

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Targocid en verwante namen (zie bijlage I)

Teicoplanine is een glycopeptide-antibioticum geproduceerd door middel van fermentatie van *Actinoplanes teichomyceticus* met *in vitro* bacteriedodende werking tegen aerobe en anaerobe grampositieve bacteriën. Het is een complex antibioticum dat bestaat uit zes nauw verwante subcomponenten van glycopeptide (de A2-groep bestaande uit A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 en A2-5, en A3) zoals beschreven in de huidige monografie van de Europese Farmacopee (Ph. Eur.) voor teicoplanine. Enkele van de subcomponenten bestaan in feite uit groepen kleinere pieken, namelijk A2-1, A2-3, A2-5 en A3. De subcomponenten worden door middel van HPLC gescheiden op basis van hun polariteit.

Teicoplanine remt de groei van gevoelige organismen door de biosynthese van de celwand op een andere plaats te beïnvloeden dan bèta-lactam-antibiotica. De peptidoglycaansynthese wordt geblokkeerd door specifieke binding aan D-alanyl-D-alanine-residuen.

Vanwege de verschillende beslissingen die de lidstaten op nationaal niveau hebben genomen met betrekking tot de goedkeuring van Targocid en verwante namen, kondigde de Europese Commissie aan het EMA een officiële verwijzing aan overeenkomstig artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG om de verschillen tussen de nationaal goedgekeurde SPC's voor de bovengenoemde producten weg te nemen en zo de SPC's in de hele EU te harmoniseren.

- **Kwaliteit**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) heeft van de gelegenheid gebruik gemaakt om het kwaliteitsdossier voor Targocid en verwante namen als onderdeel van de verwijzingsprocedure te harmoniseren.

Het geharmoniseerde dossier werd overgelegd voor de werkzame stof (teicoplanine) en voor middelen die deze stof bevatten: Targocid 100, 200 mg en 400 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie en Targocid 100, 200 mg en 400 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie.

Informatie over de werkzame stof werd overgelegd in een ASMF. Er werd gedetailleerde informatie over het uitgangsmateriaal, de fermentatie en het zuiveringsproces overgelegd en aanvaardbaar bevonden.

Harmonisatie van de specificatie van de werkzame stof was nodig aangezien ten opzichte van de huidige monografie van het Ph. Eur. in enkele lidstaten strakkere limieten voor de afzonderlijke subcomponenten goedgekeurd waren. Het spectrum van teicoplanine-subcomponenten is beter gekarakteriseerd. Limieten voor alle afzonderlijke subcomponenten werden vastgesteld op basis van batchgegevens bij de vrijgifte en tijdens stabiliteitstesten. De sterkte van de werkzame stof teicoplanine is getest volgens de monografie van het Ph. Eur. voor microbiologisch onderzoek met antibiotica. Er kan worden geconcludeerd dat de batchresultaten wijzen op een consistent productieproces.

Er werd een geldig TSE-certificaat overgelegd voor de werkzame stof.

De informatie over de ontwikkeling, productie en controle van het eindproduct is op bevredigende wijze gepresenteerd. Het dossier over het eindproduct werd aangevuld met gegevens uit onderzoek naar onverenigbaarheden met diverse soorten oplosmiddelen, PVC-zakken en injectiespuiten, alsook gegevens over de stabiliteit tijdens gebruik.

De sterkten van het eindproduct op basis van teicoplanine worden conventioneel vastgesteld en voorgeschreven in termen van massa (bijv. 200 mg en 400 mg) maar, gezien de variabiliteit van de werkzame stof, wordt de kwantitatieve hoeveelheid werkzame stof in het eindproduct vastgesteld op basis van de sterkte van het eindproduct, zoals die is vastgesteld door middel van microbiologisch onderzoek en uitgedrukt in IE (bijv. 200 000 IE of 400 000 IE). De productinformatie werd derhalve bijgewerkt zodat de kwalitatieve en kwantitatieve gegevens van de werkzame stof worden uitgedrukt in termen van massa en IE: ieder injectieflacon bevat 200 (of 400) mg teicoplanine overeenkomend met 200 000 (of 400 000) IE.

De houdbaarheid van het middel wordt ondersteund door relevante gegevens over de stabiliteit.

De testresultaten duiden op een toereikende consistentie en uniformiteit van belangrijke kwaliteitskenmerken van het geneesmiddel, hetgeen vervolgens leidt tot de conclusie dat deze geneesmiddelen een toereikende en uniforme werking zouden moeten vertonen.

- **Klinische kwesties**

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

De klinische ontwikkeling was gericht op de gevoeligheid van grampositieve bacteriën voor teicoplanine en niet op specifieke indicaties. Overeenkomstig het richtsnoer van het CHMP voor de beoordeling van geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor de behandeling van bacteriële infecties (CPMP/EWP/558/95 herz. 2), werd het aanvaardbaar geacht om de indicaties verder te kwalificeren.

De werkzaamheid van teicoplanine bij de behandeling van grampositieve infecties is onderzocht in een aantal klinische onderzoeken die samen met verwijzingen in de literatuur werden overgelegd tijdens de oorspronkelijke toelatingsprocedure. Het klinisch onderzoek bestond uit twee open-label niet-vergelijkende therapeutische onderzoeken, het Europese multicentrisch onderzoek (EG-87-42) en het Amerikaanse open multicentrisch onderzoek (N-86-04), alsook een beoordeling van de uitgevoerde vergelijkende onderzoeken met teicoplanine (EG-87-35). De meeste patiënten die deelnamen aan onderzoek EG-87-42 (het grootste van de twee niet-vergelijkende onderzoeken) hadden vermoedelijke grampositieve infecties op verschillende plaatsen, waarbij het merendeel infecties van de huid en de weke delen (SSTI's), septikemie en bot- en gewrichtsontstekingen had. Er waren ook een paar gevallen van endocarditis, luchtweginfecties en urineweginfecties.

Behandeling van infecties veroorzaakt door grampositieve micro-organismen

De volgende infecties veroorzaakt door grampositieve micro-organismen werden besproken door het CHMP:

- **Infecties van de huid en de weke delen (SSTI's)**

De klinische en bacteriologische werkzaamheid van teicoplanine bij SSTI's (37,4% van alle infectieplaatsen) werd aangetoond in onderzoek EG-87-42 (Europees multicentrisch onderzoek).

Het CHMP concludeerde dat teicoplanine dient te worden geïndiceerd voor gecompliceerde SSTI's, d.w.z. ernstige gevallen, maar niet voor de behandeling van lichte SSTI's, overeenkomstig het richtsnoer van de British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC), waarin systemische antibiotica voor de behandeling van lichte SSTI's niet worden aanbevolen.

- **Bot- en gewrichtsontstekingen**

De klinische en bacteriologische werkzaamheid van teicoplanine werd zowel in het Europese multicentrische onderzoek als in het Amerikaanse open multicentrische onderzoek aangetoond.

Zoals afgesproken met het CHMP, werd de indicatie voor de behandeling van bot- en gewrichtsontstekingen gehandhaafd zonder specifieke vermelding van osteomyelitis, septische artritis en prothetische infecties.

- Longontsteking en luchtweginfecties

In onderzoek EG-87-42, het Europese multicentrische onderzoek, had ongeveer 9% van de deelnemende proefpersonen infecties van de lagere luchtwegen. Het klinische genezings- en verbeteringspercentage was ongeveer 90% en het bacteriologische slagingspercentage was 76%. De vergunninghouder besprak ook andere onderzoeken.

De resultaten van de diverse door de vergunninghouder besproken onderzoeken wijzen erop dat teicoplanine zinvol kan zijn bij de behandeling van pneumonie. Het CHMP stemde ermee in dat teicoplanine kan worden geïndiceerd voor de behandeling van pneumonie (in het ziekenhuis en buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie) zonder het gebruik ervan te beperken op basis van de ziekteverwekker. In verband met het beperkte spectrum van de antibacteriële werking is echter een kruisverwijzing naar rubriek 4.4 opgenomen waarin wordt verwezen naar het beperkte spectrum van het antibacteriële gebruik en het rationele gebruik ervan.

- Bacteriëmie / Septikemie / Sepsis

Aangezien sepsis in het algemeen secundair is aan een primaire lokale infectie, werd deze indicatie niet aanvaardbaar geacht als op zichzelf staande indicatie; sepsis werd derhalve van de lijst met indicaties geschrapt. In plaats daarvan werd de indicatie voor bacteriëmie in de lijst opgenomen overeenkomstig het richtsnoer van het CHMP voor de beoordeling van geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor de behandeling van bacteriële infecties (CPMP/EWP/558/95 herz. 2).

- Urineweginfecties (UTI)

In onderzoek EG-87-42 (Europees multicentrisch onderzoek) werd de klinische en bacteriologische werkzaamheid van teicoplanine bij UTI aangetoond (8% van alle infectieplaatsen). Aangezien UTI's vooral veroorzaakt worden door gramnegatieve infecties, was de vergunninghouder van mening dat teicoplanine een beperkte rol speelt bij de behandeling van UTI's. De indicatie werd daarom beperkt tot gecompliceerde urineweginfecties, waarmee het CHMP instemde.

- Infectieve endocarditis

Er werd geen specifiek onderzoek door de vergunninghouder uitgevoerd ter ondersteuning van deze indicatie. Er werden echter enkele gevallen van endocarditis opgenomen in de open-label onderzoeken (EG-87-42 en N-86-04) die werden uitgevoerd ter ondersteuning van de oorspronkelijke toelatingsprocedure. In onderzoek EG-87-42 was de klinische uitkomst voor endocarditis 83% (met uitzondering van patiënten die als niet-beoordeelbaar werden beschouwd).

De vergunninghouder heeft bewijs afkomstig uit publicaties overgelegd ter ondersteuning van het gebruik van teicoplanine in combinatie met andere antimicrobiële middelen zoals aminoglycosiden. Het CHMP stemde daarom in met het voorstel van de vergunninghouder dat teicoplanine, indien passend, in combinatie met andere antimicrobiële middelen dient te worden gebruikt, overeenkomstig de kruisverwijzing in rubriek 4.4.

- Peritonitis geassocieerd met continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD)

Er werd aangetoond dat teicoplanine werkzaam is bij deze indicatie. In een Cochrane-meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde proeven (RCT) bij volwassenen en kinderen met CAPD-geassocieerde peritonitis leidden regimes met glycopeptide namelijk vaker tot volledige genezing en was er minder vaak sprake van een falende primaire behandeling bij teicoplanine dan bij vancomycine, hoewel de primaire respons- en recidiefpercentages bij intraperitoneale regimes (IP-regimes) op basis van glycopeptide niet anders waren dan bij eerstegeneratieregimes met cefalosporine (Wiggins e.a. 2008)¹. Rekening houdend met alle beschikbare informatie, was het CHMP het ermee eens dat deze indicatie dient te worden gehandhaafd in de geharmoniseerde SPC.

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

Profylaxe van infecties veroorzaakt door grampositieve micro-organismen

Er werden vier vergelijkende profylaxe-onderzoeken uitgevoerd.

De ter ondersteuning van het profylactisch gebruik bij hartoperaties overgelegde onderzoeken wijzen erop dat teicoplanine niet werkzaam was bij het voorkomen van post-operatieve infecties.

De indicatie voor het profylactisch gebruik van teicoplanine bij orthopedische operaties werd niet op toereikende wijze onderbouwd. De gegevens werden niet solide genoeg geacht aangezien het open-label vergelijkende onderzoeken betrof waarmee niet werd aangetoond dat teicoplanine beter was dan de vergelijkingsmiddelen. Het CHMP achtte de indicatie voor het profylactisch gebruik van teicoplanine derhalve niet aanvaardbaar.

Er werden geen gegevens overgelegd ter ondersteuning van het gebruik van teicoplanine bij het voorkomen van infectieve endocarditis.

Wat betreft profylaxe bij tandheelkundige operaties wezen de resultaten erop dat teicoplanine zinvol kan zijn. Deze indicatie wordt echter niet aanbevolen in de huidige richtsnoeren voor de behandeling van infectieve endocarditis, zoals de vergunninghouder aangaf; het CHMP achtte het schrappen van deze indicatie daarom aanvaardbaar.

Behandeling van diarree en colitis geassocieerd met infectie met *Clostridium difficile*

In het klinische ontwikkelingsprogramma van teicoplanine werden drie open, niet-gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd met een intraveneuze formulering van teicoplanine die oraal werd toegediend voor antibiotica-geassocieerde diarree (AAD) en pseudomembraneuze colitis (PMC) veroorzaakt door *C. difficile*. In totaal (op basis van de samengevoegde gegevens) werden 72 infectie-episodes behandeld bij 71 volwassen patiënten. Uit de resultaten van deze drie onderzoeken bleek dat met teicoplanine een totaal klinisch en bacteriologisch responspercentage van bijna 90% werd bereikt bij kweek- en toxine-positieve patiënten. De farmacokinetiek van teicoplanine voor de behandeling van *Clostridium difficile* werd onderzocht in onderzoek DRC342-DLI073. Het CHMP achtte deze indicatie aanvaardbaar aangezien blijkt dat teicoplanine niet in sterke mate wordt geabsorbeerd in het maag-darmkanaal.

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten zijn in geen van de lidstaten opgenomen in rubriek 4.1 van de SPC. In de meeste lidstaten wordt de dosering voor kinderen, pasgeborenen en zuigelingen genoemd in rubriek 4.2.

Vier klinische onderzoeken bevatten gegevens over kinderen die werden behandeld volgens specifieke pediatrie protocollen en in één onderzoek waren zeven pasgeborenen opgenomen. Het betrof kleine onderzoeken en de klinische ervaring met teicoplanine bij pasgeborenen, zuigelingen en kinderen is beperkt. De beschikbare gegevens wijzen er echter op dat intraveneus of intramusculair toegediende teicoplanine met een dosering van 10 mg/kg om de 12 uur gedurende 1 tot 5 toedieningen (oplaaddosis) en vervolgens 6 tot 10 mg/kg eenmaal daags, werkzaam is bij de behandeling van grampositieve infecties zoals septikemie, infecties van de huid en de weke delen, bot- en gewrichtsontstekingen, infecties van de lagere luchtwegen, en bij neutropenie en koorts bij kinderen. Net als bij de onderzoeken met volwassenen was de klinische genezing >80%.

Aangezien teicoplanine in de meeste lidstaten reeds wordt gebruikt bij kinderen en de klinische richtsnoeren het gebruik ervan bij kinderen aanbevelen, werd de indicatie voor het gebruik van teicoplanine bij kinderen alsook bij pasgeborenen en zuigelingen door het CHMP ondersteund.

Rubriek 4.2 - Dosering en wijze van toediening

Dosering

Men denkt dat de antimicrobiële werking van teicoplanine afhankelijk is van dalconcentraties die hoger zijn dan de MIC van bepaalde pathogenen en van de tijd gedurende welke de dalconcentraties hoger blijven dan de MIC. De vergunninghouder heeft voorgesteld dat voor de meeste infecties een dalplasmaconcentratie van 10 mg/l (gemeten met behulp van hogedrukvlloeistofchromatografie) moet worden gehandhaafd en dat voor ernstige infecties hogere concentraties van 15 tot 30 mg/l moeten worden overwogen voor endocarditis, septische artritis en osteomyelitis.

Op basis van de simulaties van Monte Carlo uitgevoerd door Yamada e.a.² heeft de vergunninghouder een oplaaddosis voorgesteld van 6 mg/kg tweemaal daags gedurende 3 toedieningen voor de meeste infecties en 12 mg/kg tweemaal daags gedurende 3 tot 5 toedieningen voor bot- en gewrichtsontstekingen en infectieve endocarditis. De oplaaddosis van 12 mg/kg tweemaal daags is in overeenstemming met wat in Frankrijk en Finland momenteel in de SPC wordt aanbevolen. In rubriek 4.4 en 4.8 is een waarschuwing opgenomen dat patiënten vooral op bijwerkingen moeten worden gecontroleerd wanneer de hogere dosering van 12 mg/kg tweemaal daags wordt toegediend.

Aangezien er beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar zijn voor de oplaaddosis van 12 mg/kg tweemaal daags (24 mg/kg/dag), heeft de vergunninghouder ingestemd met het verzoek van het CHMP een passend veiligheidsonderzoek na toelating (PASS) uit te voeren ter beoordeling van de veiligheid van de hogere dosis van 12 mg/kg tweemaal daags (24 mg/kg/dag). De vergunninghouder heeft ook ingestemd met het verzoek van het CHMP om een risicobeheerplan in te dienen (waarin het PASS-protocol is opgenomen) om op toereikende wijze in te gaan op het belangrijke potentiële risico op een verhoogde frequentie van nefrotoxiciteit en andere ernstige bijwerkingen bij oplaaddoses van 12 mg/kg tweemaal daags (24 mg/kg/dag).

Volgens de huidige praktijk in enkele lidstaten werd afhankelijk van het type infectie de onderhoudsdosering van 6-12 mg/kg eenmaal daags gehandhaafd: 6 mg/kg eenmaal daags voor gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen, urineweginfecties en pneumonie, en 12 mg/kg eenmaal daags voor bot- en gewrichtsontstekingen en endocarditis.

De totale duur van de behandeling met teicoplanine is niet precies aangegeven aangezien deze op de individuele patiënt moet worden afgestemd op basis van het onderliggende type infectie, de ernst van de infectie, de klinische respons van de patiënt en factoren zoals leeftijd en nierfunctie. Het CHMP was van oordeel dat voor infectieve endocarditis de duur van de behandeling minimaal 21 dagen was en dat een behandeling langer dan vier maanden moest worden vermeden.

Wijze van toediening

Hoewel er geen farmacokinetisch bewijs is geleverd, achtte het CHMP de beweegreden voor een alternatief voor een infuus van 30 minuten in de vorm van een bolus om poliklinisch gebruik te vereenvoudigen, aanvaardbaar. Targocid wordt niet via de intraventriculaire toedieningsweg toegediend en dit wordt vermeld als bijzondere waarschuwing in rubriek 4.4.

Meting van de serumconcentratie

Het CHMP achtte de informatie over de meting van dalserumconcentraties van teicoplanine door middel van hogedrukvlloeistofchromatografie (HPLC) en fluorescentie-polarisatie-immuno-analyse (FPIA) aanvaardbaar. Aangezien wordt voorgesteld de oplaaddosis 3 tot 5 keer toe te dienen, wordt er in de SPC op gewezen dat dalserumconcentraties moeten worden gemeten bij voltooiing van het

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.

oplaaddoseringsregime. Ook wordt aanbevolen de dalserumconcentraties tijdens de onderhoudsbehandeling ten minste eenmaal per week te meten.

Pediatrische patiënten

In de vier gepubliceerde onderzoeken van het oorspronkelijke dossier varieerden de doseringsregimes voor teicoplanine in de onderzoeken van een eenheidsdosis van 6 mg/kg tot een oplaaddosis van 10 mg/kg om de 12 uur gedurende 3 toedieningen gevolgd door een onderhoudsdosis van 10 mg/kg per dag.

Hoewel er geen PK-PD-modellering werd uitgevoerd, was de voorgestelde dosering voor kinderen gebaseerd op simulaties van Monte Carlo die in 2004 werden verricht door Lucas e.a.³ en in 1997 door Reed⁴, wat het CHMP aanvaardbaar achtte.

Volwassenen en oudere patiënten met verminderde nierfunctie

De eis dat de dosering bij patiënten met nierfunctiestoornis vanaf de vierde dag van de behandeling met teicoplanine wordt aangepast, is opgenomen.

Rubriek 4.3 - Contra-indicaties

De vergunninghouder heeft rubriek 4.3 zodanig gewijzigd dat alleen overgevoeligheid voor teicoplanine (of een van de hulpstoffen) is opgenomen.

Rubriek 4.4 - Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De formulering van het core safety profile (CSP), die momenteel is goedgekeurd in de context van PSUR-samenwerkingsprocedure nummer GR/H/PSUR/0001/001, werd door de vergunninghouder voorgesteld voor de geharmoniseerde SPC. Alle belangrijke veiligheidsinformatie die in de SPC is opgenomen, wordt vermeld in volgorde van belangrijkheid: overgevoeligheidsreacties, infusiegerelateerde reacties ("red man"-syndroom), ernstige bulleuze reacties (waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)), een waarschuwing in verband met de mogelijke bijwerkingen bij de hogere oplaaddosis van 12 mg/kg tweemaal daags (24 mg/kg/dag), trombocytopenie, nefrotoxiciteit, ototoxiciteit en superinfectie. De vergunninghouder stelde een gewijzigde waarschuwing voor in verband met overgevoeligheidsreacties naar aanleiding van de gemelde fatale gevallen en om de kans op kruisovergevoeligheid voor vancomycine sterker te benadrukken, waarmee het CHMP instemde. Er werden geen ondersteunende gegevens gevonden voor het opnemen van de opmerking "convulsies na intraventriculaire toediening". Desalniettemin werd in deze rubriek de waarschuwing "Teicoplanine mag niet worden toegediend via de intraventriculaire toedieningsweg" toegevoegd.

Rubriek 4.5 - Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het ontbreken van interactie tussen teicoplanine en andere antibiotica, antihypertensiva, cardiotropica, antidiabetica en verdovende middelen is in de voorgestelde geharmoniseerde SPC opgenomen.

De vergunninghouder heeft geen farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd naar interacties met teicoplanine en er zijn geen gepubliceerde gegevens gevonden in de literatuur. De vergunninghouder heeft een opmerking met betrekking tot het ontbreken van specifieke interactieonderzoeken in de SPC opgenomen, waarmee het CHMP instemde.

³ Lucas JC, Karikas G, Gazouli M, e.a. Pharmacokinetics of teicoplanin in an ICU population of children and infants. Pharm Res 2004; 21: 2064-71.

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

Wat interacties met teicoplanine betreft, is bekend dat in verband met de kans op toegenomen bijwerkingen voorzichtigheid geboden is bij de toediening van teicoplanine bij patiënten die gelijktijdig nefrotoxische of ototoxische middelen, zoals aminoglycosiden, amfotericine B, ciclosporine, en furosemide, toegediend krijgen. Deze informatie werd door de vergunninghouder voorgesteld in de geharmoniseerde SPC en werd door het CHMP aanvaardbaar geacht.

Rubriek 4.6 - Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De vergunninghouder heeft de tekst afgestemd op het CSP en de Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: From Data to labelling (EMA/CHMP/203927/2005) van het CHMP. De aanvrager heeft geen gegevens overgelegd om aan te tonen dat er geen sprake is van effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen en zuigelingen. Om die reden is de zin "Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuingelingen verwacht aangezien teicoplanine niet oraal wordt geabsorbeerd" geschrapt. Overeenkomstig het richtsnoer van het CHMP en het SPC-richtsnoer heeft de aanvrager ook informatie opgenomen met betrekking tot vruchtbaarheid.

Het CHMP achtte de voorgestelde formulering aanvaardbaar.

Rubriek 4.7 - Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het CHMP achtte de formulering van het CSP die tijdens de PSUR-samenwerkingsprocedure (GR/H/PSUR/0001/001) werd overeengekomen, aanvaardbaar.

Rubriek 4.8 - Bijwerkingen

De in het CSP vermelde bijwerkingen die tijdens PSUR-samenwerkingsprocedure nummer GR/H/PSUR/0001/001 werden overeengekomen, zijn opgenomen in rubriek 4.8 van de voorgestelde geharmoniseerde SPC op basis van de voorkeurstermen van MedDRA en geclassificeerd naar systeem/orgaanklassen (SOC).

De frequenties van alle genoemde bijwerkingen zijn berekend op basis van gegevens van interne klinische onderzoeksresultaten die werden gebruikt voor de oorspronkelijke indiening; deze gegevens werden verwerkt in het CSP tijdens PSUR-samenwerkingsprocedure nummer GR/H/PSUR/0001/001, waarmee de lidstaten instemden. Het CHMP achtte de voorgestelde geharmoniseerde SPC waarin de wijzigingen zijn opgenomen, aanvaardbaar.

De vergunninghouder heeft zich ook gebogen over het effect van de hogere oplaaddosis (zoals voorgesteld in rubriek 4.2) op het mogelijk optreden van bijwerkingen. Aangezien deze oplaaddosis van 12 mg/kg tweemaal daags (24 mg/kg/dag) niet algemeen aanvaard is, is in rubriek 4.8 van de SPC een duidelijke opmerking opgenomen dat patiënten vooral moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen wanneer de hogere dosering van 12 mg/kg tweemaal daags (24 mg/kg/dag) wordt toegediend. Zoals hiervoor is aangegeven, werd de vergunninghouder bovendien verzocht een geschikt PASS uit te voeren om de veiligheid van deze hogere dosering te beoordelen.

Rubriek 4.9 - Overdosering

Er werden geen nieuwe specifieke reacties in verband met overdosering van teicoplanine bij de volwassen populatie vastgesteld. Bij pediatrische patiënten werden in de meeste gevallen van overdosering van teicoplanine geen bijwerkingen gemeld; gelijktijdige behandelingen en de klinische situatie zijn van invloed op het optreden van agitatie en braken. Het CHMP achtte de formulering van het CSP die tijdens de PSUR-samenwerkingsprocedure (nummer GR/H/PSUR/0001/001) werd overeengekomen, aanvaardbaar.

Rubriek 5.1 - Farmacodynamische eigenschappen

Het antibacterieel spectrum is bijgewerkt overeenkomstig het richtsnoer van het CHMP voor de beoordeling van geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor de behandeling van bacteriële infecties (CPMP/EWP/558/95 herz. 2).

In de momenteel door EUCAST aanbevolen MIC-breekpunten werd het resistentiebreekpunt voor *Staphylococcus aureus* verlaagd tot >2 mg/ml om de melding van isolaten van *Staphylococcus aureus* (GISA) die intermediair resistent zijn tegen glycopeptide, te voorkomen, aangezien ernstige infecties met GISA-isolaten niet kunnen worden behandeld met verhoogde doses vancomycine of teicoplanine.

Voor *Enterococcus* spp. is het resistentiebreekpunt voor teicoplanine verlaagd tot >2 mg/ml om onjuiste melding van isolaten met Van-A-gemedieerde resistentie te voorkomen. Voor coagulase-negatieve stafylokokken (CoNS) is het resistentiebreekpunt >4 mg/ml.

Het microbiologische spectrum van teicoplanine bestrijkt stafylokokken waaronder *Staphylococcus aureus* die gevoelig is voor of resistent is tegen methicilline, *Streptococcus pneumoniae* en andere streptokokken waaronder met name *Streptococcus pyogenes*, streptokokken uit de viridans-groep en *Enterococcus faecalis*.

Recente time-kill-onderzoeken bevestigen dat de *in vitro* bacteriedodende werking van teicoplanine optimaal getest is overeenkomstig de CLSI-richtsnoeren, waarbij de tolerantie werd vastgesteld op 24 uur.

Rubriek 5.2 - Farmacokinetische eigenschappen

De harmonisatie van de farmacokinetische rubriek in de SPC van teicoplanine is gebaseerd op de gegevens die werden overgelegd tijdens de oorspronkelijke aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen en recentere gegevens die werden gevonden tijdens een literatuuronderzoek. Het door de vergunninghouder voorgestelde algemene format is overeenkomstig het EU-richtsnoer inzake de SPC en werd door het CHMP derhalve aanvaardbaar geacht. Lineariteit van de farmacokinetiek en een opmerking over speciale populaties zijn ook opgenomen, overeenkomstig het bovengenoemde EU-richtsnoer.

Rubriek 5.3 - Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De voorgestelde geharmoniseerde SPC is bijgewerkt met aanvullende informatie over doelorganen en reproductietoxiciteit. De gemelde preklinische veiligheidsgegevens ondersteunen deze voorgestelde wijzigingen en zijn opgenomen in het deskundigenrapport over de toxicologische en farmacologische documentatie. Er zijn verdere wijzigingen van de formulering van de rubriek over reproductietoxiciteit opgenomen, zoals het CHMP had verzocht.

Bijsluiter

Naar aanleiding van alle veranderingen in de SPC zijn er diverse hiermee in verband staande wijzigingen in de bijsluiter doorgevoerd. Er werd een leesbaarheidstoets uitgevoerd en overgelegd tijdens de verwijzingsprocedure. Het CHMP stemde in met de definitieve formulering van de bijsluiter.

Risicobeperkende maatregelen

Veiligheidsonderzoek na toelating (PASS)

Aangezien er beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar zijn voor de oplaaddosis van 12 mg/kg tweemaal daags (24 mg/kg/dag), heeft het CHMP de vergunninghouder verzocht een veiligheidsonderzoek na toelating (PASS) uit te voeren ter beoordeling van de veiligheid van de hogere dosis van 12 mg/kg tweemaal daags. Dit PASS is als voorwaarde verbonden aan de handelsvergunning.

De vergunninghouder moet het onderzoeksprotocol ter beoordeling indienen bij het Europees Geneesmiddelenbureau en bij het PRAC overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in GVP-module VIII (addendum I). De protocollen, abstracten en definitieve onderzoeksrapporten moeten worden overgelegd in het format dat wordt omschreven in bijlage III van Uitvoeringsverordening (EU) nr. 520/2012. Het onderzoeksprotocol moet worden opgenomen in het elektronisch register van onderzoeken na toelating (het PAS-register) van de EU voordat een aanvang wordt gemaakt met de verzameling van gegevens.

Binnen twee maanden na het besluit van de Commissie moet het onderzoeksprotocol van dit niet-interventionele PASS worden ingediend.

Risicobeheerplan (RMP)

Het CHMP heeft de vergunninghouder verzocht binnen zes maanden na het besluit van de Commissie een RMP in te dienen om op toereikende wijze in te gaan op de belangrijke potentiële risico's, met name de verhoogde frequentie van nefrotoxiciteit en andere ernstige bijwerkingen bij oplaaddoses van 12 mg/kg tweemaal daags (24 mg/kg/dag). Het PASS-protocol dient ook in het RMP te worden opgenomen.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen

Tot slot keurde het CHMP, op grond van de beoordeling van het door de vergunninghouder ingediende voorstel en de discussies binnen het CHMP, de geharmoniseerde productinformatie voor Targocid en verwante namen, bestaande uit de samenvatting van de productkenmerken (SPC), de etikettering en de bijsluiter, goed.

Ook een geharmoniseerde module 3 werd goedgekeurd.

Op grond van het voorgaande is het CHMP van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Targocid en verwante namen gunstig is en dat de geharmoniseerde productinformatiedocumenten kunnen worden goedgekeurd.

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG in acht heeft genomen;
- het CHMP de vastgestelde verschillen in de productinformatie voor Targocid en verwante namen met betrekking tot de therapeutische indicaties, de rubrieken inzake de dosering en de wijze van toediening, contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik alsook de resterende rubrieken van de SPC's in overweging heeft genomen;
- het CHMP de door de vergunninghouder overgelegde beschikbare gegevens van de bestaande klinische onderzoeken, de gegevens over de geneesmiddelenbewaking en de gepubliceerde literatuur waarin de voorgestelde harmonisatie van de SPC wordt onderbouwd, heeft beoordeeld;
- het CHMP instemde met de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die door de vergunninghouder werd voorgesteld,

adviseert het CHMP de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Targocid en verwante namen (zie bijlage I).

Bovendien heeft het CHMP de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen die zijn uiteengezet in bijlage IV, aanbevolen.