

## **II. melléklet**

### **Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély feltételei módosításának indoklása**

## Tudományos következtetések

### A Targocid és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

A teikoplanin egy glikopeptid antibiotikum, amelyet az *Actinoplanes teichomyceticus*-ból állítanak elő fermentációval, és amely baktericid aktivitást fejt ki az aerob és anaerob Gram-pozitív baktériumok ellen *in vitro*. Ez egy komplex antibiotikum, amely esetében az Európai Gyógyszerkönyv (Ph. Eur.) teikoplaninra vonatkozó, érvényben lévő monográfiája hat, egymáshoz igen hasonló szerkezetű glikopeptid alegységet (az A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 és A2-5 alkotja az A2 csoportot, valamint az A3) ír le. Egyes alegységek valójában kisebb csúcsokból, nevezetesen az A2-1, A2-3, A2-5 és A3 csúcsokból álló csoportok. Az alegységeket polaritásuk szerint, HPLC segítségével különítik el egymástól.

A teikoplanin a béta-laktám antibiotikumoktól eltérő támadásponton gátolja a sejtfal bioszintézisét, és így megakadályozza az arra érzékeny baktériumok növekedését. A peptidoglikán-szintézis gátlása a D-alanil-D-alanin reziduumokhoz történő specifikus kötődés által valósul meg.

Mivel a Targocid és kapcsolódó nevek engedélyezését illetően a tagállamok nemzeti szinten egymástól eltérő döntéseket hoztak, az Európai Bizottság a 2001/83/EK irányelv 30. cikke értelmében értesítette az Európai Gyógyszerügynökséget (EMA-t) egy hivatalos betérjesztésről, amely a fenti termékekre vonatkozó, nemzeti szinten engedélyezett alkalmazási előírások közötti eltérések megszüntetését, és ez által az alkalmazási előírások EU-n belüli harmonizációját célozta.

- **Minőséggel kapcsolatos megfontolások**

A betérjesztési eljárás keretében a forgalomba hozatali engedély jogosultja harmonizálta a Targocid és kapcsolódó nevek minőségre vonatkozó dokumentációját.

A dokumentáció harmonizációja a hatóanyagra (teikoplanin), valamint a hatóanyagot tartalmazó alábbi termékekre vonatkozik: Targocid 100, 200 mg és 400 mg por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz, valamint Targocid 100, 200 mg és 400 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz/infúzióhoz.

A hatóanyaggal kapcsolatos információ hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File, ASMF) formájában került benyújtásra. A kiindulási anyagokra, fermentációs valamint tisztítási eljárásokra vonatkozó részletes információkat benyújtották és azokat elfogadhatónak ítélték.

A hatóanyagra vonatkozó specifikáció harmonizációjára volt szükség, mivel az érvényben lévő Ph. Eur. monográfiához képest egyes tagállamokban az alegységekre vonatkozóan szűkebb tartományok voltak engedélyezve. A teikoplanin-alegységek spektrumát pontosabban körülírták. A tartományokat minden alegység esetében a felszabadított gyártási tételre vonatkozó adatok és a stabilitásvizsgálat során határozták meg. A teikoplanin hatóanyagának potenciálvizsgálat a Ph. Eur. antibiotikumok mikrobiológiai vizsgálatára vonatkozó monográfiája alapján történik. Összegzésként megállapítható, hogy a gyártási tételekre vonatkozó eredmények megfelelően konzisztens gyártási folyamatra utalnak.

A hatóanyag esetében érvényes TSE igazolást nyújtottak be.

A késztermék fejlesztésével, gyártásával és ellenőrzésével kapcsolatos információkat megfelelő módon mutatták be. A késztermék dokumentációját a különböző típusú oldószerrel, PVC tasakokkal és fecskendővel végzett kompatibilitási vizsgálatok eredményével, valamint a felhasználás alatti stabilitásra vonatkozó adatokkal egészítették ki.

Bár a teikoplanin késztermék hatáserősségét a hagyományos módon, tömeg alapján (pl. 200 mg és 400 mg) jellemezték, a hatóanyag variabilitásának tükrében a késztermék mikrobiológiai vizsgálata során, nemzetközi egységben (pl. 200 000 NE vagy 400 000 NE) meghatározott potenciálja az a jellemző, amely leírja a késztermékben található hatóanyag mennyiségét. Ebből kifolyólag a

terméktájékoztatót kiegészítették a hatóanyag tömegben és NE értékben meghatározott minőségi és mennyiségi jellemzőivel: 200 mg (vagy 400) mg teikoplanin (200 000 NE (vagy 400 000 NE) hatóanyaggal egyenértékű) injekciós üvegenként.

A termék felhasználhatósági időtartamát a vonatkozó stabilitási adatok alátámasztják.

Az elvégzett vizsgálatok a termék fontos minőségi jellemzőinek tekintetében kielégítő konzisztenciát és egyneműséget mutattak, amelyek alapján megállapítható, hogy e termékek hatásának kielégítőnek és egységesnek kell lennie.

- **Klinikai megfontolások**

#### **4.1 pont – Terápiás javallatok**

A teikoplanin klinikai fejlesztése során a Gram-pozitív baktériumok érzékenységére és nem konkrét indikációkra helyezték a hangsúlyt. A CHMP Bakteriális fertőzések kezelésére javallt gyógyszerkészítmények értékelésére vonatkozó irányelvvel (CPMP/EWP/558/95 2. módosítás) összhangban elfogadhatónak találták a javallatok további pontosítását.

A teikoplanin Gram-pozitív fertőzésekben tapasztalható hatékonyságát számos klinikai vizsgálat értékelte, amelyek eredményét a szakirodalmi hivatkozásokkal együtt benyújtották a kezdeti engedélyezés alkalmával. A klinikai vizsgálatok között két, nyílt, nem összehasonlító terápiás vizsgálat is szerepelt: az Európai multicentrikus vizsgálat (European Multicentre Study, EG-87-42) és az Egyesült Államokbeli nyílt, multicentrikus vizsgálat (US Open Multicentre Study, N-86-04), valamint a teikoplaninnal végzett összehasonlító vizsgálatok áttekintése (EG-87-35). Az EG-87-42 vizsgálatba (amely a két nem összehasonlító vizsgálat közül a nagyobbik volt) bevont betegek jelentős hányadának esetében Gram-pozitív fertőzést gyanítottak eltérő helyeken, és e betegek többsége bőr- és lágyrész fertőzésben, szepszisémiában vagy csont- és ízületi fertőzésben szenvedett. Néhány esetben endokarditist, légúti vagy húgyúti fertőzést észleltek.

#### *A Gram-pozitív mikroorganizmusok által okozott fertőzések kezelése*

A CHMP az alábbi, Gram-pozitív mikroorganizmusok által okozott fertőzéseket tárgyalta:

- **Bőr- és lágyrész fertőzések**

A teikoplanin klinikai és bakteriológiai hatékonyságát bőr- és lágyrész fertőzésekben (az összes fertőzött terület 37,4%-ában) az EG-87-42 vizsgálat (Európai Többközpontú Vizsgálat) igazolta.

A CHMP megállapította, hogy a teikoplanin szövődményes bőr- és lágyrész fertőzésekben (pl. súlyos esetekben) javallt, de a British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) (Brit Antimikrobiális Kemoterápiás Társaság) iránymutatásával összhangban, nem javallt enyhe bőr- és lágyrész fertőzésekben, mivel az iránymutatás az enyhe esetek kezelésére nem javasolja a szisztémás antibiotikus terápiát.

- **Csont- és ízületi fertőzések**

A teikoplanin klinikai és bakteriológiai hatékonyságát mind az Európai multicentrikus vizsgálat, mind az Egyesült Államokbeli nyílt, multicentrikus vizsgálat igazolta.

A CHMP megállapítása szerint a csont- és ízületi fertőzések kezelésére vonatkozó javallat nem említette konkrétan az oszteomielitist, szepszisémiát és a protézis-fertőzéseket.

- **Tüdőgyulladás és légúti fertőzések**

Az EG-87-42 vizsgálatban, azaz az Európai multicentrikus vizsgálatban a bevont betegek hozzávetőlegesen 9%-a szenvedett alsó légúti fertőzésben. A klinikai gyógyulási és javulási arány 90% körüli, míg a bakteriológiai siker aránya 76% volt. A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyéb vizsgálatokat is megtárgyalt.

A forgalomba hozatali engedély által megbeszélte egyéb vizsgálatok eredményei alapján megalapozottnak tűnik a teikoplanin alkalmazása tüdőgyulladás esetén. A CHMP egyetértett abban, hogy a teikoplanin javallt lehet tüdőgyulladás esetén (kórházban és közösségben szerzett tüdőgyulladásban egyaránt), és nincs szükség a javallatok fertőzést okozó kórokozó szerinti szűkítésére. Ennek ellenére a teikoplanin antibakteriális aktivitásának korlátozott spektruma miatt szükség volt a 4.4 pontra utaló kereszthivatkozás beiktatására, amely a korlátozott antibakteriális spektrumra és a szer ésszerű alkalmazására is kitér.

- **Bakterémia/Szeptikémia/Szepszis**

Mivel a „Szepszis” általában egy elsődleges fertőzést követően kialakuló másodlagos állapot, ezt önálló javallatként nem tartották elfogadhatónak, és így törölték a javallatok listájából. Ehelyett és a CHMP Bakteriális fertőzések kezelésére javasolt gyógyszerkészítmények értékelésére vonatkozó irányelvvel (CPMP/EWP/558/95 2. módosítás) összhangban a bakterémia bekerült a javallatok közé.

- **Húgyúti fertőzések**

Az EG-87-42 vizsgálat (Európai multicentrikus vizsgálat) igazolta a teikoplanin klinikai és bakteriológiai hatékonyságát a húgyúti fertőzések (az összes fertőzött terület 8%-a) esetében. Mivel a húgyúti fertőzéseket főként Gram-negatív baktériumok okozzák, a forgalomba hozatali engedély jogosultja azon a véleményen volt, hogy a teikoplanin korlátozott hatékonyságú húgyúti fertőzések esetében. A javallat emiatt csupán szövődményes húgyúti fertőzésekre terjedt ki, amit a CHMP el is fogadott.

- **Infektív endokarditisz**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja nem végzett vizsgálatokat e javallat támogatására. Ennek ellenére a kezdeti forgalomba hozatali engedély óta elvégzett nyílt vizsgálatokban (EG-87-42 és N-86-04) szerepelt néhány endokarditiszes eset. Az EG-87-42 vizsgálatban az endokarditisz klinikai kimenetele 83% volt (a nem értékelhető betegek kizárását követően).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta azon közlemények eredményeit, amelyek alátámasztották a teikoplanin alkalmazását egyéb antimikrobiális szerekkel, pl. aminoglikozidokkal való kombinációban. Ebből kifolyólag a CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultjával abban, hogy a teikoplanin megfelelő esetekben alkalmazható más antimikrobiális szerekkel kombinációban, ahogy az a 4.4 pontban található kereszthivatkozásban szerepel.

- **Folyamatos ambuláns peritoneális dialízissel (CAPD) összefüggő peritonitisz**

A rendelkezésre álló bizonyítékok szerint a teikoplanin hatékony ebben az indikációban. A Cochrane metaanalízis CAPD-vel összefüggő peritonitiszben szenvedő, felnőttek és gyermekek részvételével végzett, randomizált, kontrolllos vizsgálatokat tekintett át, és bár az elsődleges válaszarány és relapszusarány nem különbözött az intraperitoneális (IP) glikopeptid-alapú kezelések és az első generációs cefalosporin-kezelések között, a glikopeptid kezelési protokollok nagyobb arányban eredményeztek teljes gyógyulást, és az elsődleges kezelési kudarc kisebb valószínűséggel következett be teikoplanin mellett, mint vankomicinnel (Wiggins és mtsai. 2008)<sup>1</sup>. Az összes rendelkezésre álló információt figyelembe véve a CHMP egyetértett abban, hogy e javallat továbbra is szerepeljen a harmonizált alkalmazási előírásban.

#### *A Gram-pozitív mikroorganizmusok által okozott fertőzések megelőzése*

Négy profilaktikus összehasonlító vizsgálatot végeztek el.

A szív-műtéttel összefüggő profilaktikus alkalmazást elemző vizsgálatok szerint a teikoplanin nem volt hatékony a posztoperatív fertőzések megelőzésében.

---

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

A teikoplanin profilaktikus célú alkalmazásának javallatát ortopéd műtétek esetén nem sikerült megbízhatóan igazolni. A rendelkezésre álló adatokat nem találták elegendően meggyőzőnek, mivel azok nyílt, összehasonlító vizsgálatokból származtak, amelyek a teikoplanint nem találták hatékonyabbnak az összehasonlító készítményeknél. Ebből kifolyólag a CHMP nem találta elfogadhatónak a teikoplanin profilaktikus céllal történő alkalmazásának javallatát.

Nem nyújtottak be adatot arról, hogy a teikoplanin hatékony lenne az infektív endokarditisz megelőzésében.

A fogászati műtétek esetén alkalmazott profilaxist illetően az eredmények arra utaltak, hogy a teikoplanin használata előnyös lehet. Ennek ellenére a forgalomba hozatali engedély jogosultja rámutatott arra, hogy e javallat nem szerepel a jelenleg érvényes, az infektív endokarditisz kezelésére vonatkozó iránymutatásokban, és emiatt a CHMP elfogadhatónak találta a javallat törlését.

#### *Clostridium difficile-vel összefüggő hasmenés és kolitisz kezelése*

A teikoplanin klinikai fejlesztése során három, nyílt, nem kontrollált vizsgálatot végeztek a teikoplanin iv. gyógyszerformájának szájon át történő alkalmazásával, *C. difficile*-okozta antibiotikummal összefüggő hasmenés és alhártyás kolitisz esetében. Összesen 72 fertőzéses epizódot (összesített adat) kezeltek 71 felnőtt beteg esetében. E három vizsgálatból származó eredmények kimutatták, hogy a teikoplanin közel 90%-os összesített klinikai és bakteriológiai válaszarányt eredményez pozitív kultúrával rendelkező vagy toxin-pozitív betegekben. A teikoplanin *Clostridium difficile* kezelésében tapasztalható farmakokinetikáját a DRC342-DLI073 vizsgálat elemezte. A CHMP elfogadhatónak találta e javallatot, mivel az eredmények szerint a teikoplanin nem szívódik fel jelentős mennyiségben a gyomor-bélrendszerből.

#### *Gyermekpopuláció*

Az alkalmazási előírás 4.1 pontja nem tér ki a gyermekpopulációra minden tagállamban. A legtöbb alkalmazási előírásban a gyermekekre, csecsemőkre és újszülöttekre vonatkozó adagolás a 4.2 pontban van megemlítve.

Négy klinikai vizsgálat szolgáltatott adatot gyermekek specifikus gyermekgyógyászati protokollok szerinti kezeléséről, és egy vizsgálatban szerepelt 7 csecsemő. E vizsgálatok kisméretűek voltak, és a teikoplaninnal kapcsolatos klinikai tapasztalatok újszülöttek, csecsemők és gyermekek esetében korlátozottak. Ennek ellenére a rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy az iv. vagy im. alkalmazott teikoplanin 12 óránként 10 mg/ttkg dózisban 1-5 dózissal (telítő dózis), majd naponta egyszer 6-10 mg/ttkg dózisban hatékony a Gram-pozitív fertőzések, mint például a szeptikémia, bőr- és lágyrész fertőzések, csont- és ízületi fertőzések, alsó légúti fertőzések valamint a neutropénia és a láz kezelésében, gyermekek esetében. A felnőttekkel végzett vizsgálatokkal összhangban, a klinikai gyógyulási arány itt is 80% felett volt.

Mivel a teikoplanint a legtöbb tagállamban már alkalmazzák gyermekeknél, és a klinikai iránymutatások javasolják alkalmazását gyermekek esetében, a CHMP támogatta a teikoplanin használatát gyermekek, csecsemők és újszülöttek esetében.

### **4.2 pont - Adagolás és alkalmazás**

#### *Adagolás*

A teikoplanin antimikrobiális hatékonysága feltehetően az adott kórokozó minimális gátló koncentrációjánál (MIC) magasabb völgykoncentrációnak tulajdonítható, de befolyásolja az az időtartam is, amíg a völgykoncentráció meghaladja a MIC értéket. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslata alapján a legtöbb fertőzés esetében el kell érni a 10 mg/l-es plazma völgykoncentrációt (nagyteljesítményű folyadékkromatográfiával mérve), és súlyos fertőzések,

endokarditisz, szepthikus artritisz és oszteomiélitisz esetében megfontolandó a 15-30 mg/l-os koncentráció.

A Yamada és munkatársai<sup>2</sup> által elvégzett Monte Carlo szimulációs vizsgálat eredménye alapján a forgalomba hozatali engedély jogosultja telítő dózisként a napi kétszeri, összesen 3 alkalommal adagolt 6 mg/ttkg-os dózist javasolta a legtöbb fertőzés esetében, míg csont- és ízületi fertőzésekben valamint infektív endokarditiszben a napi kétszeri, összesen 3-5 alkalommal adagolt 12 mg/ttkg-os dózist javasolta. A napi kétszeri 12 mg/ttkg telítő dózis összhangban van a Franciaországban és Finnországban jelenleg hatályos alkalmazási előírás által javasolttal. Az alkalmazási előírás 4.4 és 4.8 pontjai egy figyelmeztetéssel egészültek ki, amely szerint a napi kétszeri 12 mg/ttkg-nál magasabb dózissal kezelt betegek esetében fontos a szorosan monitorozás, a nemkívánatos reakciók kiszűrése céljából.

Mivel a napi kétszeri 12 mg/ttkg (24 mg/ttkg/nap) telítő dózissal vonatkozóan korlátozott biztonságossági adatok állnak rendelkezésre, a forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett a CHMP-vel abban, hogy elvégez egy megfelelő, engedélyezést követő biztonságossági vizsgálatot (Post Authorisation Safety Study, PASS) a magasabb, napi kétszeri 12 mg/ttkg (24 mg/ttkg/nap) telítő dózis biztonságosságának felmérésére. A forgalomba hozatali engedély jogosultja elfogadta továbbá a CHMP (a PASS tervét is tartalmazó) kockázatkezelési terv készítésére vonatkozó kérését, amelyben megfelelő vizsgálatokban méri fel a nefrotoxicitás és egyéb súlyos mellékhatások magasabb előfordulási gyakoriságának lényeges potenciális kockázatát, napi kétszeri 12 mg/ttkg (24 mg/ttkg/nap) telítő dózisok mellett.

Amint az egyes tagállamokban jelenleg is gyakorlatban van, a fertőzés típusától függően adagolt, napi egyszeri 6-12 mg/ttkg-os fenntartó kezelést megtartották: napi egyszeri 6 mg/ttkg bőr-, lágyrész és húgyúti fertőzések valamint tüdőgyulladás esetében, és napi egyszeri 12 mg/ttkg csont- és ízületi fertőzések valamint endokarditisz esetében.

A teikoplanin kezelés teljes időtartamát nem határozták meg pontosan, mivel azt betegre szabottan kell meghatározni, a fertőzés típusa és súlyossága, a beteg klinikai válasza és egyéb, betegre jellemző tényezők, mint a kor és a vesefunkció alapján. Infektív endokarditisz esetében a CHMP véleménye szerint a kezelés legrövidebb időtartam 21 nap legyen, de a 4 hónapnál hosszabb kezelést kerülni kell.

#### Az alkalmazás módja

Bár nem nyújtottak be farmakokinetikai bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a járóbetegek kezelésének elősegítése érdekében a bólusban történő beadás megfelel a 30 perces infúziós kezelés alternatívájaként, ezt a CHMP elfogadhatónak találta. A Targocid nem adható intraventrikulárisan, és ez különleges figyelmeztetésként szerepel a 4.4 pontban.

#### A szérumkoncentráció mérése

A teikoplanin szérumkoncentrációjának nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás (HPLC) és fluoreszcens polarizációs immunoassay (FPIA) módszerekkel történő meghatározására vonatkozó információkat a CHMP elfogadhatónak találta. Mivel az ajánlás szerint a telítő dózis 3-5 alkalommal adandó, az alkalmazási előírás felhívja a figyelmet arra, hogy a völgykonzentrációk mérése a telítő adagolás befejezése után történjen. A völgykonzentrációkat a fenntartó kezelés időtartama alatt javasolt legalább hetente egy alkalommal meghatározni.

---

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

## Gyermekpopuláció

A kezdeti dokumentáció négy publikált vizsgálatában a teikoplanin dózisok 6 mg/ttkg egységes dózistól a 3 dózisból álló, 12 óránként adott, 10 mg/ttkg-os telítő dózisig, valamint az azt követő napi 10 mg/ttkg fenntartó dózisig terjedtek.

Bár PK-PD modellezés nem történt, a gyermekek esetében ajánlott adagolás a Lucas és munkatársai által 2004-ben<sup>3</sup> és a Reed által 1997-ben publikált<sup>4</sup> tanulmányok Monte Carlo szimulációja alapján történt meghatározásra, amit a CHMP elfogadhatónak talált.

## Károsodott vesefunkciójú felnőtt és idős betegek

A szöveg kiegészült a károsodott vesefunkciójú betegek esetében a teikoplanin kezelés negyedik napjától alkalmazandó dózismódosításra vonatkozó előírással.

### **4.3 pont - Ellenjavallatok**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja módosította a csak a teikoplaninra (vagy bármelyik segédanyagra) vonatkozó túlérzékenységet tárgyaló 4.3 pontot.

### **4.4 pont - Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta a GR/H/PSUR/0001/001 számú Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentés (PSUR) munkamegosztó eljárás által jelenleg engedélyezett biztonságossági alaprofil (CSP) szövegének beillesztését az alkalmazási előírásba. Az alkalmazási előírásba beemelt, a biztonságosságra vonatkozó összes fontos információ fontossági sorrendben felsorolásra került: túlérzékenységi reakciók, infúzióval összefüggő reakciók („red man” (vörös ember) szindróma), súlyos bullózus reakciók (beleértve a Stevens-Johnson-szindrómát (SJS-t) és a toxikus epidermális nekrolízist (TEN-t)), a magasabb, napi kétszeri 12 mg/ttkg-os (24 mg/ttkg/nap-os) telítő dózissal potenciálisan összefüggő nemkívánatos reakciókkal kapcsolatos figyelmeztetések, trombocitopénia, nefrotoxicitás, ototoxicitás és felülfertőződés. A forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta és a CHMP elfogadta a túlérzékenységi reakciókra vonatkozó figyelmeztetés módosítását, amely így kitért a korábban jelentett halálos kimenetelű esetekre, és hangsúlyozta a vankomicinnel potenciálisan kialakuló kereszt-túlérzékenység jelentőségét. Az „intraventriculáris adagolást követő görcsrohamok” kijelentés használatával kapcsolatban nem találtak a kijelentést támogató adatokat. Ennek ellenére ezt a pontot egy figyelmeztetéssel egészítették ki, amely szerint „A teikoplanint tilos intraventriculárisan adagolni”.

### **4.5 pont - Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A teikoplanin és az egyéb antibiotikumok, vérnyomáscsökkentő szerek, szívgyógyszerek, antidiabetikumok és anesztetikumok közötti kölcsönhatások hiányára vonatkozó szöveget beillesztették a javasolt, harmonizált alkalmazási előírásba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja nem végzett a teikoplaninnal gyógyszerkölsönhatásokra vonatkozó vizsgálatokat, és nem találtak ilyen jellegű adatot a szakirodalomban. A forgalomba hozatali engedély jogosultja beillesztette és a CHMP elfogadta a specifikus kölcsönhatási vizsgálatok hiányára utaló állítást az alkalmazási előírásba.

A teikoplaninnal kapcsolatos kölcsönhatások tekintetében ismert, hogy az esetlegesen jelentkező mellékhatások magasabb kockázata miatt a teikoplanin körültekintéssel alkalmazható olyan betegek esetében, akik egyidejűleg nefrotoxikus vagy ototoxikus gyógyszereket, mint pl. aminoglikozidokat, amfotericin B-t, ciklosporint vagy furoszemidet kapnak. Ezt az információt a forgalomba hozatali

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

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

engedély jogosultja javasolta beilleszteni a harmonizált alkalmazási előírásba, és a javaslatot a CHMP elfogadhatónak találta.

#### **4.6 pont - Termékenység, terhesség és szoptatás**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja módosította a szöveget annak érdekében, hogy az összhangban legyen a CSP-vel valamint a CHMP gyógyszerek humán reprodukcióval és szoptatással kapcsolatos kockázatbecslésére vonatkozó iránymutatásával: a törzskönyvezéshez szükséges adatokról (EMA/CHMP/203927/2005). A kérelmező nem nyújtott be adatot annak alátámasztására, hogy a teikoplanin nem gyakorol hatást a szoptatott újszülöttekre és csecsemőkre; így a „Nem várható hatás a szoptatott újszülöttek/csecsemők esetében, mivel a szájon át bevitt teikoplanin nem szívódik fel” mondatot törölték. A CHMP és az alkalmazási előírás iránymutatásaival összhangban, a kérelmező a termékenységre vonatkozó információval is kiegészítette a szöveget.

A javasolt szövegezést a CHMP elfogadhatónak találta.

#### **4.7 pont - A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A CHMP elfogadhatónak találta a PSUR munkamegosztó eljárás (GR/H/PSUR/0001/001) során elfogadott CSP szövegezést.

#### **4.8 pont - Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

Összességében a GR/H/PSUR/0001/001 számú PSUR munkamegosztó eljárás során elfogadott CSP által listázott nemkívánatos hatásokat beillesztették a javasolt, harmonizált alkalmazási előírás 4.8 pontjába a MedDRA által Preferált kifejezések (PT-k) alkalmazásával és Szervrendszerenkénti csoportosításban (SOC).

Az összes listázott mellékhatás előfordulási gyakoriságát a házon belül végzett klinikai vizsgálatok eredményeiből származó, az eredeti benyújtáshoz felhasznált adatok segítségével számolták ki, és ezeket a GR/H/PSUR/0001/001 számú PSUR munkamegosztó eljárás során a CSP-be illesztették, amit a tagállamok elfogadtak. A javasolt, harmonizált alkalmazási előírás változtatásait a CHMP elfogadhatónak találta.

A forgalmazási engedély jogosultja kitért továbbá a magasabb telítő dózis (4.2 pontban részletezettek szerinti) gyógyszer-mellékhatásokat potenciálisan előidéző hatására is. Mivel a napi kétszeri 12 mg/ttkg (24 mg/ttkg/nap) telítő dózissal kapcsolatos ismeretek hiányosak, a napi kétszeri 12 mg/ttkg (24mg/ttkg/nap) dózist meghaladó dózisban részesülő betegek esetében alkalmazandó, a mellékhatások kiszűrését célzó, körültekintő monitorozásra vonatkozó egyértelmű állítást beillesztették az alkalmazási előírás 4.8 pontjába. Ezen felül és a fentebb említetteknek megfelelően, a forgalomba hozatali engedély jogosultját megkérték e magasabb dózis biztonságosságát értékelő, megfelelő PASS elvégzésére.

#### **4.9 pont - Túladagolás**

A teikoplanin túladagolásával kapcsolatban a felnőtt populációban új specifikus reakciót nem azonosítottak be. A gyermekpopulációban a legtöbb teikoplanin-túladagolós esetben nem jelentettek nemkívánatos reakciót; az agitáltságot és hányást okozhatta egyéb, egyidejűleg alkalmazott kezelés vagy a klinikai helyzet. A CHMP elfogadhatónak találta a (GR/H/PSUR/0001/001 számú) PSUR munkamegosztó eljárás során elfogadott CSP szövegezést.

#### **5.1 pont - Farmakodinámiás tulajdonságok**

Az antibakteriális spektrumot a CHMP Bakteriális fertőzések kezelésére javasolt gyógyszerkészítmények értékelésére vonatkozó irányelve (CHMP/EWP/588/95 2. módosítás) szerint aktualizálták.



Az EUCAST MIC (minimális gátló koncentrációs) határértékekre vonatkozó aktuális verziójában a *Staphylococcus aureus* rezisztencia-határértékét >2 mg/ml-re csökkentették a glikopeptidre mérsékelten érzékeny *Staphylococcus aureus* (GISA) izolátumok jelentésének kivédése céljából, mivel a GISA izolátumok okozta súlyos fertőzések nem kezelhetők emelt dózisú vankomicinnel vagy teikoplaninnal.

Az *Enterococcus* spp. tekintetében a teikoplanin rezisztencia-határértékét >2 mg/ml-re csökkentették a Van-A által mediált rezisztenciájú izolátumok hibás jelentésének kivédése céljából. A koaguláz-negatív *Staphylococcus* (CoNS) esetében a rezisztencia-határérték >4 mg/ml.

A teikoplanin mikrobiológiai spektruma kiterjed a *staphylococcus* törzsekre, beleértve a meticillinre érzékeny vagy rezisztens *Staphylococcus aureus*-t, a *Streptococcus pneumoniae*-re és egyéb *streptococcus* törzsekre, főként a *Streptococcus pyogenes*-re, a *Streptococcus viridans* csoportra és az *Enterococcus faecalis*-ra.

A közelmúltban elvégzett „time-kill” vizsgálatok alátámasztották, hogy a teikoplanin *in vitro* bactericid aktivitását a CLSI iránymutatásokat összhangban vizsgálták, és a toleranciát 24 órában határozták meg.

### **5.2 pont - Farmakokinetikai tulajdonságok**

A teikoplanin alkalmazási előírásában található farmakokinetikai rész harmonizálása a kezdeti forgalomba hozatali engedély iránti kérelemben szereplő első adatok és a szakirodalom áttekintéséből származó frissebb adatok alapján történt. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt általános formátum megfelel az EU alkalmazási előírásokra vonatkozó irányelvnek, ezért a CHMP azt elfogadhatónak találta. A fentebb hivatkozott uniós irányelvvel összhangban a szöveget kiegészítették továbbá a farmakokinetikai jellemzők linearitására és a speciális populációkra vonatkozó résszel.

### **5.3 pont - A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A javasolt harmonizált alkalmazási előírást a célszervekre és a reprodukív toxicitásra vonatkozó további információkkal egészítették ki. A jelentett preklinikai biztonságossági adatok alátámasztják a javasolt módosításokat, amelyeket a toxikológiai és farmakológiai dokumentációra vonatkozó szakértői jelentésben nyújtottak be. A CHMP kérésének megfelelően módosították továbbá a reprodukív toxicitásra vonatkozó rész megszövegezését is.

### **Betegtájékoztató**

Az alkalmazási előírás összes módosításának megfelelően a betegtájékoztató is számos ponton módosításra került. A betérjesztési eljárás során olvashatósági tesztelést végeztek és nyújtottak be. A CHMP jóváhagyta a betegtájékoztató végleges szövegét.

### **Kockázatminimalizáló intézkedések**

#### Engedélyezést követő biztonságossági vizsgálat (PASS)

Mivel a napi kétszeri 12 mg/ttkg (24 mg/ttkg/nap) telítő dózissal vonatkozóan korlátozott biztonságossági adatok állnak rendelkezésre, a CHMP arra kérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy végezzen engedélyezést követő biztonságossági vizsgálatot (Post Authorisation Safety Study, PASS) a magasabb, napi kétszeri 12 mg/ttkg telítő dózis biztonságosságának felmérésére. A PASS vizsgálatot a forgalomba hozatali engedély feltételévé tették.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles benyújtani a vizsgálati tervet értékelés céljából az Európai Gyógyszerügynökség és a PRAC részére a helyes farmakovigilancia gyakorlat (GVP) VIII. moduljával összhangban (I. függelék). A vizsgálati terveket, az absztraktokat és a végleges vizsgálati jelentéseket a Bizottság 520/2012/EU végrehajtási rendeletének III. melléklete szerinti formátumban

kell benyújtani. A vizsgálati tervet az adatgyűjtés megkezdése előtt rögzíteni kell az EU engedélyezést követő vizsgálatokra vonatkozó elektronikus nyilvántartásában (EU PAS nyilvántartás).

Ennek a beavatkozással nem járó PASS vizsgálatnak a vizsgálati tervét a Bizottság határozatától számított 2 hónapon belül be kell nyújtani.

### **Kockázatkezelési terv**

A CHMP a forgalomba hozatali engedély jogosultját arra kérte, hogy a Bizottság határozatától számított 6 hónapon belül nyújtson be egy megfelelő kockázatkezelési tervet a fontos, potenciális kockázatokra vonatkozóan, különös tekintettel a napi kétszeri 12 mg/ttkg (24 mg/ttkg/nap) telítő dózis esetén jelentkező nefrotoxicitás és egyéb, súlyos reakciók megemelkedett előfordulási gyakoriságára. A kockázatkezelési tervnek tartalmaznia kell a PASS vizsgálatra vonatkozó vizsgálati tervet is.

### **A forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő változtatások indoklása**

Összefoglalva, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott javaslatok értékelése és a Bizottság megbeszélései alapján a CHMP elfogadta az alkalmazási előírásból, a címkeszövegből és a betegtájékoztatóból álló harmonizált terméktájékoztatót a Targocid és kapcsolódó nevek vonatkozásában.

Elfogadták továbbá a harmonizált 3. modult.

A fentiek alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a Targocid és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvező, és a harmonizált terméktájékoztató dokumentumok jóváhagyhatók.

Mivel:

- A bizottság a 2001/83/EK irányelv 30. cikke értelmében áttekintette a betérjesztést
- A bizottság megvizsgálta a Targocid és kapcsolódó nevek terméktájékoztatójában a terápiás javallatok, az adagolás és alkalmazás, az ellenjavallatok, a különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések vonatkozásában, valamint az alkalmazási előírás további bekezdéseiben beazonosított eltéréseket.
- A bizottság áttekintette az alkalmazási előírás javasolt harmonizálását alátámasztó, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, az eddig elvégzett klinikai vizsgálatokból származó adatokat, farmakovigilanciai adatokat és publikált szakirodalmat.
- A bizottság jóváhagyta az alkalmazási előírásnak, a címkeszövegnek és a betegtájékoztatónak a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt harmonizálását.

A CHMP javasolta a Targocid és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyeiben foglalt feltételek módosítását; amelyre vonatkozóan az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.

A CHMP továbbá a IV. mellékletben foglalt feltételeket javasolta a forgalomba hozatali engedélyre vonatkozóan.