ved de fleste infektioner bør holdes på 10 mg/l (målt med high performance væskechromatografi), og at der bør tilstræbes højere koncentrationer på 15-30 mg/l ved svære infektioner såsom endokarditis, septisk arthritis og osteomyelitis.

Baseret på Monte Carlo-simuleringer udført af Yamada et al<sup>2</sup> har indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslået en initialdosering med 6 mg/kg to gange dagligt med tre administrationer til de fleste infektioner, og 12 mg/kg to gange dagligt med tre til fem administrationer ved infektioner i knogler og led samt infektiøs endokarditis. En initialdosering på 12 mg/kg to gange dagligt svarer til de nuværende anbefalinger i produktresuméerne i Frankrig og Finland. I punkt 4.4 og 4.8 af produktresuméet er der indsat en advarsel om, at patienterne bør overvåges særligt ved anvendelse af den højere dosering på 12 mg/kg to gange dagligt.

---

<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 COPD 40; 2012(344): 348-218.

Da der kun findes begrænsede sikkerhedsdata om initialdoseringen på 12 mg/kg to gange dagligt (24 mg/kg/dag), har indehaveren af markedsføringstilladelsen indvilliget i CHMP's anmodning om at udføre en fyldestgørende sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring (PASS) til vurdering af sikkerheden af den højere initialdosering på 12 mg/kg to gange dagligt (24 mg/kg/dag). Indehaveren af markedsføringstilladelsen har desuden imødekommet CHMP's anmodning om at forelægge en risikostyringsplan (som indeholder PASS-protokollen), navnlig med tilstrækkeligt henblik på den vigtige potentielle risiko for øget forekomst af nefrotoksicitet og andre alvorlige bivirkninger ved en initialdosering på 12 mg/kg to gange dagligt (24 mg/kg/dag).

Vedligeholdelsesdoseringen på 6-12 mg/kg én gang dagligt, afhængigt af infektionens art, blev bibeholdt svarende til den nuværende praksis i nogle medlemsstater: 6 mg/kg én gang dagligt til komplicerede infektioner i hud og underliggende væv samt urinvejsinfektioner og pneumoni, og 12 mg/kg én gang dagligt til infektioner i knogler og led samt endokarditis.

Den samlede behandlingsvarighed med teicoplanin er ikke angivet nøjagtigt, da den bør tilpasses individuelt efter den underliggende infektions art og sværhed, patientens kliniske respons og patientfaktorer såsom alder og nyrefunktion. Til infektiøs endokarditis fandt CHMP, at behandlingsperioden bør være mindst 21 dage, men at behandling ud over 4 måneder bør undgås.

#### Administration

Skønt der ikke er forelagt farmakokinetiske data, kunne CHMP godtage rationalet om at råde over en bolus som alternativ til en 30 minutter lang infusion for at lette anvendelsen i ambulante omgivelser. Targocid administreres ikke intravenøst, hvilket er anført som en særlig advarsel i punkt 4.4.

#### Måling af serumkoncentration

CHMP godtog oplysningerne om måling af serum-dalkoncentrationerne af teicoplanin med high performance væskechromatografi (HPLC) og fluorescens-polarisations-immunoassay (FPIA). Da initialdosis påtænkes givet 3-5 gange, anføres det i produktresuméet, at serum-dalkoncentrationerne bør overvåges, når initialdosisregimet er afsluttet. Under vedligeholdelsesbehandlingen anbefales desuden måling af serum-dalkoncentrationerne mindst én gang ugentligt.

#### Pædiatrisk population

I de fire publicerede undersøgelser i den oprindelige dokumentation rakte dosisregimerne for teicoplanin fra engangsdosering med 6 mg/kg til en initialdosering bestående af tre doser med 10 mg/kg hver 12. time efterfulgt af 10 mg/kg/dag som vedligeholdelsesdosis.

Der er ikke opstillet en farmakokinetisk-farmakodynamisk model, men den ansøgte dosering til børn bygger på Monte Carlo-simuleringer foretaget af Lucas et al i 2004<sup>3</sup> og Reed i 1997<sup>4</sup>, hvilket CHMP godtog.

#### Voksne og ældre med nedsat nyrefunktion

Ved nedsat nyrefunktion angives behovet for dosisjustering fra fjerde behandlingsdag med teicoplanin.

### **Afsnit 4.3 – Kontraindikationer**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har ændret punkt 4.3, så det kun omfatter overfølsomhed over for teicoplanin (eller over for et eller flere af hjælpestofferne).

<sup>3</sup> Fink JC, Blahut SA, Reddy 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 Clin Oncol 1997; 39: 789-96.

#### **Punkt 4.4 – Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Til det harmoniserede produktresumé påtænkte indehaveren af markedsføringstilladelsen at anvende ordlyden af de centrale sikkerhedsoplysninger (CSP), der på nuværende tidspunkt er godkendt i forbindelse med arbejdsdelingsproceduren GR/H/PSUR/0001/001 vedrørende PSUR. Alle vigtige sikkerhedsoplysninger, der er indeholdt i produktresuméet, er anført efter faldende vigtighed: Hypersensitivitetsreaktioner, infusionsrelaterede reaktioner ("red man syndrom"), svære bulløse reaktioner (herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)), en advarsel om mulige bivirkninger ved anvendelse af den højere initialdosis på 12 mg/kg to gange dagligt (24 mg/kg/dag), trombocytopeni, nefrotoksicitet, ototoksicitet og superinfektion. Indehaveren af markedsføringstilladelsen påtænkte en modificeret advarsel om hypersensitivitetsreaktioner med henblik på de indberettede fatale tilfælde og med stærkere fremhævelse af muligheden for krydsallergi over for vancomycin; dette blev godkendt af CHMP. Der blev ikke forelagt data som støtte for en erklæring om "kramper efter intraventrikulær administration". Alligevel er der under dette punkt indsat advarslen "teicoplanin bør ikke administreres intraventrikulært".

#### **Punkt 4.5 – Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Oplysning om den manglende interaktion mellem teicoplanin og andre antibiotika, antihypertensiva, kardiotope midler, antidiabetika og anæstetika er indeholdt i det foreslåede harmoniserede produktresumé.

Der er ikke udført farmakokinetiske lægemiddelinteraktionsundersøgelser med teicoplanin af indehaveren af markedsføringstilladelsen, og der er ikke fundet data herom i den publicerede litteratur. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har i produktresuméet tilføjet en erklæring om de manglende specifikke interaktionsundersøgelser, hvilket godkendtes af CHMP.

Vedrørende interaktioner med teicoplanin vides det, der på grund af potentialet for øgede bivirkninger bør udvises forsigtighed ved anvendelse til patienter i samtidig behandling med nefrotoksiske eller ototoksiske lægemidler såsom aminoglykosider, amphotericin B, ciclosporin og furosemid. Denne oplysning foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen at indsætte i det harmoniserede produktresumé, hvilket blev godkendt af CHMP.

#### **Punkt 4.6 – Fertilitet, graviditet og amning**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har rettet teksten ind efter de centrale sikkerhedsoplysninger (CSP) og efter CHMP's retningslinjer for vurdering af lægemiddelforårsaget risiko for reproduktion og laktation hos mennesker: "From Data to labelling" (EMA/CHMP/203927/2005). Ansøgeren har ikke forelagt data, der påviser fravær af effekt på ammede nyfødte og spædbørn; derfor slettes sætningen "teicoplanin forventes ikke at påvirke nyfødte/spædbørn, da det ikke optages ved oral indgift". Ansøgeren har desuden indsat oplysninger vedrørende fertilitet i overensstemmelse med CHMP's retningslinjer og retningslinjerne for produktresuméer.

Den foreslåede ordlyd blev godkendt af CHMP.

#### **Punkt 4.7 – Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

CHMP godkendte ordlyden af de centrale sikkerhedsoplysninger, der blev aftalt under PSUR-arbejdsdelingsproceduren (GR/H/PSUR/0001/001).

#### **Punkt 4.8 – Bivirkninger**

Overordnet er de bivirkninger, der er anført i de centrale sikkerhedsoplysninger, som blev aftalt under PSUR-arbejdsdelingsprocedure nr. GR/H/PSUR/0001/001, optaget i punkt 4.8 af det ansøgte harmoniserede produktresumé med anvendelse af de af MedDRA foretrukne betegnelser og inddelt efter systemorganklasse.

Hyppighederne af alle de opførte bivirkninger er beregnet på grundlag af data fra interne kliniske undersøgelsesresultater, der blev anvendt i den oprindelige ansøgning, og disse blevet indarbejdet i de centrale sikkerhedsoplysninger under PSUR-arbejdsdelingsprocedure nr. GR/H/PSUR/0001/001, hvilket

blev godkendt af medlemsstaterne. CHMP godkendte det foreslåede harmoniserede produktresumé, der afspejler ændringerne.

Også muligheden for lægemiddelreaktioner som følge af den højere initialdosering (som der gives mulighed for i punkt 4.2) er taget op af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Da den indledende dosering på 12 mg/kg to gange dagligt (24 mg/kg/dag) ikke er veletableret, er der i produktresuméets punkt 4.8 indsat en erklæring om, at patienterne bør overvåges særligt for bivirkninger ved den højere dosering på 12 mg/kg to gange dagligt (24 mg/kg/dag). Desuden er indehaveren af markedsføringstilladelsen som nævnt blevet anmodet om at udføre en passende sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring (PASS) til vurdering af sikkerheden af denne højere dosering.

#### **Punkt 4.9 – Overdosering**

Der er ikke konstateret nye specifikke reaktioner på overdosering med teicoplanin hos den voksne population. Hos den pædiatriske population blev der i de fleste tilfælde af overdosering med teicoplanin ikke indberettet bivirkninger; eksitation og opkastning er konfunderet af samtidig anden behandling eller af den kliniske situation. CHMP godtog den ordlyd af de centrale sikkerhedsoplysninger, der blev aftalt under PSUR-arbejdsdelingsproceduren (nr. GR/H/PSUR/0001/001).

#### **Punkt 5.1 – Farmakodynamiske egenskaber**

Det antibakterielle spektrum er blevet opdateret i overensstemmelse med CHMP's retningslinjer for vurdering af lægemidler til behandling af bakterielle infektioner ("Guideline on the Evaluation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Bacterial Infections" (CPMP/EWP/588/95 rev 2)).

I den gældende version af EUCAST testbreakpoints for MIC-værdier er resistens-breakpointet for *Staphylococcus aureus* blevet nedsat til >2 mg/ml for at undgå indberetning af isolater af intermediære glykopeptidresistente *Staphylococcus aureus* (GISA), da alvorlige infektioner med isolater af GISA ikke kan behandles med forhøjede doser vancomycin eller teicoplanin.

Vedrørende *Enterococcus* spp. er resistens-breakpointet for teicoplanin nedsat til >2 mg/ml for at undgå fejlagtige indberetning af isolater med vancomycin-A-medieret resistens. For koagulasenegative stafylokokker (CoNS) er resistens-breakpointet >4 mg/ml.

Det mikrobiologiske spektrum af teicoplanin dækker stafylokokker, herunder meticillinfølsomme og meticillinresistente *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* og andre streptokokker, hovedsagelig *Streptococcus pyogenes*, streptokokker i viridans-gruppen og *Enterococcus faecalis*.

Nyerere time-kill-undersøgelser bekræfter, at teicoplanins baktericide virkning *in vitro* er optimalt testet i henhold til CLSI-retningslinjerne med tolerance fastlagt ved 24 timer.

#### **Punkt 5.2 – Farmakokinetiske egenskaber**

I produktresuméet for teicoplanin er harmoniseringen af det farmakokinetiske afsnit dels baseret på data fra den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse, dels nyere data fra en litteratursøgning. Det format, der foreslås af indehaveren af markedsføringstilladelsen, er generelt i overensstemmelse med EU's vejledning for produktresuméer og kan derfor godkendes af CHMP. Også lineariteten af farmakokinetikken og en erklæring vedrørende særlige populationer er medtaget i overensstemmelse med ovennævnte EU-retningslinjer.

#### **Punkt 5.3 – Prækliniske sikkerhedsdata**

Det foreslåede harmoniserede produktresumé er blevet opdateret med yderligere oplysninger om målorganer og reproduktionstoksicitet. De refererede prækliniske sikkerhedsdata støtter disse foreslåede ændringer og fremgår af ekspertrapporten om den toksikologiske og farmakologiske dokumentation. I afsnittet om reproduktionstoksicitet er der ændret yderligere i ordlyden som anmodet af CHMP.



## **Indlægsseddel**

Som følge af de mange ændringer i produktresuméet er der en række tilsvarende ændringer af indlægssedlen. Der blev udført en læsbarhedstest, som blev forelagt under indbringelsesproceduren. Den endelige ordlyd af indlægssedlen blev godkendt af CHMP.

## **Risikominimeringsaktiviteter**

### Sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring (PASS)

Da der kun findes begrænsede sikkerhedsdata om initialdoseringen på 12 mg/kg to gange dagligt (24 mg/kg/dag), har CHMP anmodet indehaveren af markedsføringstilladelsen om at udføre en sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring (PASS) til vurdering af sikkerheden af den højere initialdosering på 12 mg/kg to gange dagligt. Markedsføringstilladelsen gøres betinget af, at denne PASS udføres.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender protokollen for undersøgelsen til Det Europæiske Lægemiddelagentur og til PRAC som fastlagt i GVP modul VIII (tillæg I). Protokoller, sammenfatninger og endelige rapporter over undersøgelsen skal indsendes i det format, der foreskrives i bilag III til Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) nr. 520/2012. Før påbegyndelse af dataindsamling skal undersøgelsens protokol være indført i det elektroniske EU-register over undersøgelser efter markedsføring (EU's PAS-register).

Protokoludkast til denne ikke-interventionelle PASS forelægges senest 2 måneder efter Kommissionens afgørelse.

## **Risikostyringsplan (RMP)**

CHMP har anmodet indehaveren af markedsføringstilladelsen om at forelægge en risikostyringsplan, der tilstrækkeligt imødegår de vigtige potentielle risici, navnlig den øgede forekomst af nefrotoksicitet og andre alvorlige bivirkninger ved en initialdosering på 12 mg/kg to gange dagligt (24 mg/kg/dag). PASS-protokollen skal også indgå i risikostyringsplanen.

## **Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen**

Efter vurdering af forslagene fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og drøftelserne i udvalget vedtog CHMP afsluttende den harmoniserede produktinformation bestående af produktresumé, etikettering og indlægssedler for Targocid og relaterede navne.

Der blev ligeledes vedtaget et harmoniseret Modul 3.

På ovenstående grundlag finder CHMP, at benefit/risk-forholdet for Targocid og relaterede navne er positivt, og at de harmoniserede produktinformationer kan godkendes.

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede henvisningen i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF,
- udvalget behandlede de konstaterede divergenser i produktinformationen for Targocid og relaterede navne vedrørende afsnittene om terapeutiske indikationer, dosering og administration, kontraindikationer og særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen foruden de øvrige afsnit i produktresuméet,
- udvalget gennemgik markedsføringstilladelsesindehaverens dokumentation for den foreslåede harmonisering af produktinformation i form af data fra eksisterende kliniske undersøgelser, lægemiddelovervågningsdata og den publicerede litteratur,

- udvalget godtog den harmonisering af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, der er foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen,

anbefalede CHMP ændring af betingelserne for de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Targocid og relaterede navne (se bilag I).

Derudover har CHMP anbefalet de betingelser for markedsføringstilladelsen, som fremgår af bilag IV.