

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

## Wnioski naukowe

### Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Targocid i nazw produktów związanych (patrz Aneks I)

Teikoplanina jest antybiotykiem glikopeptydowym, wytwarzanym w wyniku fermentacji prowadzonej przez grzyby *Actinoplanes teichomyceticus*, mającym *in vitro* działanie bakteriobójcze w stosunku do tlenowych i beztlenowych bakterii Gram-dodatnich. Zgodnie z aktualną definicją w monografii dotyczącej teikoplaniny, zawartej w Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur.), jest to antybiotyk złożony, składający się z sześciu blisko spokrewnionych subkomponentów glikopeptydowych (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 i A2-5, tworzących grupę A2, oraz A3). Niektóre z subkomponentów są w istocie grupami mniejszych pików, a mianowicie A2-1, A2-3, A2-5 i A3. Subkomponenty są rozdzielane metodą HPLC według ich polarności.

Teikoplanina hamuje wzrost wrażliwych na nią organizmów, zakłócając biosyntezę ścian komórkowych w miejscu innym niż antybiotyki beta-laktamowe. Synteza peptydoglikanu jest blokowana przez swoiste wiązanie z resztami D-alanylo-D-alaninowymi.

Z powodu rozbieżności decyzji podejmowanych na szczeblu krajowym przez państwa członkowskie w odniesieniu do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla leku Targocid i nazw produktów związanych Komisja Europejska powiadomiła EMA o oficjalnej procedurze arbitrażowej, zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE, w celu usunięcia rozbieżności wśród zatwierdzonych na szczeblach krajowych ChPL dla wymienionych wyżej produktów i w ten sposób ujednoczenia ChPL w całej UE.

- **Kwestie jakości**

Podmiot odpowiedzialny skorzystał z okazji, aby w ramach procedury arbitrażowej ujednoczyć dokumentację dotyczącą jakości leku Targocid i nazw produktów związanych.

Przedłożono ujednoczoną dokumentację dla substancji czynnej (teikoplaniny) oraz dla produktów zawierających tę substancję: Targocid 100, 200 mg i 400 mg w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji oraz Targocid 100, 200 mg i 400 mg w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji.

Dane dotyczące substancji czynnej przedstawiono w ASMF. Przedłożono szczegółowe informacje na temat materiałów wyjściowych, fermentacji i procesu oczyszczania, które zostały uznane za dopuszczalne.

Ujednoczenie charakterystyki substancji czynnej było konieczne, ponieważ w niektórych państwach członkowskich przyjęto bardziej rygorystyczne ograniczenia w stosunku do poszczególnych komponentów niż obowiązujące w aktualnej monografii Farmakopei Europejskiej. Dokładniej scharakteryzowano spektrum subkomponentów teikoplaniny. Wartości graniczne w odniesieniu do poszczególnych subkomponentów ustalono na podstawie danych uzyskanych w chwili zwalniania serii oraz podczas testowania stabilności. Moc teikoplaniny jako substancji czynnej badano zgodnie z monografią Farmakopei Europejskiej dotyczącą mikrobiologicznych metod testowania antybiotyków. Można stwierdzić, że wyniki badań serii wskazują na znaczną spójność procesu produkcyjnego.

Przedstawiono ważny certyfikat TSE dla substancji czynnej.

Informacje dotyczące opracowania, produkcji i kontroli produktu końcowego zostały przedstawione w sposób zadowalający. Dokumentacja produktu końcowego została zaktualizowana o wyniki badań zgodności z różnymi typami rozcieńczalników oraz worków i strzykawek z PVC, a także o dane dotyczące stabilności w trakcie stosowania.

Moce produktu końcowego teikoplaniny są zwyczajowo określane i przepisywane w jednostkach masy (np. 200 mg i 400 mg), ale biorąc pod uwagę zmienność substancji czynnej, ilość tej substancji w produkcie końcowym jest określana przez moc produktu końcowego ustaloną na podstawie oznaczeń biologicznych i wyrażoną w IU (np. 200 000 IU lub 400 000 IU). W związku z tym informacja o produkcie została zaktualizowana o dane jakościowe i ilościowe dotyczące substancji czynnej w odniesieniu do masy i liczby IU: jedna fiolka zawiera 200 mg (lub 400 mg) teikoplaniny, co odpowiada 200 000 IU (lub 400 000 IU).

Okres ważności produktu ustalono na podstawie załączonych danych dotyczących stabilności.

Wyniki przeprowadzonych testów wskazują na zadowalający poziom spójności i jednorodności ważnych cech jakościowych produktu, co z kolei prowadzi do wniosku, że produkty te powinny odznaczać się zadowalającym i jednorodnym działaniem.

- **Kwestie kliniczne**

#### **Punkt 4.1 – Wskazania do stosowania**

W programie klinicznych prac nad lekiem skupiono się na wrażliwości bakterii Gram-dodatnich na teikoplaninę, a nie na określonych wskazaniach. Zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi oceny produktów leczniczych wskazanych do leczenia zakażeń bakteryjnych (CPMP/EWP/558/95 wer. 2) za dopuszczalne uznano późniejsze określenie wskazań.

Skuteczność teikoplaniny w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-dodatnie analizowano w kilku badaniach klinicznych, których wyniki dołączono wraz z danymi literaturowymi do pierwszego wniosku o dopuszczenie do obrotu. Do przedstawionych badań klinicznych należały dwa otwarte, nieporównawcze badania terapeutyczne: wieloośrodkowe badanie europejskie (EG-87-42) i otwarte, wieloośrodkowe badanie amerykańskie (N-86-04), a także badania porównawcze przeprowadzone z użyciem teikoplaniny (EG-87-35). U większości pacjentów zakwalifikowanych do badania EG-87-42 (które było większym z dwóch badań nieporównawczych) podejrzewano zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi w różnych lokalizacjach, przy czym u większości pacjentów były to zakażenia skóry i tkanek miękkich (SSTI), posocznica oraz zakażenia kości i stawów. Stwierdzono także kilka przypadków zapalenia wsierdza, zakażeń dróg oddechowych oraz dróg moczowych.

#### *Leczenie zakażeń wywołanych przez drobnoustroje Gram-dodatnie*

CHMP omówił następujące typy zakażeń wywołanych przez drobnoustroje Gram-dodatnie:

- Zakażenia skóry i tkanek miękkich (SSTI)

Skuteczność kliniczną i bakteriologiczną teikoplaniny w przypadku SSTI (37,4% wszystkich lokalizacji zakażeń) wykazano w badaniu EG-87-42 (wieloośrodkowe badanie europejskie).

CHMP stwierdził, że wskazaniami do stosowania teikoplaniny powinny być powikłane tj. poważne zakażenia SSTI, ale nie należy podawać tego antybiotyku w przypadku niewielkich zakażeń SSTI, co jest zgodne z wytycznymi Brytyjskiego Towarzystwa Chemioterapii Przeciwdrobnoustrojowej (ang. British Society for Antimicrobial Chemotherapy, BSAC), w których układowe stosowanie antybiotyków w przypadku niewielkich zakażeń SSTI nie jest zalecane.

- Zakażenia kości i stawów

Skuteczność kliniczną i bakteriologiczną teikoplaniny wykazano zarówno w wieloośrodkowym badaniu europejskim, jak i w otwartym, wieloośrodkowym badaniu amerykańskim.

Zgodnie z ustaleniami CHMP utrzymano wskazanie do leczenia zakażeń i kości, bez szczegółowego wymienienia zapalenia kości i szpiku, septycznego zapalenia stawów ani zakażeń związanych z protezami.

- Zapalenia płuc i dróg oddechowych

W Badaniu EG-87-42, wieloośrodkowym badaniu europejskim, zapalenia dolnych dróg oddechowych stwierdzonych u około 9% zakwalifikowanych pacjentów. Wyleczenie kliniczne i poprawę stwierdzono u 90% pacjentów, a bakteriologiczny wskaźnik powodzenia leczenia wyniósł 76%. Podmiot odpowiedzialny omówił także inne badania.

Wyniki różnych omówionych przez podmiot odpowiedzialny badań wskazują, że teikoplanina może być stosowana w leczeniu zapalenia płuc. CHMP przyznał, że teikoplanina może być wskazana w leczeniu zapalenia płuc (szpitalne i pozaszpitalne zapalenie płuc) bez ograniczania stosowania w zależności od patogenu. Z powodu ograniczonego spektrum aktywności antybakteryjnej wprowadzono jednak odniesienie do punktu 4.4, w którym zamieszczono uwagę o ograniczonym spektrum działania antybakteryjnego antybiotyku i jego racjonalnym stosowaniu.

- Bakteriemia/Posocznica/Sepsa

Ponieważ posocznica jest zazwyczaj stanem wtórnym, wywołanym zakażeniem pierwotnym, za niedopuszczalne uznano wymienianie jej jako odrębnego wskazania i w konsekwencji usunięto ją z listy wskazań. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi oceny produktów leczniczych wskazanych do leczenia zakażeń bakteryjnych (CPMP/EWP/558/95 ver. 2) na listę wskazań wpisano natomiast bakteriemie.

- Zakażenia dróg moczowych (UTI)

W badaniu EG-87-42 (wieloośrodkowe badanie europejskie) wykazano kliniczną i bakteriologiczną skuteczność teikoplaniny w leczeniu UTI (8% wszystkich miejsc zakażeń). Zważywszy, że UTI są wywoływane przede wszystkim przez bakterie Gram-ujemne, podmiot odpowiedzialny uznał, że teikoplanina ma ograniczone zastosowanie w leczeniu UTI. Wskazanie ograniczono zatem do powikłanych zakażeń UTI, co zostało zaakceptowane przez CHMP.

- Zakaźne zapalenie wsierdza

Podmiot odpowiedzialny nie przeprowadził odrębnego badania, które potwierdzałoby to wskazanie. Kilka przypadków zapalenia wsierdza zostało jednak objętych badaniami otwartymi (EG-87-42 i N-86-04), przeprowadzonymi w związku z pierwszym wnioskiem o dopuszczenie do obrotu. W badaniu EG-87-42 wynik kliniczny w przypadku zapalenia wsierdza wyniósł 83% (z wyłączeniem pacjentów uznanych za niemożliwych do oceny).

Podmiot odpowiedzialny przedstawił dane z publikacji, potwierdzające skuteczność leczenia teikoplaniną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdrobnoustrojowymi, takimi jak aminoglikozydy. CHMP zgodził się zatem z propozycją podmiotu odpowiedzialnego, że teikoplaninę należy stosować w połączeniu z innymi lekami przeciwdrobnoustrojowymi, jeśli to właściwe, na co wskazano w odnośniku w punkcie 4.4.

- Zapalenie otrzewnej związane z ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD)

Istnieją dane wskazujące, że teikoplanina jest skuteczna w tym wskazaniu. Rzeczywiście, metaanaliza Cochrane'a randomizowanych badań z grupą kontrolną (RCT), przeprowadzonych wśród dorosłych i dzieci z zapaleniem otrzewnej związanym z CAPD, wykazała, że wprawdzie stwierdzono brak różnic we wskaźnikach odpowiedzi pierwotnej i nawrotów między leczeniem podawanym dootrzewnowo (IP) a leczeniem cefalosporynami pierwszej generacji, ale w leczeniu przy użyciu antybiotyków glikopeptydowych częściej uzyskiwano pełne wyleczenie i rzadziej dochodziło do niepowodzenia pierwotnego leczenia, gdy stosowano teikoplaninę, a nie wankomycynę (Wiggins i wsp., 2008)<sup>1</sup>. Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane, CHMP przyznał, że to wskazanie powinno pozostać w ujednoliconej ChPL.

---

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

### Profilaktyka zakażeń wywoływanych przez drobnoustroje Gram-dodatnie

Przeprowadzono cztery porównawcze badania profilaktyki.

Badania dotyczące profilaktycznego stosowania przy zabiegach kardiologicznych wskazują, że teikoplanina nie jest skuteczna w zapobieganiu zakażeniom pooperacyjnym.

Wskazanie do profilaktycznego stosowania teikoplaniny w zabiegach ortopedycznych nie zostało należyście uzasadnione. Uznano, że dane nie są dostatecznie wiarygodne, ponieważ uzyskano je w otwartych badaniach porównawczych, które nie wykazały, aby teikoplanina była skuteczniejsza od leków użytych do porównania. W związku z tym CHMP uznał, że wskazanie do profilaktycznego stosowania teikoplaniny nie jest dopuszczalne.

Nie dostarczono żadnych danych uzasadniających stosowanie teikoplaniny w zapobieganiu zakaźnemu zapaleniu wsierdza.

W przypadku profilaktyki przy zabiegach dentystycznych uzyskane wyniki wskazują, że teikoplanina może być użyteczna. Jak jednak zauważa podmiot odpowiedzialny, wskazanie to nie jest zalecane w aktualnych wytycznych dotyczących leczenia zakaźnego zapalenia wsierdza i dlatego CHMP uznał usunięcie tego wskazania za dopuszczalne.

### Leczenie biegunki i zapalenia okrężnicy związanego z zakażeniem bakteriami *Clostridium difficile*

W programie klinicznych prac nad teikoplaniną przeprowadzono trzy otwarte badania bez grup kontrolnych z użyciem podawanego doustnie preparatu teikoplaniny przeznaczonego do podawania dożylnego w leczeniu biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyku (ang. antibiotic-associated diarrhea, AAD) i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy (ang. pseudomembranous colitis, PMC) wywołanego przez bakterie *C. difficile*. W sumie (dane łączone) leczono 72 epizody zakażenia u 71 dorosłych pacjentów. Wyniki tych trzech badań wskazują, że leczenie teikoplaniną pozwalało na uzyskanie łącznego wskaźnika odpowiedzi klinicznej i bakteriologicznej na poziomie prawie 90% u pacjentów, u których wyhodowano bakterie i stwierdzono obecność toksyn. Farmakokinetyka teikoplaniny w leczeniu zakażeń bakteriami *Clostridium difficile* była przedmiotem badania DRC342-DLI073. Wskazanie to zostało uznane przez CHMP za dopuszczalne, gdyż najwyraźniej stopień wchłaniania teikoplaniny z przewodu pokarmowego nie jest wysoki.

### Dzieci i młodzież

Nie we wszystkich państwach członkowskich w punkcie 4.1 ChPL uwzględniono dzieci i młodzież. W większości państw dawkowanie u dzieci i noworodków podano w punkcie 4.2.

Dane pochodzą z czterech badań klinicznych z udziałem dzieci leczonych zgodnie ze specjalnymi protokołami pediatrycznymi oraz z jednego badania z udziałem 7 noworodków. Badania te były niewielkie, a praktyka kliniczna dotycząca stosowania teikoplaniny u noworodków, niemowląt i dzieci jest ograniczona. Dostępne dane wskazują jednak, że teikoplanina, podawana dożylnie lub domięśniowo w 1–5 dawkach po 10 mg/kg co 12 godzin (dawka nasycająca), a następnie w dawkach od 6 do 10 mg/kg raz na dobę, jest skuteczna w leczeniu zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi u dzieci, np. posocznicy, zakażeń skóry i tkanek miękkich, zakażeń kości i stawów, zakażeń dolnych dróg oddechowych oraz w przypadkach neutropenii i gorączki. Podobnie jak w badaniach z udziałem pacjentów dorosłych wskaźnik wyleczenia klinicznego wynosił >80%.

Ponieważ teikoplanina jest już stosowana w leczeniu dzieci w większości państw członkowskich i w wytycznych klinicznych zaleca się stosowanie jej u tej grupy pacjentów, CHMP zatwierdził wskazanie do jej stosowania u dzieci, a także noworodków i niemowląt.

## **Punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Uważa się, że aktywność przeciwdrobnoustrojowa teikoplaniny zależy od minimalnych stężeń, które przewyższają wartości MIC względem określonych patogenów, a także od długości okresu, w którym minimalne stężenia przewyższają wartości MIC. Podmiot odpowiedzialny zaproponował, aby w przypadku większości zakażeń utrzymywać minimalne stężenie w osoczu 10 mg/l (pomiar metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej), natomiast w ciężkich przypadkach zapalenia wsierdza, septycznego zapalenia stawów oraz zapalenia kości i szpiku rozważyć dawkę 15 do 30 mg/l.

Na podstawie symulacji Monte Carlo przeprowadzonej przez Yamada i wsp.<sup>2</sup> podmiot odpowiedzialny zaproponował w przypadku większości zakażeń trzykrotne podanie dawki nasycającej 6 mg/kg dwa razy na dobę, a w przypadku zakażeń kości i stawów oraz wsierdza — 3–5-krotne podanie dawki 12 mg/kg dwa razy na dobę. Dawka nasycająca 12 mg/kg dwa razy na dobę jest zgodna z aktualnymi zaleceniami podanymi w ChPL we Francji i Finlandii. W punktach 4.4 i 4.8 ChPL zamieszczono ostrzeżenie, że przy podawaniu dwa razy dziennie wyższych dawek 12 mg/kg pacjenci powinni być szczególnie uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

Ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa dawki nasycającej 12 mg/kg dwa razy na dobę (24 mg/kg/dobę) są ograniczone, podmiot odpowiedzialny zgodził się na postulat CHMP, aby przeprowadzić odpowiednie badania bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu (ang. post-authorisation safety study, PASS), mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania dwa razy dziennie wyższej dawki nasycającej 12 mg/kg (24 mg/kg/dobę). Podmiot odpowiedzialny zgodził się także na prośbę CHMP o przedłożenie planu zarządzania ryzykiem (w którym będzie zamieszczony protokół PASS), szczególnie w celu odpowiedniego uwzględnienia istotnego, potencjalnego ryzyka wzrostu częstości przypadków nefrotoksyczności i innych ciężkich reakcji niepożądanych przy stosowaniu dwa razy na dobę dawki nasycającej 12 mg/kg (24 mg/kg/dobę).

Zgodnie z aktualną praktyką w niektórych państwach członkowskich w zależności od typu zakażenia stosowano dawkę podtrzymującą 6–12 mg/kg raz na dobę: 6 mg/kg raz na dobę w przypadku powikłanych zakażeń skóry, tkanek miękkich i dróg moczowych oraz zapalenia płuc, a 12 mg/kg raz na dobę w przypadku zakażeń kości i stawów oraz zapalenia wsierdza.

Nie podano dokładnego całkowitego czasu leczenia teikoplaniną, ponieważ należy dostosować go do poszczególnych przypadków, w zależności od typu i nasilenia zakażenia, odpowiedzi klinicznej pacjenta oraz jego charakterystyki, np. wieku i sprawności nerek. CHMP uznał, że w przypadku zakaźnego zapalenia wsierdza minimalnym okresem podawania byłoby 21 dni i że należy unikać leczenia dłuższego niż 4 miesiące.

### Sposób podawania

Wprawdzie nie przedstawiono żadnych danych farmakokinetycznych, CHMP uznał, że w celu ułatwienia stosowania u pacjentów ambulatoryjnych zamiast 30-minutowej infuzji dopuszczalne jest podanie leku w bolusie. Lek Targocid nie jest podawany drogą dokomorową, co podano w specjalnym ostrzeżeniu w punkcie 4.4.

### Pomiar stężenia w surowicy

Informacje na temat pomiaru minimalnych stężeń teikoplaniny w surowicy metodami wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) oraz immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym (FPIA) zostały uznane za CHMP za dopuszczalne. Ponieważ proponuje się, aby dawka nasycająca była podawana od

<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.

3 do 5 razy, w ChPL stwierdzono, że po zakończeniu podawania dawki nasycającej należy sprawdzić minimalne stężenia w surowicy. Pomiar stężeń minimalnych w surowicy raz w tygodniu zaleca się także w czasie leczenia podtrzymującego.

#### Dzieci i młodzież

W czterech opublikowanych badaniach, których wyniki zawarto w dokumentacji dołączonej do pierwszego wniosku, schematy podawania dawek teikoplaniny wynosiły w zależności od badania od 6 mg/kg w dawce jednostkowej do podawanej trzykrotnie co 12 godzin dawki nasycającej 10 mg/kg, a następnie dawki podtrzymującej 10 mg/kg na dobę.

Nie przeprowadzono modelowania PK-PD, proponowany schemat dawkowania u dzieci oparto na symulacji Monte Carlo przeprowadzonej przez Lucasa i wsp. w 2004 r.<sup>3</sup> oraz Reeda w 1997 r.<sup>4</sup>, co zostało uznane przez CHMP za dopuszczalne.

#### Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku z upośledzoną czynnością nerek

Wprowadzono wymóg modyfikacji dawek u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek począwszy od czwartego dnia leczenia teikoplaniną.

#### **Punkt 4.3 – Przeciwwskazania**

Podmiot odpowiedzialny zmienił tylko punkt 4.3, wprowadzając informacje dotyczące nadwrażliwości na teikoplaninę (lub którąkolwiek substancję pomocniczą).

#### **Punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podmiot odpowiedzialny zaproponował w jednolitej ChPL treść podstawowego profilu bezpieczeństwa (ang. core safety profile, CSP), obecnie zatwierdzonego w kontekście procedury podziału prac przy raporcie PSUR numer GR/H/PSUR/0001/001. Wszystkie ważne informacje o bezpieczeństwie, które zamieszczono w ChPL zostały ułożone w kolejności zgodnej z ich istotnością: reakcje nadwrażliwości, reakcje na infuzję (zespół czerwonego człowieka), ciężkie reakcje skórne w postaci wysypki pęcherzowej (w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczna nekroliza naskórka (TEN), ostrzeżenie dotyczące możliwych reakcji niepożądanych przy wyższej dawce nasycającej 12 mg/kg dwa razy na dobę (24 mg/kg/dobę), małopłytkowość, nefrotoksyczność, ototoksyczność i nadkażenie. Podmiot odpowiedzialny zaproponował, a CHMP zaakceptował zmianę treści ostrzeżenia dotyczącego reakcji nadwrażliwości, polegającą na uwzględnieniu opisanych przypadków zgonu i zaakcentowaniu możliwości wrażliwości krzyżowej na wankomycynę. Nie uzyskano danych uzasadniających zamieszczenie stwierdzenia „drgawki po podaniu drogą dokomorową”. Mimo to dodano w tym punkcie informację, że „teikoplaniny nie należy podawać drogą dokomorową”.

#### **Punkt 4.5 – Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

W proponowanej, ujednoliconej ChPL zamieszczono informacje o braku interakcji między teikoplaniną a innymi antybiotykami, środkami przeciwnadciśnieniowymi, nasercowymi, przeciwcukrzycowymi i przeciwbólowymi.

Podmiot odpowiedzialny nie przeprowadził żadnych badań farmakokinetycznych interakcji z teikoplaniną i nie uzyskano żadnych opublikowanych danych literaturowych. Podmiot odpowiedzialny dodał, a CHMP zatwierdził zamieszczenie stwierdzenia o braku szczegółowych badań dotyczących interakcji.

W odniesieniu do interakcji z teikoplaniną wiadomo, że z powodu możliwego nasilenia działań niepożądanych teikoplaninę należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących równocześnie leki nefrotoksyczne lub ototoksyczne, takie jak aminoglikozydy, amfoterycyna B, cyklosporyna i furosemid.

<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.

Podmiot odpowiedzialny zaproponował dodanie tej informacji do ujednoliconej ChPL, a CHMP uznał tę zmianę za dopuszczalną.

#### **Punkt 4.6 – Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Podmiot odpowiedzialny zmodyfikował tekst w taki sposób, aby był on zgodny z podstawowym profilem bezpieczeństwa (CSP) i wytycznymi CHMP dotyczącymi oceny ryzyka związanego ze stosowaniem produktów leczniczych dla rozrodczości i laktacji u człowieka: od danych po oznakowanie (EMA/CHMP/203927/2005). Wnioskodawca nie dostarczył danych wykazujących brak wpływu na karmione piersią noworodki lub niemowlęta; z tego powodu zostało usunięte zdanie „Nie przewiduje się wpływu na karmione piersią noworodki/niemowlęta, ponieważ teikoplanina nie jest wchłaniana drogą doustną”. Zgodnie z wytycznymi CHMP i wytycznymi dotyczącymi ChPL, wnioskodawca wprowadził także informację dotyczącą płodności.

Proponowane sformułowanie zostało uznane przez CHMP za dopuszczalne.

#### **Punkt 4.7 – Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Treść podstawowego profilu bezpieczeństwa uzgodniona w czasie procedury podziału prac przy raporcie PSUR (GR/H/PSUR/0001/001) została uznana przez CHMP za dopuszczalną.

#### **Punkt 4.8 – Działania niepożądane**

Działania niepożądane wymienione w podstawowym profilu bezpieczeństwa, uzgodnione w czasie procedury podziału prac przy raporcie PSUR numer GR/H/PSUR/0001/001, zostały zamieszczone w punkcie 4.8 proponowanej ujednoliconej ChPL, przy zastosowaniu preferowanych terminów (PT) MedDRA i pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów (SOC).

Częstość występowania wszystkich wymienionych działań niepożądanych została obliczona przy wykorzystaniu wyników wewnętrznych badań klinicznych, dołączonych do pierwszego wniosku, i została włączona do podstawowego profilu bezpieczeństwa w czasie procedury podziału prac przy raporcie PSUR numer GR/H/PSUR/0001/001, co zostało zaakceptowane przez państwa członkowskie. Proponowana ujednolicona ChPL, odzwierciedlająca wprowadzone zmiany, została uznana przez CHMP za dopuszczalną.

Podmiot odpowiedzialny odniósł się również do wpływu wyższej dawki nasycającej (jak zaproponowano w punkcie 4.2) na możliwość występowania działań niepożądanych leku. Ponieważ skutki dawki nasycającej 12 mg/kg dwa razy na dobę (24 mg/kg/dobę) nie są dobrze znane, w punkcie 4.8 ChPL zamieszczono stwierdzenie, że pacjenci otrzymujący wyższą dawkę 12 mg/kg dwa razy na dobę (24 mg/kg/dobę) powinni być szczególnie dokładnie monitorowani ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto, jak wspomniano powyżej, podmiot odpowiedzialny został poproszony o przeprowadzenie badania PASS w celu oceny bezpieczeństwa wyższej dawki.

#### **Punkt 4.9 – Przedawkowanie**

W populacji dorosłych pacjentów nie stwierdzono żadnych nowych swoistych reakcji związanych z przedawkowaniem teikoplaniny. Wśród dzieci i młodzieży w większości przypadków nie stwierdzano reakcji niepożądanych na przedawkowanie teikoplaniny; pobudzenie i wymioty były trudne do zakwalifikowania z powodu równocześnie podawanych leków lub sytuacji klinicznej. Treść podstawowego profilu bezpieczeństwa uzgodniona w czasie procedury podziału prac przy raporcie PSUR (numer GR/H/PSUR/0001/001) została uznana przez CHMP za dopuszczalną.

#### **Punkt 5.1 – Właściwości farmakodynamiczne**

Spektrum przeciwbakteryjne zmodyfikowano zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi oceny produktów leczniczych wskazanych do leczenia zakażeń bakteryjnych (CHMP/EWP/588/95 wer. 2).

W obecnej wersji wartości granicznych przyjętych przez EUCAST, wartość graniczna oporności w przypadku bakterii *Staphylococcus aureus* została przesunięta do >2 mg/ml w celu uniknięcia raportowania izolatów *Staphylococcus aureus* (GISA) charakteryzujących się obniżoną opornością na



glikopeptydy, ponieważ ciężkie zakażenia izolatami GISA nie poddają się leczeniu podwyższonymi dawkami wankomycyny ani teikoplaniny.

W przypadku *Enterococcus* spp., wartość graniczną oporności na teikoplaninę obniżono do >2 mg/ml, aby uniknąć błędnego raportowania izolatów z opornością zależną od Van-A. W przypadku koagulazoujemnych gronkowców (CoNS), wartość graniczna oporności wynosi >4 mg/ml.

Mikrobiologiczne spektrum teikoplaniny obejmuje gronkowce, w tym *Staphylococcus aureus* wrażliwego lub opornego na metycylinę, *Streptococcus pneumoniae* i inne paciorkowce, przede wszystkim *Streptococcus pyogenes*, paciorkowce z grupy *Viridans* oraz *Enterococcus faecalis*.

Niedawne badania typu time-kill potwierdzają, że w warunkach *in vitro* aktywność bakteriobójczą teikoplaniny najlepiej jest badać zgodnie z wytycznymi CLSI, przy tolerancji określonej na 24 godziny.

### **Punkt 5.2 – Właściwości farmakokinetyczne**

Ujednoczenie poświęconej farmakokinetyce części ChPL teikoplaniny opiera się na danych po raz pierwszy przedłożonych wraz z pierwszym wnioskiem o dopuszczenie do obrotu i nowszych danych uzyskanych w toku analizy literatury. Ogólny format zaproponowany przez podmiot odpowiedzialny jest zgodny z wytycznymi UE dotyczącymi ChPL i został wobec tego uznany przez CHMP za dopuszczalny. Zamieszczono informacje dotyczące liniowości farmakokinetyki, a także stwierdzenie dotyczące specjalnych grup pacjentów, zgodnie z wymienionymi powyżej wytycznymi UE.

### **Punkt 5.3 – Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Proponowana ujednoczona ChPL została zmodyfikowana przez dodanie informacji o narządach docelowych i toksycznego wpływu na rozrodczość. Przedstawione przedkliniczne dane o bezpieczeństwie uzasadniają proponowane zmiany i zostały przedłożone wraz ze sprawozdaniem eksperckim dotyczącym dokumentacji toksykologicznej i farmakologicznej. Wprowadzono kolejne zmiany w sformułowaniach zawartych w punkcie dotyczącym toksyczności reprodukcyjnej, zgodnie z postulatem CHMP.

### **Ulotka dla pacjenta (PL)**

W rezultacie zmian w ChPL, odpowiednie zmiany wprowadzono także w ulotce dla pacjenta. Przeprowadzono test czytelności, którego wyniki dostarczono w czasie procedury arbitrażowej. Ostateczna treść ulotki dla pacjenta została zaakceptowana przez CHMP.

### **Działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka**

#### *Badanie bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu (PASS)*

Ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa dawki nasycającej 12 mg/kg dwa razy dziennie (24 mg/kg/dobę) są ograniczone, CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o przeprowadzenie badania bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu (PASS) i dokonanie oceny bezpieczeństwa wyższej dawki nasycającej 12 mg/kg dwa razy na dobę. Badanie PASS jest narzucane jako warunek dopuszczenia do obrotu.

Podmiot odpowiedzialny powinien złożyć protokół badań do oceny przez Europejską Agencję Leków i PRAC, zgodnie z wymogami dobrej praktyki nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, moduł VIII (Dodatek I). Protokoły, abstrakty i raporty końcowe z badań należy składać w formacie określonym w Aneksie III rozporządzenia wykonawczego Komisji (UE) nr 520/2012. Przed rozpoczęciem zbierania danych protokół badania zostanie wprowadzony do elektronicznego rejestru UE dotyczącego badań po dopuszczeniu do obrotu (EU PAS Register).

Protokół z tego nieinterwencyjnego badania PASS należy złożyć w ciągu dwóch miesięcy od decyzji Komisji.

## **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

CHMP zażądała od podmiotu odpowiedzialnego złożenia RMP w ciągu 6 miesięcy od decyzji Komisji i właściwego odniesienia się do istotnych potencjalnych zagrożeń, a w szczególności wzrostu częstości występowania nefrotoksyczności i innych ciężkich działań przy dawkach nasycających 12 mg/kg dwa razy na dobę (24 mg/kg/dobę). W RMP powinien znaleźć się także protokół badania PASS.

### **Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

W oparciu o ocenę propozycji złożonych przez podmiot odpowiedzialny oraz dyskusje wśród członków Komitetu CHMP przyjął ujednoczoną informację o produkcie, składającą się z charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) oraz oznakowania i ulotek dla pacjenta dla leku Targocid i nazw produktów związanych.

Przyjęto także ujednoczony Moduł 3.

W związku z powyższym CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Targocid i nazw produktów związanych jest korzystny, a dokumenty zawierające ujednoczoną informację o produkcie mogą zostać przyjęte.

Zważywszy, że:

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową za zgodną z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet rozważył stwierdzone rozbieżności w informacji o produkcie dotyczącej leku Targocid i nazw produktów związanych w odniesieniu do punktów dotyczących wskazań terapeutycznych, dawkowania i sposobu podawania, przeciwwskazań oraz specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania, a także pozostałych punktów ChPL.
- Komitet dokonał przeglądu danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny, pochodzących z przeprowadzonych badań, nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i opublikowanego piśmiennictwa, które uzasadniały proponowane ujednoczenie ChPL.
- Komitet zgodził się na zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny ujednoczenie charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania i treści ulotki dla pacjenta.

CHMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Targocid i nazw produktów związanych, których dotyczy charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie i treść ulotki dla pacjenta przedstawiona w Aneksie III (patrz Aneks I).

Ponadto CHMP zalecił warunki wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, przedstawione w Aneksie IV.