

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της άδειας
κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Targocid και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα Ι)

Η τεϊκοπλανίνη είναι γλυκοπεπτιδικό αντιβιοτικό που παράγεται μέσω ζύμωσης από τον μύκητα *Actinoplanes teichomyceticus* και έχει βακτηριοκτόνο δράση *in-vitro* κατά αερόβιων και αναερόβιων θετικών κατά gram βακτηρίων. Πρόκειται για ένα σύνθετο αντιβιοτικό, αποτελούμενο από έξι πολύ σχετικά μεταξύ τους γλυκοπεπτιδικά επιμέρους συστατικά (τα A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 και A2-5 που σχηματίζουν την ομάδα A2 και το A3), όπως ορίζεται στην ισχύουσα μονογραφία της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας για την τεϊκοπλανίνη. Ορισμένα από τα επιμέρους συστατικά είναι στην ουσία ομάδες μικρότερων κλασμάτων, συγκεκριμένα των A2-1, A2-3, A2-5 και A3. Τα επιμέρους συστατικά διαχωρίζονται μέσω υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) βάσει της πολικότητάς τους.

Η τεϊκοπλανίνη αναστέλλει την ανάπτυξη των ευαίσθητων σε αυτήν οργανισμών παρεμβαίνοντας στη βιοσύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος σε θέση διαφορετική από αυτήν στην οποία δρουν τα β-λακταμικά αντιβιοτικά. Η σύνθεση της πεπτιδογλυκάνης αναστέλλεται λόγω της ειδικής πρόσδεσης σε κατάλοιπα της D-αλανυλ-D-αλανίνης.

Λόγω των αποκλιουσών εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Targocid και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κοινοποίησε στον EMA την κίνηση επίσημης διαδικασίας παραπομπής, βάσει του άρθρου 30 της οδηγίας 2001/83/EK, με σκοπό να εξομαλύνει τις αποκλίσεις μεταξύ των εθνικά εγκεκριμένων περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και, κατ' επέκταση, να εναρμονίσει τις ΠΧΠ σε ολόκληρη την ΕΕ.

- **Ζητήματα ποιότητας**

Ο ΚΑΚ εναρμόνισε τον φάκελο ποιότητας του Targocid και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής.

Ο εναρμονισμένος φάκελος αφορούσε τη δραστική ουσία (τεϊκοπλανίνη) και τα προϊόντα που περιέχουν τη συγκεκριμένη ουσία: Targocid 100, 200 mg και 400 mg κόνις για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος/διαλύματος προς έγχυση και Targocid 100, 200 mg και 400 mg κόνις και διαλύτης για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος/διαλύματος προς έγχυση.

Πληροφορίες για τη δραστική ουσία υποβλήθηκαν μέσω κύριου αρχείου δραστικής ουσίας (ASMF). Παρασχέθηκαν επίσης αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τα αρχικά υλικά και τις διαδικασίες ζύμωσης και καθαρισμού, οι οποίες κρίθηκαν αποδεκτές.

Λόγω των αυστηρότερων ορίων που θέσπισαν ορισμένα κράτη μέλη για τα επιμέρους συστατικά σε σύγκριση με την ισχύουσα μονογραφία της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας, χρειάστηκε εναρμόνιση των προδιαγραφών της δραστικής ουσίας. Επίσης, χαρακτηρίστηκε καλύτερα το φάσμα των επιμέρους συστατικών της τεϊκοπλανίνης. Τα όρια για κάθε επιμέρους συστατικό καθορίστηκαν βάσει των δεδομένων από τις παρτίδες κατά την αποδέσμευσή τους και κατά τον έλεγχο σταθερότητας. Η δραστηριότητα της τεϊκοπλανίνης υποβλήθηκε σε δοκιμές σύμφωνα με τη μονογραφία της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας για τη μικροβιολογική ανάλυση αντιβιοτικών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα ελέγχου των παρτίδων, η συνεκτικότητα της διαδικασίας παρασκευής είναι ικανοποιητική.

Για τη δραστική ουσία χορηγήθηκε πιστοποιητικό καταλληλότητας όσον αφορά τις ΜΣΕ (μεταδοτικές σπογγώδεις εγκεφαλοπάθειες).

Οι πληροφορίες σχετικά με την ανάπτυξη, την παρασκευή και τον έλεγχο του τελικού προϊόντος υποβλήθηκαν με ικανοποιητικό τρόπο. Ο φάκελος του τελικού προϊόντος επικαιροποιήθηκε για να συμπεριλάβει μελέτες συμβατότητας με διάφορους τύπους διαλυτών, σακούλες από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) και σύριγγες, καθώς και δεδομένα σχετικά με τη σταθερότητα μετά το πρώτο άνοιγμα.

Οι περιεκτικότητες του τελικού προϊόντος τεϊκοπλανίνης συνήθως εκφράζονται και συνταγογραφούνται με όρους μάζας (π.χ. 200 mg και 400 mg), δεδομένης όμως της μεταβλητότητας των δραστικών ουσιών, η ποσότητα της δραστικής ουσίας στο τελικό προϊόν καθορίζεται από τη δραστικότητα του τελικού προϊόντος όπως προκύπτει από μικροβιολογική ανάλυση, εκφρασμένη σε διεθνείς μονάδες (π.χ. 200.000 IU ή 400.000 IU). Κατά συνέπεια, επικαιροποιήθηκαν και οι πληροφορίες προϊόντος προκειμένου να συμπεριλάβουν τα ποσοτικά και ποιοτικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας εκφρασμένα με όρους μάζας και διεθνών μονάδων: κάθε φιαλίδιο περιέχει 200mg (ή 400 mg) τεϊκοπλανίνης ισοδύναμης με 200.000 IU (ή 400.000 IU).

Η διάρκεια ζωής του προϊόντος καθορίστηκε βάσει συναφών δεδομένων σταθερότητας.

Τα αποτελέσματα των δοκιμών που διενεργήθηκαν υποδεικνύουν ικανοποιητική συνεκτικότητα και ομοιομορφία των σημαντικών ποιοτικών χαρακτηριστικών και, κατ' επέκταση, ικανοποιητικές και ομοιομορφες επιδόσεις των προϊόντων.

- **Κλινικά ζητήματα**

Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις

Κατά την κλινική ανάπτυξη δόθηκε έμφαση στην ευαισθησία των θετικών κατά gram βακτηρίων στην τεϊκοπλανίνη και όχι σε συγκεκριμένες ενδείξεις. Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) για την αξιολόγηση φαρμακευτικών προϊόντων που ενδείκνυνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (CPMP/EWP/558/95 rev 2), η ανάγκη περαιτέρω εξήγησης των ενδείξεων κρίθηκε βάσιμη.

Η αποτελεσματικότητα της τεϊκοπλανίνης στη θεραπεία των λοιμώξεων από θετικά κατά gram βακτήρια ερευνήθηκε σε μια σειρά κλινικών μελετών που υποβλήθηκαν μαζί με βιβλιογραφικές παραπομπές στο πλαίσιο της αρχικής έγκρισης. Οι κλινικές μελέτες περιελάμβαναν δύο ανοιχτές μη συγκριτικές θεραπευτικές μελέτες, συγκεκριμένα την ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη (EG-87-42) και την ανοιχτή πολυκεντρική μελέτη στις ΗΠΑ (N-86-04), καθώς και μια αναθεώρηση των συγκριτικών μελετών που είχαν διενεργηθεί για την τεϊκοπλανίνη. Για την πλειονότητα των ασθενών που μετείχαν στη μελέτη EG-87-42 (η οποία ήταν η μεγαλύτερη εκ των δύο μη συγκριτικών μελετών) πιθανολογούνταν λοιμώξεις από θετικά κατά gram βακτήρια σε διάφορα σημεία, κυρίως στο δέρμα και στα μαλακά μόρια, στο αίμα (σηψαιμία), στα οστά και στις αρθρώσεις. Υπήρξαν επίσης μερικά περιστατικά ενδοκαρδίτιδας, καθώς και λοιμώξεων της αναπνευστικής και της ουροποιητικής οδού.

Θεραπεία λοιμώξεων από θετικούς κατά gram μικροοργανισμούς

Η CHMP εξέτασε τις ακόλουθες λοιμώξεις που προκαλούνται από θετικούς κατά gram μικροοργανισμούς:

- Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (SSTI)

Η κλινική και βακτηριολογική αποτελεσματικότητα της τεϊκοπλανίνης καταδείχθηκε για τις λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (37,4% όλων των σημείων λοίμωξης) στο πλαίσιο της μελέτης EG-87-42 (ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη).

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η τεϊκοπλανίνη πρέπει να ενδείκνυται για τις επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων, οι οποίες είναι πιο σοβαρές, και όχι για τη θεραπεία ελαφρών λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων. Το συμπέρασμα αυτό συνάδει με την κατευθυντήρια γραμμή της Βρετανικής Εταιρείας Αντιμικροβιακής Χημειοθεραπείας, η οποία δεν συνιστά τη χορήγηση συστηματικών αντιβιοτικών για τη θεραπεία ελαφρών λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων.

- Λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων

Η κλινική και βακτηριολογική αποτελεσματικότητα της τεϊκοπλανίνης καταδείχθηκε τόσο στην ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη όσο και στην ανοιχτή πολυκεντρική μελέτη που διενεργήθηκε στις ΗΠΑ.

Σύμφωνα με τη γνώμη της CHMP, διατηρήθηκε η ένδειξη για τη θεραπεία λοιμώξεων των οστών και των αρθρώσεων χωρίς να αναφέρονται συγκεκριμένα η οστεομυελίτιδα, η σηπτική αρθρίτιδα και οι λοιμώξεις των προθέσεων.

- Πνευμονία και λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού

Στην ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη EG-87-42, περίπου 9% των συμμετεχόντων είχαν προσβληθεί από λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού. Το ποσοστό κλινικής ίασης και βελτίωσης ήταν περίπου 90%, το δε ποσοστό βακτηριολογικής επιτυχίας 76%. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) αναφέρθηκε και σε άλλες μελέτες.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών που υπέβαλε ο ΚΑΚ, η τεϊκοπλανίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της πνευμονίας. Η CHMP ενέκρινε την ένδειξη της τεϊκοπλανίνης για τη θεραπεία της πνευμονίας (νοσοκομειακή πνευμονία και πνευμονία της κοινότητας), χωρίς περιορισμούς στη χρήση της ανάλογα με το παθογόνο. Λόγω, ωστόσο, του περιορισμένου φάσματος της αντιβακτηριδιακής δραστηριότητας της τεϊκοπλανίνης, προστέθηκε παραπομπή στην παράγραφο 4.4 σχετικά με το περιορισμένο φάσμα της αντιβακτηριδιακής χρήσης και την ανάγκη ορθολογικής χρήσης της τεϊκοπλανίνης.

- Βακτηραιμία/Σηψαιμία/Σήψη

Δεδομένου ότι ως σήψη περιγράφεται γενικά μια δευτεροπαθής λοίμωξη που έπεται μιας πρωτοπαθούς λοίμωξης, η συμπερίληψη χωριστής ένδειξης για τη σήψη δεν κρίθηκε αποδεκτή και, ως εκ τούτου, διαγράφηκε από τον κατάλογο ενδείξεων. Αντιθέτως, συμπεριλήφθηκε η ένδειξη για τη βακτηραιμία, σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της CHMP για την αξιολόγηση φαρμακευτικών προϊόντων που ενδείκνυνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (CPMP/EWP/558/95 rev 2).

- Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος

Η κλινική και βακτηριολογική αποτελεσματικότητα της τεϊκοπλανίνης στις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (8% όλων των σημείων λοίμωξης) καταδείχθηκε στο πλαίσιο της μελέτης EG-87-42 (ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη). Δεδομένου ότι οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος προκαλούνται ως επί το πλείστον από αρνητικά κατά gram βακτήρια, ο ΚΑΚ θεώρησε πως ο ρόλος της τεϊκοπλανίνης στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών είναι περιορισμένος. Κατά συνέπεια, η ένδειξη περιορίστηκε στις επιλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και έγινε αποδεκτή από τη CHMP.

- Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα

Ο ΚΑΚ δεν έχει διενεργήσει ειδική μελέτη για την τεκμηρίωση της συγκεκριμένης ένδειξης. Μερικές, ωστόσο, περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας είχαν συμπεριληφθεί στις ανοιχτές μελέτες (EG-87-42 και N-86-04) που είχαν διενεργηθεί προς στήριξη της αρχικής άδειας κυκλοφορίας. Στη μελέτη EG-87-42, το κλινικό αποτέλεσμα για την ενδοκαρδίτιδα ήταν 83% (εξαιρουμένων των ασθενών που δεν ήταν αξιολογήσιμοι).

Ο ΚΑΚ υπέβαλε στοιχεία από δημοσιεύσεις που τεκμηριώνουν τη χρήση της τεϊκοπλανίνης σε συνδυασμό με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες, όπως οι αμινογλυκοσίδες. Κατά συνέπεια, η CHMP συμφώνησε με την πρόταση του ΚΑΚ για χρήση της τεϊκοπλανίνης σε συνδυασμό με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες ανάλογα με την περίπτωση, όπως αναφέρεται και στην παράγραφο 4.4.

- Περιτονίτιδα σχετιζόμενη με συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD)

Υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της τεϊκοπλανίνης σε αυτήν την ένδειξη. Πράγματι, στο πλαίσιο μιας μετα-ανάλυσης Cochrane σε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές στις οποίες είχαν υποβληθεί ενήλικες και παιδιά με περιτονίτιδα σχετιζόμενη με συνεχή φορητή περιτοναϊκή

κάθαρση, μολονότι τα αρχικά ποσοστά απόκρισης και υποτροπής δεν διέφεραν μεταξύ των ενδοπεριτοναϊκά χορηγούμενων σχημάτων γλυκοπεπτιδίων και των σχημάτων κεφαλοσπορινών πρώτης γενιάς, τα γλυκοπεπτιδικά σχήματα ήταν πιο πιθανό να επιφέρουν πλήρη ίαση, οι δε πιθανότητες αποτυχίας της αρχικής θεραπείας ήταν μειωμένες με την τεϊκοπλανίνη σε σχέση με τη βανκομυκίνη (Wiggins et al. 2008)¹. Κατόπιν εξέτασης όλων των διαθέσιμων πληροφοριών, η CHMP ενέκρινε τη διατήρηση της συγκεκριμένης ένδειξης στην εναρμονισμένη ΠΧΠ.

Προφύλαξη από λοιμώξεις που προκαλούνται από θετικούς κατά gram μικροοργανισμούς

Διενεργήθηκαν τέσσερις συγκριτικές μελέτες προφύλαξης.

Σύμφωνα με τις μελέτες που υποβλήθηκαν προς στήριξη της προφυλακτικής χρήσης σε καρδιακές επεμβάσεις, η τεϊκοπλανίνη δεν ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη μετεγχειρητικών λοιμώξεων.

Η ένδειξη για την προφυλακτική χρήση της τεϊκοπλανίνης σε ορθοπεδικές επεμβάσεις δεν ήταν επαρκώς τεκμηριωμένη. Τα δεδομένα δεν κρίθηκαν άρτια καθώς προέρχονταν από ανοιχτές συγκριτικές μελέτες στις οποίες δεν καταδείχθηκε υπεροχή της τεϊκοπλανίνης έναντι των συγκριτών της. Κατά συνέπεια, η ένδειξη για την προφυλακτική χρήση της τεϊκοπλανίνης δεν έγινε δεκτή από τη CHMP.

Δεν υποβλήθηκαν δεδομένα προς στήριξη της χρήσης της τεϊκοπλανίνης στην πρόληψη της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας.

Όσον αφορά την προφύλαξη σε οδοντιατρικές επεμβάσεις, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η τεϊκοπλανίνη θα μπορούσε να είναι χρήσιμη. Παρόλα αυτά, όπως επισημαίνει ο ΚΑΚ, η συγκεκριμένη ένδειξη δεν συμπεριλαμβάνεται στις συστάσεις των ισχυουσών κατευθυντήριων γραμμών για τη διαχείριση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας και, κατά συνέπεια, η διαγραφή της κρίθηκε αποδεκτή από τη CHMP.

Θεραπεία διάρροιας και κολίτιδας σχετιζόμενης με λοίμωξη από *Clostridium difficile*

Στο πλαίσιο του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης της τεϊκοπλανίνης, διενεργήθηκαν τρεις ανοιχτές, μη ελεγχόμενες μελέτες με ενδοφλέβιο σκεύασμα τεϊκοπλανίνης που χορηγήθηκε από το στόμα για τη θεραπεία διάρροιας προκαλούμενης από αντιβίωση και ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας προκαλούμενης από *C. Difficile*. Συνολικά (συγκεντρωτικά δεδομένα), αντιμετωπίστηκαν 72 περιπτώσεις λοίμωξης σε 71 ενήλικες. Από τα αποτελέσματα αυτών των τριών μελετών προκύπτει συνολική κλινική και βακτηριολογική απόκριση της τάξης του 90% σε ασθενείς με θετικές καλλιέργειες και θετικά αποτελέσματα για τοξίνες. Η φαρμακοκινητική της τεϊκοπλανίνης για την αντιμετώπιση του *Clostridium difficile* διερευνήθηκε στη μελέτη DRC342-DLI073. Η συγκεκριμένη ένδειξη έγινε αποδεκτή από τη CHMP καθώς, από ό,τι φαίνεται, η τεϊκοπλανίνη δεν απορροφάται σε μεγάλο βαθμό από τη γαστρεντερική οδό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο παιδιατρικός πληθυσμός δεν περιλαμβάνεται στην παράγραφο 4.1 της ΠΧΠ όλων των κρατών μελών. Στις περισσότερες ΠΧΠ, η δοσολογία για παιδιά και νεογνά αναφέρεται στην παράγραφο 4.2.

Τα σχετικά δεδομένα προήλθαν από τέσσερις κλινικές μελέτες σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε θεραπεία βάσει συγκεκριμένων παιδιατρικών πρωτοκόλλων και από μία μελέτη σε 7 νεογνά. Οι εν λόγω μελέτες ήταν μικρές σε μέγεθος, η δε εμπειρία με την τεϊκοπλανίνη σε νεογνά, βρέφη και νήπια είναι περιορισμένη. Παρόλα αυτά, από τα διαθέσιμα δεδομένα προκύπτει ότι η τεϊκοπλανίνη, χορηγούμενη ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκώς τις πέντε πρώτες φορές σε δόσεις των 10 mg/kg κάθε 12 ώρες (δόση έναρξης) και εν συνεχεία σε δόσεις των 6 έως 10 mg/kg μία φορά την ημέρα, είναι αποτελεσματική έναντι λοιμώξεων από θετικά κατά gram βακτήρια, όπως η σηψαιμία, έναντι λοιμώξεων του δέρματος

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

και των μαλακών μορίων, έναντι λοιμώξεων των οστών και των αρθρώσεων, έναντι λοιμώξεων της κατώτερης αναπνευστικής οδού και έναντι της ουδετεροπενίας και του πυρετού στα παιδιά. Όπως και με τους ενήλικες, στις μελέτες προέκυψε ποσοστό κλινικής ίασης άνω του 80%.

Δεδομένου ότι η τεϊκοπλανίνη χορηγείται ήδη στα παιδιά στα περισσότερα κράτη μέλη, όπως άλλωστε συνιστούν οι κλινικές κατευθυντήριες γραμμές, η CHMP τάχθηκε υπέρ της ένδειξης για τη χρήση της τεϊκοπλανίνης σε παιδιά, νεογνά και βρέφη.

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η αντιμικροβιακή δράση της τεϊκοπλανίνης εικάζεται ότι εξαρτάται από κατώτατες συγκεντρώσεις οι οποίες είναι υψηλότερες από τις ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MIC) για ορισμένα παθογόνα, καθώς και από το χρονικό διάστημα κατά το οποίο οι κατώτατες συγκεντρώσεις παραμένουν σε υψηλότερα επίπεδα από ό,τι οι ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις. Ο ΚΑΚ πρότεινε για τις περισσότερες λοιμώξεις να γίνει δεκτή μια κατώτατη συγκέντρωση στο πλάσμα της τάξης των 10 mg/l (μετρούμενη μέσω υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης), για σοβαρές δε λοιμώξεις πρότεινε να γίνουν δεκτές οι υψηλότερες συγκεντρώσεις των 15 έως 30mg/l που χορηγούνται στην ενδοκαρδίτιδα, στη σηπτική αρθρίτιδα και στην οστεομυελίτιδα.

Βάσει των προσομοιώσεων Monte Carlo από τους Yamada et al², ο ΚΑΚ πρότεινε για τις περισσότερες λοιμώξεις δόση έναρξης των 6mg/kg δύο φορές την ημέρα για 3 φορές, ενώ για τις λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων και τη λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα πρότεινε 12mg/kg δύο φορές την ημέρα για 3 έως 5 φορές. Η δόση έναρξης των 12mg/kg δύο φορές την ημέρα εναρμονίζεται προς τις ισχύουσες συστάσεις στις ΠΧΠ της Γαλλίας και της Φινλανδίας. Στις παραγράφους 4.4 και 4.8 της ΠΧΠ έχει συμπεριληφθεί η προειδοποίηση ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν την υψηλότερη δόση των 12mg/kg δύο φορές την ημέρα πρέπει να παρακολουθούνται ειδικά για ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Λόγω του περιορισμένου αριθμού δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια της δόσης έναρξης των 12mg/kg δύο φορές την ημέρα (24mg/kg/ημέρα), ο ΚΑΚ συμφώνησε με τη διενέργεια κατάλληλης μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας (PASS) που ζητήθηκε από τη CHMP για την αξιολόγηση της ασφάλειας της υψηλότερης δόσης έναρξης των 12mg/kg δύο φορές την ημέρα (24mg/kg/ημέρα). Ο ΚΑΚ συμφώνησε επίσης με το αίτημα της CHMP για υποβολή σχεδίου διαχείρισης κινδύνου (στο οποίο θα συμπεριληφθεί και το πρωτόκολλο PASS), το οποίο θα καλύπτει ιδίως τον σοβαρό δυνητικό κίνδυνο της αυξημένης συχνότητας νεφροτοξικότητας και άλλων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω των δόσεων έναρξης των 12mg/kg δύο φορές την ημέρα (24mg/kg/ημέρα).

Σύμφωνα με την ισχύουσα πρακτική σε ορισμένα κράτη μέλη, διατηρήθηκε η δόση συντήρησης των 6-12mg/kg μία φορά την ημέρα ανάλογα με τον τύπο λοίμωξης: 6mg/kg μία φορά την ημέρα για επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος, των μαλακών μορίων και της ουροποιητικής οδού και για την πνευμονία, και 12mg/kg μία φορά την ημέρα για λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων και για την ενδοκαρδίτιδα.

Η συνολική διάρκεια της θεραπείας με τεϊκοπλανίνη δεν έχει καθοριστεί επακριβώς, δεδομένου ότι πρέπει να προσαρμόζεται κατά περίπτωση, ανάλογα με τον τύπο και τη σοβαρότητα της λοίμωξης, την κλινική απόκριση του ασθενούς και τους παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή, όπως η ηλικία και η νεφρική λειτουργία. Όσον αφορά τη λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα, η CHMP έκρινε ότι η ελάχιστη περίοδος χρήσης είναι 21 ημέρες και ότι η θεραπεία άνω των 4 μηνών πρέπει να αποφεύγεται.

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.

Τρόπος χορήγησης

Αν και δεν υποβλήθηκαν φαρμακοκινητικά στοιχεία, το σκεπτικό αντικατάστασης της 30λεπτης έγχυσης με μία ενδοφλέβια ένεση ώστε να διευκολυνθεί η χορήγηση στα εξωτερικά ιατρεία κρίθηκε αποδεκτό από τη CHMP. Το Targocid δεν χορηγείται διά της ενδοκοιλιακής οδού, γεγονός το οποίο αναφέρεται ως ειδική προειδοποίηση στην παράγραφο 4.4.

Μέτρηση της συγκέντρωσης στον ορό

Οι πληροφορίες σχετικά με τη μέτρηση των κατώτατων συγκεντρώσεων της τείκοπλανίνης στον ορό μέσω υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) και ανοσοδιαγνωστικής μεθόδου πόλωσης φθορισμού (FPFA) κρίθηκαν αποδεκτές από τη CHMP. Δεδομένου ότι προτείνεται χορήγηση της δόσης έναρξης 3 έως 5 φορές, στην ΠΧΠ αναφέρεται ότι, μετά την ολοκλήρωση του σχήματος έναρξης, πρέπει να παρακολουθούνται οι κατώτατες συγκεντρώσεις στον ορό. Μέτρηση των κατώτατων συγκεντρώσεων στον ορό συνιστάται και μία φορά την εβδομάδα τουλάχιστον κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στις τέσσερις δημοσιευμένες μελέτες του αρχικού φακέλου, τα δοσολογικά σχήματα της τείκοπλανίνης κυμαίνονταν από 6 mg/kg μοναδιαίας δόσης έως 10 mg/kg δόσης έναρξης κάθε 12 ώρες για 3 φορές, ακολουθούμενα από δόση συντήρησης των 10 mg/kg την ημέρα.

Αν και δεν έχει αναπτυχθεί φαρμακοκινητικό/φαρμακοδυναμικό μοντέλο, η προτεινόμενη δοσολογία για τα παιδιά, η οποία βασίστηκε στις προσομοιώσεις Monte Carlo από τους Lucas et al το 2004³ και τον Reed το 1997⁴ κρίθηκε αποδεκτή από τη CHMP.

Ενήλικες και ηλικιωμένοι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Έχει συμπεριληφθεί η απαίτηση προσαρμογής της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια από την τέταρτη ημέρα θεραπείας με τείκοπλανίνη.

Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις

Ο ΚΑΚ τροποποίησε την παράγραφο 4.3 προσθέτοντας μόνο την υπερευαισθησία στην τείκοπλανίνη (ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα).

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ο ΚΑΚ πρότεινε για την εναρμονισμένη ΠΧΠ τη διατύπωση της βασικής εικόνας σχετικά με την ασφάλεια (CSP), η οποία έχει εγκριθεί στο πλαίσιο της υπ' αριθμόν GR/H/PSUR/0001/001 διαδικασίας συνεργασίας για τις εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ). Όλες οι σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια παρατίθενται με σειρά φθίνουσας σημασίας: αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (σύνδρομο ερυθρού ανθρώπου), σοβαρές πομφολυγώδεις αντιδράσεις [περιλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN)], προειδοποίηση σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της υψηλότερης δόσης έναρξης των 12mg/kg δύο φορές την ημέρα (24mg/kg/ημέρα), θρομβοκυτταροπενία, νεφροτοξικότητα, ωτοτοξικότητα και υπερλοιμωξη. Η CHMP έκανε δεκτή την πρόταση του ΚΑΚ για τροποποίηση της προειδοποίησης σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας ώστε να καλυφθούν τα θανατηφόρα περιστατικά που αναφέρθηκαν και να τονιστεί το ενδεχόμενο διασταυρούμενης υπερευαισθησίας στη βανκομυκίνη. Δεν έχουν εντοπιστεί δεδομένα που να υποστηρίζουν τη συμπερίληψη της διατύπωσης «σπασμοί μετά από ενδοκοιλιακή χορήγηση». Παρόλα

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.

αυτά, στη συγκεκριμένη παράγραφο συμπεριλήφθηκε η προειδοποίηση ότι «Η τεικοπλανίνη δεν πρέπει να χορηγείται διά της ενδοκοιλιακής οδού».

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Στην προτεινόμενη εναρμονισμένη ΠΧΠ έχει συμπεριληφθεί η απουσία αλληλεπίδρασης μεταξύ της τεικοπλανίνης και άλλων αντιβιοτικών, αντιυπερτασικών, παραγόντων ρύθμισης της καρδιακής λειτουργίας, αντιδιαβητικών και αναισθητικών παραγόντων.

Ο ΚΑΚ δεν έχει διενεργήσει μελέτη της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων για την τεικοπλανίνη, ούτε έχουν αντληθεί δημοσιευμένα δεδομένα από τη βιβλιογραφία. Η CHMP ενέκρινε τη προσθήκη στην ΠΧΠ δήλωσης από τον ΚΑΚ σχετικά με την απουσία ειδικών μελετών αλληλεπίδρασης.

Όσον αφορά τις αλληλεπιδράσεις με την τεικοπλανίνη, είναι γνωστό ότι λόγω της πιθανότητας αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών, η τεικοπλανίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα νεφροτοξικά ή ωτοτοξικά φάρμακα, όπως αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, κυκλοσπορίνη και φουροσεμίδη. Η CHMP έκανε δεκτή την πρόταση του ΚΑΚ για συμπερίληψη αυτών των πληροφοριών στην εναρμονισμένη ΠΧΠ.

Παράγραφος 4.6 – Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Ο ΚΑΚ εναρμόνισε το κείμενο τόσο προς τη βασική εικόνα σχετικά με την ασφάλεια όσο και προς την κατευθυντήρια γραμμή της CHMP σχετικά με την αξιολόγηση του κινδύνου που ενέχουν τα φαρμακευτικά προϊόντα για την αναπαραγωγική ικανότητα και τη γαλουχία στον άνθρωπο: από τα δεδομένα στην επισήμανση (ΕΜΕΑ/CHMP/203927/2005). Καθώς ο αιτών δεν υπέβαλε δεδομένα που να τεκμηριώνουν την απουσία επίδρασης σε νεογνά ή βρέφη που θηλάζουν, η φράση «Δεν αναμένονται επιδράσεις σε νεογνά/βρέφη που θηλάζουν επειδή η τεικοπλανίνη δεν απορροφάται από το στόμα» διαγράφηκε. Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της CHMP και την κατευθυντήρια γραμμή για την ΠΧΠ, ο αιτών προσέθεσε και πληροφορίες σχετικά με τη γονιμότητα.

Η προτεινόμενη διατύπωση έγινε δεκτή από τη CHMP.

Παράγραφος 4.7 - Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η διατύπωση της βασικής εικόνας σχετικά με την ασφάλεια, η οποία συμφωνήθηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας συνεργασίας για τις εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ) (GR/H/PSUR/0001/001), κρίθηκε αποδεκτή από τη CHMP.

Παράγραφος 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που απαριθμούνται στη βασική εικόνα σχετικά με την ασφάλεια, όπως αυτή συμφωνήθηκε στο πλαίσιο της υπ' αριθμόν GR/H/PSUR/0001/001 διαδικασίας συνεργασίας για τις εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ), συμπεριλήφθηκαν στην παράγραφο 4.8 της προτεινόμενης εναρμονισμένης ΠΧΠ βάσει των προτιμώμενων όρων MedDRA (PT), ταξινομημένες ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC).

Η συχνότητα όλων των απαριθμούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών υπολογίστηκε βάσει δεδομένων που αντλήθηκαν από τα αποτελέσματα εσωτερικών κλινικών δοκιμών τα οποία συμπεριλήφθηκαν στην αρχική υποβολή. Τα στοιχεία αυτά ενσωματώθηκαν στη βασική εικόνα σχετικά με την ασφάλεια στο πλαίσιο της υπ' αριθμόν GR/H/PSUR/0001/001 διαδικασίας συνεργασίας για τις εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ), η οποία έγινε δεκτή από τα κράτη μέλη. Η προτεινόμενη εναρμονισμένη ΠΧΠ, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών, έγινε δεκτή από τη CHMP.

Ο ΚΑΚ εξέτασε και την επίδραση της υψηλότερης δόσης έναρξης (όπως προτείνεται στην παράγραφο 4.2) στην πιθανή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου. Δεδομένου ότι η δόση έναρξης των 12mg/kg δύο φορές την ημέρα (24mg/kg/ημέρα) δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς, στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ προστέθηκε σαφής δήλωση ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν τις υψηλότερες δόσεις των 12mg/kg δύο φορές την ημέρα (24mg/kg/ημέρα) πρέπει να παρακολουθούνται ειδικά για ανεπιθύμητες

ενέργειες. Επιπλέον, όπως προαναφέρθηκε, ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να διενεργήσει κατάλληλη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS) ώστε να αξιολογηθεί η ασφάλεια της υψηλότερης αυτής δόσης.

Παράγραφος 4.9 - Υπερδοσολογία

Δεν έχουν παρατηρηθεί νέες συγκεκριμένες επιδράσεις στον πληθυσμό των ενηλίκων οι οποίες να αποδίδονται στην υπερδοσολογία της τεϊκοπλανίνης. Στις περισσότερες περιπτώσεις υπερδοσολογίας στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η διέγερση και ο έμετος μπορούν να οφείλονται και σε ταυτόχρονες θεραπείες ή στην κλινική κατάσταση. Η διατύπωση της βασικής εικόνας σχετικά με την ασφάλεια που συμφωνήθηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας συνεργασίας για τις εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ) (GR/H/PSUR/0001/001) κρίθηκε αποδεκτή από τη CHMP.

Παράγραφος 5.1 - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το αντιβακτηριδιακό φάσμα επικαιροποιήθηκε σύμφωνα με το Επεξηγηματικό σημείωμα της CHMP για την αξιολόγηση φαρμακευτικών προϊόντων που ενδείκνυνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (CHMP/EWP/588/95 rev 2).

Στην ισχύουσα έκδοση των ορίων ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης κατά EUCAST, το όριο αντοχής του χρυσίζοντος σταφυλόκοκκου (*Staphylococcus aureus*) έχει μειωθεί κάτω από τα 2 mg/ml ώστε να μειωθεί και η συχνότητα αναφοράς απομονωμένων στελεχών χρυσίζοντος σταφυλόκοκκου με μέτρια αντοχή στα γλυκοπεπτίδια (GISA), καθώς οι σοβαρές λοιμώξεις από απομονωμένα στελέχη GISA δεν αντιμετωπίζονται με αυξημένες δόσεις βανκομικίνης ή τεϊκοπλανίνης.

Όσον αφορά τους εντερόκοκκους, το όριο αντοχής στην τεϊκοπλανίνη μειώθηκε κάτω των 2 mg/ml ώστε να αποφευχθεί η εσφαλμένη αναφορά απομονωμένων στελεχών με αντοχή στη βανκομικίνη τύπου Van-A. Για τους πηκτάση-αρνητικούς σταφυλόκοκκους (CoNS) το όριο αντοχής είναι κάτω των 4 mg/ml.

Το μικροβιολογικό φάσμα της τεϊκοπλανίνης καλύπτει τους σταφυλόκοκκους περιλαμβανομένων του ευαίσθητου ή του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκου, του πνευμονιόκοκκου (*Streptococcus pneumoniae*) και άλλων στρεπτόκοκκων, κυρίως του πυογόνου στρεπτόκοκκου (*Streptococcus pyogenes*), των πρασινιζόντων στρεπτόκοκκων (*Viridans*) και του *Enterococcus faecalis*.

Πρόσφατες μελέτες του χρόνου εξουδετέρωσης επιβεβαιώνουν ότι για τη διασφάλιση βέλτιστων συνθηκών στη δοκιμή της βακτηριοκτόνου δραστηριότητας της τεϊκοπλανίνης *in vitro* πρέπει να τηρηθούν οι κατευθυντήριες γραμμές του Ινστιτούτου Κλινικών και Εργαστηριακών Δεδομένων (CLSI) με όριο ανοχής τις 24 ώρες.

Παράγραφος 5.2 - Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η εναρμόνιση της παραγράφου της ΠΧΠ σχετικά με τη φαρμακοκινητική της τεϊκοπλανίνης βασίζεται στα δεδομένα που υποβλήθηκαν στην αρχική αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και σε πιο πρόσφατα δεδομένα που προέκυψαν από τη βιβλιογραφική έρευνα. Η γενική μορφή που προτάθηκε από τον ΚΑΚ συνάδει με την κατευθυντήρια γραμμή της ΕΕ για την ΠΧΠ και, κατά συνέπεια, έγινε δεκτή από τη CHMP. Συμπεριλήφθηκαν επίσης, σύμφωνα με την προαναφερθείσα κατευθυντήρια γραμμή της ΕΕ, η γραμμικότητα της φαρμακοκινητικής καθώς και μια δήλωση για ειδικούς πληθυσμούς.

Παράγραφος 5.3 - Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Στην προτεινόμενη εναρμονισμένη ΠΧΠ προστέθηκαν νέες πληροφορίες σχετικά με όργανα-στόχους και με την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα. Οι προτεινόμενες τροποποιήσεις επιβεβαιώνονται από τα προκλινικά δεδομένα που αφορούν την ασφάλεια, τα οποία περιέχονται στην έκθεση των εμπειρογνομόνων σχετικά με την τοξικολογική και φαρμακολογική τεκμηρίωση. Κατόπιν αιτήματος της CHMP, στη διατύπωση της παραγράφου σχετικά με την τοξικότητα στην αναπαραγωγή επήλθαν και άλλες τροποποιήσεις.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Οι τροποποιήσεις στην ΠΧΠ αποτυπώνονται αντίστοιχα και στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Διενεργήθηκε έλεγχος αναγνωσιμότητας, τα αποτελέσματα του οποίου υποβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής. Η CHMP ενέκρινε την τελική διατύπωση του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Δραστηριότητες ελαχιστοποίησης του κινδύνου

Μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS)

Λόγω του περιορισμένου αριθμού δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια της δόσης έναρξης των 12mg/kg δύο φορές την ημέρα (24mg/kg/ημέρα), η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να διενεργήσει κατάλληλη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS) για την αξιολόγηση της ασφάλειας της υψηλότερης δόσης των 12mg/kg δύο φορές την ημέρα. Η διενέργεια μελέτης PASS αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

Ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει το πρωτόκολλο της μελέτης για αξιολόγηση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), σύμφωνα με τις απαιτήσεις της ενότητας VIII της ορθής πρακτικής φαρμακοεπαγρύπνησης (Προσθήκη Ι). Τα πρωτόκολλα, οι περιλήψεις και οι τελικές εκθέσεις της μελέτης πρέπει να υποβληθούν στη μορφή που καθορίζεται στο Παράρτημα ΙΙΙ του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 520/2012 της Επιτροπής. Το πρωτόκολλο μελέτης πρέπει να καταχωρισθεί στο ηλεκτρονικό μητρώο μετεγκριτικών μελετών της ΕΕ πριν από την έναρξη της συλλογής δεδομένων.

Το πρωτόκολλο της συγκεκριμένης μη επεμβατικής μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας πρέπει να υποβληθεί εντός 2 μηνών από την έκδοση της απόφασης της Επιτροπής.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να υποβάλει εντός 6 μηνών από την έκδοση της απόφασης της Επιτροπής ΣΔΚ το οποίο να καλύπτει επαρκώς τους σημαντικούς δυνητικούς κινδύνους και, ιδίως, την αυξημένη συχνότητα νεφροτοξικότητας και άλλων σοβαρών αντιδράσεων οφειλόμενων στη δόση έναρξης των 12mg/kg δύο φορές την ημέρα (24mg/kg/ημέρα). Στο ΣΔΚ πρέπει να περιλαμβάνεται και το πρωτόκολλο της μελέτης PASS.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας

Εν κατακλείδι, κατόπιν της αξιολόγησης των προτάσεων που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ και των διαβουλεύσεων στους κόλπους της επιτροπής, η CHMP ενέκρινε τις εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος, περιλαμβανομένης της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ), της επισήμανσης και των φύλλων οδηγιών χρήσης για το Targocid και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του.

Επίσης, εγκρίθηκε η εναρμονισμένη Ενότητα 3.

Βάσει των ανωτέρω, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για το Targocid και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του είναι θετική και ότι τα εναρμονισμένα έγγραφα πληροφοριών του προϊόντος είναι αποδεκτά.

Εκτιμώντας ότι,

- η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ
- η επιτροπή εξέτασε τις αποκλίσεις που διαπιστώθηκαν στις πληροφορίες προϊόντος του Targocid και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του σε ό,τι αφορά τις παραγράφους για τις θεραπευτικές ενδείξεις, τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης, τις αντενδείξεις και τις ειδικές

προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, καθώς και τις υπόλοιπες παραγράφους της ΠΧΠ.

- η επιτροπή εξέτασε τα δεδομένα που υπέβαλε ο ΚΑΚ από τις υφιστάμενες κλινικές δοκιμές, τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης και τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία που υποβλήθηκε προς τεκμηρίωση της προτεινόμενης εναρμόνισης της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος
- η επιτροπή ενέκρινε την εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης που προτάθηκε από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας

η CHMP εισηγήθηκε για το Targocid και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I) την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας, των οποίων η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο Παράρτημα III.

Επιπλέον, η CHMP εισηγήθηκε όρους για την άδεια κυκλοφορίας, οι οποίοι καθορίζονται στο παράρτημα IV.