

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Targocid und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Teicoplanin ist ein Glykopeptid-Antibiotikum, das durch Fermentation von *Actinoplanes teichomyceticus* hergestellt wird und *in vitro* bakterizid gegen aerobe und anaerobe grampositive Bakterien wirkt. Es handelt sich um ein komplexes Antibiotikum, das gemäß der Definition der aktuellen Monografie des Europäischen Arzneibuches (Ph. Eur.) für Teicoplanin aus sechs eng verwandten Glykopeptid-Subkomponenten (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 und A2-5, welche die A2-Gruppe bilden, und A3) besteht. Einige der Subkomponenten sind in der Tat Gruppen kleinerer Höchstwerte, und zwar A2-1, A2-3, A2-5 und A3. Die Subkomponenten werden ihrer Polarität entsprechend durch HPLC getrennt.

Teicoplanin hemmt das Wachstum empfindlicher Organismen, indem es die Zellwandbiosynthese mit einem im Vergleich zu Betalactam-Antibiotika unterschiedlichen Angriffspunkt stört. Die Peptidoglykansynthese wird durch die spezifische Bindung an D-Alanyl-D-Alanin-Reste blockiert.

Aufgrund der voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten in Bezug auf die Zulassung von Targocid und zugehörigen Bezeichnungen setzte die Europäische Kommission die EMA über eine offizielle Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG in Kenntnis, um die Abweichungen zwischen den einzelstaatlich genehmigten SmPC für die oben genannten Arzneimittel zu beheben und so die SmPC innerhalb der Europäischen Union zu harmonisieren.

- **Qualitätsaspekte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nutzte die Gelegenheit, um das Qualitätsdossier für Targocid und zugehörige Bezeichnungen als Teil des Befassungsverfahrens zu harmonisieren.

Das harmonisierte Dossier wurde für den Wirkstoff (Teicoplanin) und Arzneimittel, die diese Substanz enthalten, vorgelegt: Targocid 100 mg, 200 mg und 400 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung und Targocid 100 mg, 200 mg und 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Informationen zum Wirkstoff wurden in einem ASMF eingereicht. Ausführliche Informationen zu den Ausgangsstoffen sowie zum Fermentierungs- und Reinigungsverfahren wurden vorgelegt und als akzeptabel befunden.

Die Harmonisierung der Angaben zum Wirkstoff war erforderlich, da in einigen Mitgliedstaaten im Vergleich zur aktuellen Monografie des Europäischen Arzneibuchs strengere Grenzwerte für die einzelnen Subkomponenten als erlassen wurden. Das Spektrum der Subkomponenten von Teicoplanin wurde besser beschrieben. Die Grenzwerte für alle einzelnen Subkomponenten wurden basierend auf Chargendaten bei der Freigabe und im Rahmen von Stabilitätsprüfungen festgelegt. Die Wirksamkeit des Wirkstoffs von Teicoplanin wurde gemäß der Monografie der Ph. Eur. für mikrobiologische Assays für Antibiotika untersucht. Es lässt sich der Schluss ziehen, dass die Chargenergebnisse eine gute Konsistenz des Herstellungsverfahrens belegen.

Es wurde ein gültiges TSE-Zertifikat für den Wirkstoff vorgelegt.

Informationen zur Entwicklung, Herstellung und Kontrolle des Endprodukts wurden auf zufriedenstellende Weise dargelegt. Das Dossier zum Endprodukt wurde aktualisiert, um Kompatibilitätsstudien zu verschiedenen Lösungsmitteln, PVC-Beuteln und Spritzen sowie Daten zur Stabilität nach Öffnung aufzunehmen.

Die Stärken des Teicoplanin-Endprodukts werden konventionell anhand der Masse (z. B. 200 mg und 400 mg) angegeben und festgesetzt. Aber angesichts der Variabilität des Wirkstoffs ist es die Wirksamkeit des Endprodukts, wie sie durch einen mikrobiologischen Assay bestimmt und in IE angeführt wird (z. B. 200.000 IE oder 400.000 IE), welche die quantitative Menge des Wirkstoffs im Endprodukt bestimmt. Die Produktinformationen wurden daher aktualisiert, um die qualitativen und quantitativen Angaben zum Wirkstoff in Bezug auf Masse und IE anzuführen: jede Durchstechflasche enthält 200 mg (oder 400 mg) Teicoplanin entsprechend 200 000 IE (oder 400 000 IE).

Die Haltbarkeit des Arzneimittels wird von entsprechenden Stabilitätsdaten unterstützt.

Die Ergebnisse der durchgeführten Tests belegen eine zufriedenstellende Konsistenz und Gleichmäßigkeit wichtiger Qualitätsmerkmale des Produkts. Diese wiederum lassen auf zufriedenstellende und gleichmäßige Ergebnisse dieser Erzeugnisse schließen.

- **Klinische Angaben**

Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

Die klinische Entwicklung konzentrierte sich auf die Empfindlichkeit grampositiver Bakterien gegenüber Teicoplanin und nicht auf spezifische Anwendungsgebiete. In Übereinstimmung mit der Leitlinie des CHMP zur Bewertung von Arzneimitteln, die zur Behandlung bakterieller Infektionen angezeigt sind (CPMP/EWP/558/95 rev 2), wurde es als akzeptabel erachtet, die Anwendungsgebiete näher zu bestimmen.

Die Wirksamkeit von Teicoplanin zur Behandlung grampositiver Infektionen wurde in einer Reihe klinischer Studien untersucht, die im Rahmen der ersten Zulassung zusammen mit Literaturhinweisen eingereicht wurden. Die klinischen Studien umfassten zwei offene, randomisierte, nicht vergleichende therapeutische Studien, die European Multicentre Study (EG-87-42) und die US Open Multicentre Study (N-86-04), sowie eine Überprüfung der vergleichenden Studien zu Teicoplanin (EG-87-35). Bei den meisten Patienten, die in die Studie EG-87-42 (die größere der zwei nicht vergleichenden Studien) aufgenommen wurden, bestand Verdacht auf grampositive Infektionen in verschiedenen Bereichen des Körpers, wobei die Mehrzahl der dieser Patienten Infektionen der Haut und Weichteile, Septikämien und Knochen- und Gelenkinfektionen aufwies. Es gab auch einige wenige Fälle von Endokarditis, Atemwegsinfektionen und Infektionen des Urogenitaltrakts.

Die Behandlung von Infektionen, die durch grampositive Mikroorganismen verursacht wurden

Die folgenden Infektionen, die durch grampositive Mikroorganismen verursacht werden, wurden vom CHMP diskutiert:

- **Infektionen der Haut und Weichteile (SSTI)**

Die klinische und bakteriologische Wirksamkeit von Teicoplanin wurde in der Studie EG-87-42 (European Multicentre Study) für Infektionen der Haut und Weichteile (37,4 % aller Infektionsorte) nachgewiesen.

Der CHMP schlussfolgerte, dass Teicoplanin zur Behandlung komplizierter Infektionen der Haut und Weichteile angezeigt sein sollte, d. h. in schweren Fällen, aber in Übereinstimmung mit der Leitlinie der British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC), welche systemische Antibiotika zur Behandlung leichter Infektionen der Haut und Weichteile nicht empfiehlt, nicht zur Behandlung leichter Infektionen der Haut und Weichteile.

- **Infektionen der Knochen und Gelenke**

Die klinische und bakteriologische Wirksamkeit von Teicoplanin wurde sowohl in der European Multicentre Study als auch in der US Open Multicentre Study nachgewiesen.

Wie mit dem CHMP vereinbart wurde das Anwendungsgebiet der Behandlung von Infektionen der Knochen und Gelenke ohne besondere Erwähnung von Osteomyelitis, septischer Arthritis und prothetischen Infektionen beibehalten.

- Pneumonie und Atemwegsinfektionen

In der Studie EG-87-42, der europäischen multizentrischen Studie, litten etwa 9 % der Probanden an Infektionen der unteren Atemwege. Die Rate der klinischen Heilung und Besserung betrug etwa 90 % und die bakteriologische Erfolgsrate lag bei 76 %. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erörterte darüber hinaus weitere Studien.

Die Ergebnisse der verschiedenen Studien, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ebenfalls erörtert wurden, weisen darauf hin, dass Teicoplanin im Management von Pneumonie einen festen Platz hat. Der CHMP kam überein, dass Teicoplanin für die Behandlung von Pneumonie (im Krankenhaus und ambulant erworbene Pneumonie) ohne Anwendungsbeschränkung bezüglich des Krankheitserregers angezeigt sein kann. Allerdings wurde aufgrund des begrenzten antibakteriellen Wirkungsspektrums ein Querverweis auf Abschnitt 4.4 aufgenommen, in dem das begrenzte Spektrum der antibakteriellen Anwendung sowie die vernünftige Anwendung erläutert werden.

- Bakteriämie/Septikämie/Sepsis

Da eine „Sepsis“ im Allgemeinen eine sekundäre Erkrankung infolge einer primären Infektion ist, wurde ein eigenes Anwendungsgebiet als nicht akzeptabel erachtet. Daher wurde sie aus der Liste der Anwendungsgebiete gestrichen. Stattdessen wurde das Anwendungsgebiet der Bakteriämie in Übereinstimmung mit der Leitlinie des CHMP zur Bewertung von Arzneimitteln, die zur Behandlung bakterieller Infektionen angezeigt sind (CPMP/EWP/558/95 rev 2), aufgenommen.

- Infektionen des Urogenitaltrakts (UTI)

In der Studie EG-87-42 (European Multicentre Study) wurde die klinische und bakteriologische Wirksamkeit von Teicoplanin für Infektionen des Urogenitaltrakts (8 % aller Infektionsorte) nachgewiesen. Angesichts dessen, dass Infektionen des Urogenitaltrakts hauptsächlich von gramnegativen Infektionen verursacht werden, war der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Ansicht, dass Teicoplanin eine begrenzte Rolle beim Management von Infektionen des Urogenitaltrakts spielt. Das Anwendungsgebiet wurde daher auf komplizierte Infektionen des Urogenitaltrakts beschränkt, was vom CHMP akzeptiert wurde.

- Infektiöse Endokarditis

Es wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen keine spezifische Studie zur Unterstützung dieses Anwendungsgebiets durchgeführt. Allerdings wurden einige wenige Fälle von Endokarditis in die unverblindeten Studien (EG-87-42 und N-86-04), die zur Unterstützung der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführt wurden, aufgenommen. In der Studie EG-87-42 betrug das klinische Ergebnis für Endokarditis 83 % (ausgeschlossen waren Patienten die als nicht bewertbar galten).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte Belege aus Veröffentlichungen zur Unterstützung der Anwendung von Teicoplanin in Kombination mit anderen Antibiotika, wie etwa Aminoglykosiden, vor. Daher stimmte der CHMP dem Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu, dass Teicoplanin, falls zutreffend, in Kombination mit anderen Antibiotika angewendet werden sollte, wie im Querverweis in Abschnitt 4.4 dargelegt.

- Peritonitis in Zusammenhang mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD)

Es liegen Belege vor, die darauf hinweisen, dass Teicoplanin in diesem Anwendungsgebiet wirksam ist. Obwohl sich in einer Cochrane-Meta-Analyse randomisierter kontrollierter Prüfungen bei Erwachsenen und Kindern mit CAPD-assoziiertes Peritonitis im Hinblick auf das primäre Ansprechen und die Rückfallraten keine Unterschiede zwischen intraperitonealen glykopeptidbasierten Regimen und

Cephalosporin-Regimen der ersten Generation zeigten, erzielten Glykopeptid-Regime mit höherer Wahrscheinlichkeit eine vollständige Heilung, und ein primäres Therapieversagen war unter Teicoplanin unwahrscheinlicher als unter Vancomycin (Wiggins et al. 2008)¹. Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten kam der CHMP überein, dass dieses Anwendungsgebiet in der harmonisierten SmPC erhalten bleiben sollte.

Prophylaxe von Infektionen, die durch grampositive Mikroorganismen verursacht werden

Es wurden vier vergleichende Studien zur Prophylaxe durchgeführt.

Die Studien, die zur Unterstützung der prophylaktischen Anwendung bei Herzoperationen vorgelegt wurden, wiesen darauf hin, dass Teicoplanin zur Vorbeugung postoperativer Infektionen nicht wirksam ist.

Das Anwendungsgebiet der prophylaktischen Anwendung von Teicoplanin bei orthopädischen Operationen war nicht angemessen begründet. Die Daten galten als nicht ausreichend robust, da es sich um unverblindete vergleichende Studien handelte, in denen nicht nachgewiesen wurde, dass Teicoplanin besser als die Vergleichspräparate wirkte. Daher erachtete der CHMP das Anwendungsgebiet der prophylaktischen Anwendung von Teicoplanin nicht als akzeptabel.

Es wurden keine Daten zur Unterstützung der Anwendung von Teicoplanin zur Vorbeugung infektiöser Endokarditis eingereicht.

Bezüglich der Prophylaxe bei Zahnoperationen wiesen die Ergebnisse darauf hin, dass Teicoplanin einen Nutzen haben könnte. Allerdings wird dieses Anwendungsgebiet in den aktuellen Leitlinien zum Management infektiöser Endokarditis nicht empfohlen, wie der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen anmerkte. Daher erachtete der CHMP das Streichen dieses Anwendungsgebiets als akzeptabel.

Behandlung von Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö und Kolitis

Im klinischen Entwicklungsprogramm von Teicoplanin wurden drei unverblindete, nicht kontrollierte Studien zu intravenösen Formulierungen von Teicoplanin durchgeführt, die zur Behandlung von antibiotikaassoziierter Diarrhö (AAD) und durch *C. difficile* verursachter pseudomembranöser Kolitis (PMC) oral verabreicht wurden. In allen Studien (gepoolte Daten) wurden insgesamt 72 Infektionsepisoden bei 71 erwachsenen Patienten behandelt. Die Ergebnisse dieser drei Studien zeigten, dass Teicoplanin insgesamt eine klinische und bakteriologische Ansprechrate von nahezu 90 % in kultur- und toxinpositiven Patienten erzielt. Die Pharmakokinetik von Teicoplanin zur Behandlung von *Clostridium difficile* wurde in der Studie DRC342-DLI073 untersucht. Der CHMP erachtete dieses Anwendungsgebiet als akzeptabel, da Teicoplanin offenbar nicht in großem Ausmaß im Gastrointestinaltrakt resorbiert wird.

Kinder und Jugendliche

Abschnitt 4.1 der SmPC beinhaltet nicht in allen Mitgliedstaaten Kinder und Jugendliche. In den meisten wird die Dosierung für Kinder und Neugeborene in Abschnitt 4.2 erwähnt.

Vier klinische Studien lieferten Daten zu Kindern, die gemäß spezifischen pädiatrischen Prüfplänen behandelt wurden. Eine Studie umfasste 7 Neugeborene. Diese Studien waren geringen Umfangs und es liegt nur eine begrenzte klinische Erfahrung zur Anwendung von Teicoplanin bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern vor. Allerdings weisen die verfügbaren Daten darauf hin, dass intravenös oder intramuskulär verabreichtes Teicoplanin in einer Dosierung von 10 mg/kg alle 12 Stunden in 1 bis 5 Dosen (Initialdosierung), gefolgt von 6 bis 10 mg/kg einmal täglich bei der Behandlung grampositiver Infektionen, wie etwa Septikämien, Infektionen der Haut und Weichteile, Knochen- und

¹ Wiggins KJ, Übersichtsarbeit und Metaanalyse der Cochrane Collaboration 2008.

Gelenkinfektionen, Infektionen der unteren Atemwege sowie Neutropenie und Fieber, bei Kindern wirksam ist. Übereinstimmend mit den Studien bei Erwachsenen betrug die Rate der klinischen Heilung >80 %.

Da Teicoplanin in den meisten Mitgliedstaaten bereits bei Kindern angewendet wird und die klinischen Leitlinien seine Anwendung bei Kindern empfiehlt, wurde die Indikation von Teicoplanin bei Kindern sowie bei Neugeborenen und Kleinkindern vom CHMP unterstützt.

Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die antimikrobielle Aktivität von Teicoplanin hängt vermutlich von den im Vergleich zu den MHK bestimmter Erreger höheren Talspiegeln ab, sowie von der Dauer, in der die Talspiegel höher als die MHK bleiben. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug vor, bei den meisten Infektionen Talspiegel im Plasma von 10 mg/l (gemessen anhand von Hochleistungsflüssigkeitschromatografie) aufrechtzuerhalten und bei Endokarditis, septischer Arthritis und Osteomyelitis bei schweren Infektionen höhere Konzentrationen von 15 bis 30 mg/l in Erwägung zu ziehen.

Basierend auf den Monte-Carlo-Simulationen, die von Yamada et al.² durchgeführt wurden, schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bei den meisten Infektionen eine Initialdosis von 6 mg/kg zweimal täglich in 3 Gaben und bei Knochen- und Gelenkinfektionen sowie infektiöser Endokarditis eine Initialdosis von 12 mg/kg zweimal täglich in 3 bis 5 Gaben vor. Die Initialdosis von 12 mg/kg zweimal täglich steht in Einklang mit den derzeitigen Empfehlungen der SmPC in Frankreich und Finnland. Es wurde in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der SmPC der Warnhinweis hinzugefügt, dass Patienten bei Verabreichung der höheren Dosierung von 12 mg/kg zweimal täglich besonders hinsichtlich Nebenwirkungen überwacht werden sollten.

Da die Sicherheitsdaten für die Initialdosis von 12 mg/kg zweimal täglich (24 mg/kg/Tag) begrenzt sind, stimmte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Forderung des CHMP zu, eine angemessene Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (PASS) zur Bewertung der Sicherheit der höheren Initialdosis von 12 mg/kg zweimal täglich (24 mg/kg/Tag) durchzuführen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmte auch der Forderung des CHMP zu, einen Risikomanagementplan einzureichen (welcher das Studienprotokoll der PASS einschließt), insbesondere um dem bedeutenden potenziellen Risiko einer erhöhten Häufigkeit von Nephrotoxizität und anderen schweren unerwünschten Wirkungen in Zusammenhang mit der Initialdosis von 12 mg/kg zweimal täglich (24 mg/kg/Tag) angemessen entgegenzuwirken.

Wie es in einigen Mitgliedstaaten derzeitige Praxis ist, wurde die Erhaltungsdosis von 6-12 mg/kg einmal täglich je nach Infektionstyp beibehalten: 6 mg/kg einmal täglich bei komplizierten Infektionen der Haut, des Weichgewebes und des Urogenitaltrakts sowie Pneumonie und 12 mg/kg bei Knochen- und Gelenkinfektionen sowie Endokarditis.

Die Gesamtdauer der Behandlung mit Teicoplanin wurde nicht präzisiert, da sie individuell je nach zugrunde liegendem Typ und Schwere der Infektion, dem klinischen Ansprechen des Patienten und Patientenfaktoren, wie etwa Alter und Nierenfunktion, angepasst werden sollte. Bei infektiöser Endokarditis gelangte der CHMP zu der Ansicht, dass 21 Tage der Mindestanwendungszeitraum sein würden und eine Behandlung über mehr als 4 Monate vermieden werden sollte.

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.

Art der Anwendung

Obwohl keine pharmakokinetische Evidenz vorgelegt wurde, wurde die Begründung für einen Bolus als Alternative zur 30-minütigen Infusion zur Erleichterung der Anwendung bei Tagespatienten vom CHMP als akzeptabel erachtet. Targocid darf nicht intraventrikulär verabreicht werden, worauf in Form eines besonderen Warnhinweises in Abschnitt 4.4 hingewiesen wird.

Messung der Konzentration im Serum

Die Informationen zur Messung der Talspiegel von Teicoplanin im Serum durch Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (HPLC) und Fluoreszenzpolarisationsimmunoassay (FPIA) wurden vom CHMP als akzeptabel erachtet. Da vorgeschlagen wird, die Initialdosis 3 bis 5 Mal zu verabreichen, wurde in der SmPC angegeben, dass die Talspiegel im Serum nach Abschluss des Initialdosierungsschemas überprüft werden sollten. Die Messung der Talspiegel im Serum wird auch während der Erhaltungstherapie mindestens einmal wöchentlich empfohlen.

Kinder und Jugendliche

In den vier veröffentlichten Studien des ersten Dossiers lagen die Dosisregimes von Teicoplanin zwischen Einzeldosen von 6 mg/kg und Initialdosen von 10 mg/kg alle 12 Stunden in 3 Dosen, gefolgt von Erhaltungsdosen von 10 mg/kg täglich.

Obwohl kein pharmakokinetisches/pharmakodynamisches Modell verwendet wurde, basiert die vorgeschlagene Dosis für Kinder auf Monte-Carlo-Simulationen, die von Lucas et al. im Jahr 2004³ und Reed im Jahr 1997⁴ durchgeführt wurden, was vom CHMP als akzeptabel erachtet wurde.

Erwachsene und ältere Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

Es wurde die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ab dem vierten Tag der Behandlung mit Teicoplanin aufgenommen.

Abschnitt 4.3 - Gegenanzeigen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen änderte Abschnitt 4.3 nur insofern, dass die Gegenanzeige Überempfindlichkeit gegen Teicoplanin (oder einen der sonstigen Bestandteile) aufgenommen wurde.

Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug den Wortlaut des grundlegenden Sicherheitsprofils (*Core Safety Profile*, CSP), der im Rahmen des PSUR Worksharing-Verfahrens Nummer GR/H/PSUR/0001/001 genehmigt wurde, für die harmonisierte SmPC vor. Alle wichtigen Sicherheitsinformationen, die in die SmPC aufgenommen wurden, sind nach Wichtigkeit sortiert aufgeführt: Überempfindlichkeitsreaktionen, Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion (Red-Man-Syndrom), schwere bullöse Reaktionen (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN)), ein Warnhinweis in Bezug auf mögliche unerwünschte Wirkungen bei der höheren Initialdosis von 12 mg/kg zweimal täglich (24 mg/kg/Tag), Thrombozytopenie, Nephrotoxizität, Ototoxizität und Superinfektion. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug einen veränderten Warnhinweis in Bezug auf Überempfindlichkeitsreaktionen vor, um auf tödliche Fälle, die berichtet wurden, einzugehen und die Möglichkeit einer Kreuzallergie gegen Vancomycin zu betonen. Der CHMP akzeptierte diese Änderungen. Es wurden keine Daten, welche die Aufnahme der Aussage „Konvulsionen nach

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.

intraventrikulärer Verabreichung“ unterstützen, angefügt. Allerdings wurde der Warnhinweis „Teicoplanin darf nicht intraventrikulär verabreicht werden“ in diesem Abschnitt hinzugefügt.

Abschnitt 4.5 - Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurde in die vorgeschlagene harmonisierte SmPC aufgenommen, dass keine Wechselwirkungen zwischen Teicoplanin und anderen Antibiotika, Antihypertensiva, Kardiotropika, Antidiabetika bzw. Anästhetika bestehen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führte keine Studien zu pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen mit Teicoplanin durch und bezog sich auch nicht auf veröffentlichte Daten aus der Literatur. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen fügte eine Aussage bezüglich des Fehlens spezifischer Wechselwirkungsstudien hinzu, welcher der CHMP zustimmte.

In Bezug auf Wechselwirkungen mit Teicoplanin ist bekannt, dass Teicoplanin aufgrund des Potenzials für ein häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen bei Patienten, die gleichzeitig nephrotoxische oder ototoxische Arzneimittel, wie etwa Aminoglykoside, Amphotericin B, Ciclosporin und Furosemid, erhalten, mit Vorsicht verabreicht werden sollte. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug die Einbeziehung dieser Informationen in die harmonisierte SmPC vor, was der CHMP als akzeptabel erachtete.

Abschnitt 4.6 – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen passte den Text so an, dass er nun mit dem CSP und den Leitlinien des CHMP zur Risikobewertung von Arzneimitteln in Bezug auf die menschliche Fortpflanzung und die Stillzeit: von den Daten zur Etikettierung (EMA/CHMP/203927/2005). Der Antragsteller legte keine Daten zum Nachweis des Nichtbestehens einer Wirkung auf gestillte Neugeborene oder Kleinkinder vor. Daher wurde folgender Satz entfernt: „Es sind keine Wirkungen auf gestillte Neugeborene/Kleinkinder zu erwarten, da Teicoplanin nicht oral resorbiert wird.“ In Übereinstimmung mit den Leitlinien des CHMP und den Leitlinien für die SmPC fügte der Antragsteller außerdem Informationen in Bezug auf die Fertilität hinzu.

Der vorgeschlagene Wortlaut wurde vom CHMP als akzeptabel erachtet.

Abschnitt 4.7 - Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Der Wortlaut des CSP, der im Rahmen des PSUR Worksharing-Verfahrens (GR/H/PSUR/0001/001) vereinbart wurde, wurde vom CHMP als akzeptabel erachtet.

Abschnitt 4.8 - Nebenwirkungen

Die unerwünschten Wirkungen, die in dem CSP aufgelistet sind, der im Rahmen des PSUR Worksharing-Verfahrens (GR/H/PSUR/0001/001) vereinbart wurde, wurden in Abschnitt 4.8 der vorgeschlagenen harmonisierten SmPC unter Verwendung der bevorzugten Bezeichnungen (*Preferred Terms, PTs*) des MedDRA und klassifiziert gemäß Systemorganklasse (*System Organ Class, SOC*) aufgenommen.

Die Häufigkeiten aller aufgelisteten Nebenwirkungen wurden anhand von Daten der Ergebnisse von internen klinischen Prüfungen, die für die ursprüngliche Einreichung verwendet wurden, errechnet und im Rahmen des PSUR Worksharing-Verfahrens Nummer GR/H/PSUR/0001/001 in das CSP eingefügt, was von den Mitgliedstaaten akzeptiert wurde. Die vorgeschlagene harmonisierte SmPC, in der die Änderungen widerspiegelt sind, wurde vom CHMP als akzeptabel erachtet.

Auf die Wirkung der höheren Initialdosis (wie in Abschnitt 4.2 vorgeschlagen) auf das mögliche Auftreten unerwünschter Wirkungen wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ebenfalls eingegangen. Da diese Initialdosis von 12 mg/kg zweimal täglich (24 mg/kg/Tag) nicht hinreichend nachgewiesen wurde, wurde in Abschnitt 4.8 der SmPC die eindeutige Aussage

hinzugefügt, dass die Patienten insbesondere hinsichtlich Nebenwirkungen überwacht werden sollten, wenn höhere Dosierungen von 12 mg/kg zweimal täglich (24 mg/kg/Tag) verabreicht werden. Darüber hinaus wurde der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wie oben erwähnt zur Durchführung einer geeigneten PASS zur Bewertung der Sicherheit dieser höheren Dosierung aufgefordert.

Abschnitt 4.9 - Überdosierung

Es wurden keine neuen spezifischen Reaktionen aufgrund einer Teicoplanin-Überdosierung bei Erwachsenen festgestellt. Bei Kindern und Jugendlichen wurden in den meisten Fällen einer Überdosierung von Teicoplanin keine Reaktionen berichtet. Das Auftreten von Agitiertheit und Erbrechen wird durch gleichzeitige Behandlungen oder die klinische Situation verzerrt. Der Wortlaut des CSP, der im Rahmen des PSUR Worksharing-Verfahrens (GR/H/PSUR/0001/001) vereinbart wurde, wurde vom CHMP als akzeptabel erachtet.

Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften

Das antibakterielle Spektrum wurde in Übereinstimmung mit der Leitlinie des CHMP zur Bewertung von Arzneimitteln, die zur Behandlung bakterieller Infektionen angezeigt sind (CPMP/EWP/588/95 rev 2), aktualisiert.

In der aktuellen Version der EUCAST MHK-Breakpoints wurde der Resistenz-Breakpoint für *Staphylococcus aureus* auf >2 mg/ml gesenkt, um Berichte über Isolate von Glykopeptid-intermediärem *Staphylococcus aureus* (*Glycopeptide Intermediate resistant Staphylococcus Aureus*, GISA) zu vermeiden, da schwere Infektionen mit GISA nicht mit erhöhten Dosen von Vancomycin oder Teicoplanin behandelt werden können.

In Bezug auf *Enterococcus* spp. wurde der Resistenz-Breakpoint für Teicoplanin auf >2 mg/ml gesenkt, um irrtümliche Berichte über Isolate mit VanA-vermittelter Resistenz zu vermeiden. Für koagulasenegative Staphylokokken (*Coagulase-Negative Staphylococci*, CoNS) beträgt der Resistenz-Breakpoint >4 mg/ml.

Das mikrobiologische Spektrum von Teicoplanin deckt Staphylokokken, einschließlich des Methicillin-empfindlichen oder -resistenten *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* und anderer Streptokokken, hauptsächlich *Streptococcus pyogenes*, Streptokokken der Viridans-Gruppe und *Enterococcus faecalis*, ab.

Aktuelle Studien zur Abtötungszeit bestätigen, dass die bakterizide Wirkung von Teicoplanin *in vitro* optimal gemäß den CLSI-Leitlinien untersucht wurde, wobei Toleranz mit 24 Stunden definiert ist.

Abschnitt 5.2 – Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Harmonisierung des Abschnitts zur Pharmakokinetik in der SmPC von Teicoplanin basiert auf den Daten, die im Zuge des Erstantrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen erstmals vorgelegt wurden, sowie auf neueren Daten aus der Literatur. Das vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene allgemeine Format entspricht den EU-Leitlinien für die SmPC und wird daher vom CHMP als akzeptabel erachtet. Die Linearität der Pharmakokinetik sowie eine Aussage zu besonderen Bevölkerungsgruppen wurden in Übereinstimmung mit der oben erwähnten EU-Leitlinie ebenfalls aufgenommen.

Abschnitt 5.3 - Präklinische Daten zur Sicherheit

Die vorgeschlagene harmonisierte SmPC wurde aktualisiert, um zusätzliche Informationen über Zielorgane und Reproduktionstoxizität hinzuzufügen. Die berichteten präklinischen Daten zur Sicherheit unterstützen diese vorgeschlagenen Änderungen und sind im Expertenbericht über die toxikologische und pharmakologische Dokumentation angegeben. Es wurden wie vom CHMP gefordert weitere Änderungen am Wortlaut des Abschnitts zur Reproduktionstoxizität aufgenommen.

Packungsbeilage

Gemäß allen Änderungen der SmPC werden mehrere entsprechende Änderungen an der Packungsbeilage vorgenommen. Es wurde eine Prüfung der Verständlichkeit durchgeführt und im Zuge des Befassungsverfahrens eingereicht. Der CHMP stimmte dem Wortlaut der endgültigen Packungsbeilage zu.

Maßnahmen zur Risikominimierung

Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (PASS)

Da die Sicherheitsdaten für die Initialdosis von 12 mg/kg zweimal täglich (24 mg/kg/Tag) begrenzt sind, forderte der CHMP vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, eine angemessene Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (PASS) zur Bewertung der Sicherheit der höheren Initialdosis von 12 mg/kg zweimal täglich (24 mg/kg/Tag) durchzuführen. Diese PASS ist eine Bedingung für die Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reicht gemäß den Anforderungen des GVP-Moduls VIII (Nachtrag I) bei der Europäischen Arzneimittelagentur und beim PRAC ein Studienprotokoll zur Beurteilung ein. Die Protokolle, Zusammenfassungen und abschließenden Studienberichte werden gemäß dem in Anhang III aufgeführten Format der Durchführungsverordnung der Kommission (EU) Nr. 520/2012 eingereicht. Das Studienprotokoll wird vor Beginn der Datenerfassung in das elektronische EU-Register für Studien nach der Markteinführung (EU PAS Register) aufgenommen.

Das Studienprotokoll dieser nicht-interventionellen PASS wird innerhalb von 2 Monaten nach der Entscheidung der Kommission eingereicht.

Risikomanagement-Plan

Der CHMP forderte vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, innerhalb von 6 Monaten nach der Entscheidung der Kommission einen Risikomanagementplan einzureichen, um angemessen auf die wichtigen potenziellen Risiken, insbesondere die erhöhte Häufigkeit von Nephrotoxizität und anderen schweren Reaktionen im Zusammenhang mit Initialdosen von 12 mg/kg zweimal täglich (24 mg/kg/Tag), einzugehen. Das Protokoll der PASS sollte ebenfalls in den Risikomanagementplan aufgenommen werden.

Begründung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen

Abschließend nahm der CHMP basierend auf der Beurteilung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Vorschläge und der Erörterung innerhalb des Ausschusses die harmonisierten Produktinformationen an, die aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics*, SmPC), der Etikettierung und der Packungsbeilage von Targocid und zugehörigen Bezeichnungen bestehen.

Des Weiteren wurde ein harmonisiertes Modul 3 angenommen.

Auf dieser Grundlage beurteilt der CHMP das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Targocid und zugehörigen Bezeichnungen als günstig und die harmonisierten Produktinformationen als genehmigungsfähig.

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG;
- Der Ausschuss berücksichtigte die festgestellten Abweichungen der Produktinformationen von Targocid und zugehörigen Bezeichnungen in Bezug auf die Abschnitte „Anwendungsgebiete“,

„Dosierung und Art der Anwendung“, „Gegenzeigen“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ sowie aller übrigen Abschnitte der SmPC;

- Der Ausschuss überprüfte die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten verfügbaren Daten aus vorliegenden klinischen Studien, die Pharmakovigilanzdaten und die veröffentlichte Literatur, welche die vorgeschlagene Harmonisierung der SmPC begründen;
- Der Ausschuss stimmte der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage zu.

empfahl der CHMP die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Targocid und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I) für die in Anhang III aufgeführte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage.

Darüber hinaus empfahl der CHMP Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen, welche in Anhang IV dargelegt sind.