

Anexa II

Concluzii științifice și motivele modificării condițiilor autorizației de punere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Targocid și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Teicoplanina este un antibiotic glicopeptidic, fiind obținut prin fermentația *Actinoplanes teichomyceticus* care prezintă *in-vitro* activitate bactericidă împotriva bacteriilor gram-pozitive aerobe și anaerobe. Acesta este un antibiotic complex, care conține șase subcomponente glicopeptidice strâns înrudite (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 și A2-5, care formează grupul A2, și A3), astfel cum sunt definite în monografia din Farmacopeea europeană (Ph. Eur.) în vigoare pentru teicoplanină. De fapt, unele subcomponente sunt grupuri cu vârfuri mai mici, și anume A2-1, A2-3, A2-5 și A3. Subcomponentele sunt separate prin metoda HPLC, în funcție de polaritatea acestora.

Teicoplanina inhibă dezvoltarea microorganismelor susceptibile interferând cu biosinteza pereților celulari într-un loc diferit de cel afectat de antibioticele beta-lactamice. Sinteza peptidoglicanilor este blocată de legarea specifică de reziduurile D-alanil-D-alaninei.

Datorită deciziilor divergente luate la nivel național de către statele membre în legătură cu autorizarea Targocid și denumirile asociate, Comisia Europeană a notificat Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) în legătură cu sesizarea oficială în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE în vederea soluționării divergențelor dintre rezumatele caracteristicilor produsului (RCP) autorizate pe plan național pentru produsele menționate mai sus și pentru a armoniza astfel rezumatele caracteristicilor produsului pe teritoriul Uniunii Europene.

- **Aspecte de calitate**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) a profitat de ocazie pentru a armoniza dosarul de calitate pentru Targocid și denumirile asociate în cadrul procedurii de sesizare.

Dosarul armonizat a fost prezentat pentru substanța activă (teicoplanină) și pentru produsele care conțin această substanță: Targocid 100, 200 mg și 400 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă și Targocid 100, 200 mg și 400 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Informațiile privind substanța activă au fost prezentate într-un dosar de bază al produsului pentru substanța activă (*Active Substance Master File, ASMF*). Au fost prezentate informații detaliate referitoare la materiile prime, fermentația și procesul de purificare, care au fost considerate acceptabile.

A fost necesar să se armonizeze specificația substanței active pentru că, în unele state membre, au fost aprobate limite mai stricte pentru subcomponentele individuale comparativ cu limitele prevăzute în monografia din Farmacopeea europeană în vigoare. Spectrul subcomponentelor teicoplaninei a fost mai bine caracterizat. Limitele tuturor subcomponentelor individuale au fost stabilite pe baza datelor privind lotul la eliberare și în timpul testării stabilității. Potența substanței active, teicoplanina, se determină în conformitate cu monografia din Farmacopeea europeană privind testarea microbiologică a antibioticelor. Se poate concluziona că rezultatele obținute la analiza lotului demonstrează o consecvență adecvată a procesului de fabricație.

A fost prezentat un certificat EST (encefalopatie spongiformă transmisibilă) valabil pentru substanța activă.

Informațiile privind dezvoltarea, fabricarea și controlul produsului finit au fost prezentate în mod satisfăcător. Dosarul produsului finit a fost actualizat astfel încât să includă studii de compatibilitate cu diferite tipuri de solvenți, punji și seringi din PVC, împreună cu datele de stabilitate în timpul utilizării.

Concentrațiile produsului finit teicoplanină sunt exprimate convențional și sunt prescrise în funcție de masă (de exemplu, 200 mg și 400 mg), însă dată fiind variabilitatea substanței active, potența produsului finit, astfel cum este determinată prin testele microbiologice și exprimată în UI (de exemplu, 200 000 UI sau 400 000 UI), este cea care determină din punct de vedere cantitativ conținutul substanței active din produsul finit. Prin urmare, informațiile referitoare la produs au fost actualizate pentru a exprima detaliile calitative și cantitative ale substanței active în funcție de masă și de UI: fiecare flacon conține 200 mg (sau 400 mg) de teicoplanină echivalente cu 200 000 UI (sau 400 000 UI).

Perioada de valabilitate a produsului este susținută de date de stabilitate relevante.

Rezultatele testelor efectuate indică o consecvență și uniformitate satisfăcătoare a caracteristicilor importante de calitate ale produsului, iar acestea, la rândul lor, conduc la concluzia că aceste produse trebuie să aibă o performanță satisfăcătoare și uniformă.

- **Aspecte clinice**

Punctul 4.1 - Indicații terapeutice

Dezvoltarea clinică nu s-a concentrat asupra indicațiilor specifice, ci asupra susceptibilității bacteriilor gram-pozitive la teicoplanină. În conformitate cu „CHMP Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections” (Ghidul CHMP privind evaluarea medicamentelor indicate în tratamentul infecțiilor bacteriene) (CPMP/EWP/558/95 rev 2), s-a considerat că este acceptabil să se caracterizeze mai mult aceste indicații.

Eficacitatea teicoplaninei în tratamentul infecțiilor cu bacterii gram-pozitive a fost investigată într-o serie de studii clinice care au fost prezentate în dosarul inițial pentru autorizare, împreună cu referințe din literatura de specialitate. Studiile clinice au cuprins două studii terapeutice non-comparative deschise; studiul multicentric european (EG-87-42) și studiul multicentric deschis din SUA (N-86-04), precum și o evaluare a studiilor comparative care au fost efectuate cu teicoplanina (EG-87-35). Majoritatea pacienților incluși în studiul EG-87-42 (care a fost cel mai amplu dintre cele două studii non-comparative) suspectaseră infecții cu bacterii gram-pozitive cu diferite localizări, majoritatea acestora prezentând infecții ale pielii și țesuturilor moi (IPTM), septicemie și infecții osoase și articulare. Au existat și câteva cazuri de endocardită, infecții ale tractului respirator și infecții ale tractului urinar.

Tratamentul infecțiilor cauzate de microorganisme gram-pozitive

CHMP a luat în discuție următoarele infecții cauzate de microorganisme gram-pozitive:

- Infecții ale pielii și țesuturilor moi (IPTM)

Eficacitatea clinică și bacteriologică a teicoplaninei a fost demonstrată în tratamentul infecțiilor IPTM (37,4% din totalitatea locurilor cu infecții) în cadrul studiului EG-87-42 (studiul multicentric european).

CHMP a concluzionat că teicoplanina trebuie să fie indicată în tratamentul infecțiilor IPTM complicate, adică în cazurile grave, însă nu trebuie indicată pentru tratamentul infecțiilor IPTM minore, în conformitate cu orientările Societății britanice pentru chimioterapie antimicrobiană (*British Society for Antimicrobial Chemotherapy*, BSAC), care nu recomandă utilizarea antibioticelor sistemice pentru tratamentul infecțiilor IPTM minore.

- Infecții osoase și articulare

Eficacitatea clinică și bacteriologică a teicoplaninei a fost demonstrată atât în studiul multicentric european, cât și în studiul multicentric deschis din SUA.

Astfel cum a fost aprobat de către CHMP, indicația pentru tratamentul infecțiilor osoase și articulare a fost menținută fără să se menționeze în mod specific osteomielite, artrita septică și infecțiile la nivelul dispozitivelor protetice.

- Pneumonie și infecții ale tractului respirator

În cadrul studiului EG-87-42, studiul multicentric european, aproximativ 9% dintre subiecții înrolați au prezentat infecții ale tractului respirator inferior. Rata de vindecare clinică și de ameliorare a fost de circa 90%, iar rata de succes bacteriologic a fost de 76%. DAPP a luat în discuție și alte studii.

Rezultatele obținute din diferitele studii discutate de DAPP sugerează că teicoplanina are un rol important în gestionarea terapeutică a pneumoniei. CHMP a fost de acord cu faptul că teicoplanina poate fi indicată în tratamentul pneumoniei (în cazul pneumoniei dobândite în spital și în comunitate), fără a limita utilizarea în funcție de agentul patogen. Totuși, datorită spectrului limitat de activitate antibacteriană a acesteia, a fost inclusă o trimitere la punctul 4.4, în care se prezintă explicații privind spectrul limitat al utilizării antibacteriene și utilizarea rațională a acestei substanțe.

- Bacteremie/ Septicemie / Sepsie

Întrucât „sepsia” este, în general, o afecțiune secundară a unui focar de infecție, această indicație nu a fost considerată acceptabilă ca indicație de sine stătătoare și, prin urmare, a fost eliminată din lista de indicații. În schimb, a fost introdusă indicația pentru tratamentul bacteremiei în conformitate cu „Ghidul CHMP privind evaluarea medicamentelor indicate în tratamentul infecțiilor bacteriene” (CPMP/EWP/558/95 rev 2).

- Infecțiile tractului urinar (ITU)

În studiul EG-87-42 (studiul multicentric european), eficacitatea clinică și bacteriologică a teicoplaninei a fost demonstrată în tratamentul ITU (8% din totalitatea locurilor cu infecții). Considerând că infecțiile ITU sunt determinate în principal de infecțiile gram-negative, DAPP a fost de părere că teicoplanina are un rol limitat în gestionarea terapeutică a ITU. Prin urmare, indicația a fost restrânsă la infecțiile complicate ale tractului urinar, ceea ce a fost acceptat de CHMP.

- Endocardită infecțioasă

DAPP nu a efectuat niciun studiu specific pentru a susține această indicație. Cu toate acestea, au fost incluse câteva cazuri de endocardită în studiile deschise (EG-87-42 și N-86-04) efectuate pentru a susține autorizația inițială de punere pe piață. În studiul EG-87-42, rezultatul clinic pentru endocardită a fost de 83% (prin excluderea pacienților considerați drept non-evaluabili).

DAPP a prezentat dovezi preluate din publicații pentru a susține utilizarea teicoplaninei în asociere cu alți agenți antimicrobieni, cum sunt aminoglicozidele. Prin urmare, CHMP a fost de acord cu propunerea DAPP că teicoplanina trebuie să fie utilizată în asociere cu alți agenți antimicrobieni, după caz, conform trimiterilor de la punctul 4.4.

- Peritonită asociată cu dializă peritoneală ambulatorie continuă (DPAC)

Există dovezi care sugerează că teicoplanina este eficace în această indicație. Într-adevăr, în cadrul unei meta-analize Cochrane a unor studii randomizate și controlate (SRC), la adulți și copii cu peritonită asociată cu DPAC, cu toate că răspunsul primar și ratele de recidivă nu au prezentat diferențe între schemele de tratament pe bază de glicopeptide administrate intraperitoneal (IP) comparativ cu schemele de tratament cu cefalosporine de primă generație, probabilitatea ca schemele terapeutice cu glicopeptide să ducă la o vindecare completă a fost mai mare, iar probabilitatea de apariție a eșecului terapeutic primar a fost mai mică la administrarea teicoplaninei față de vancomicină (Wiggins et al. 2008)¹. Analizând toate informațiile disponibile, CHMP a fost de acord că această indicație trebuie să rămână menționată în RCP-ul armonizat.

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

Profilaxia infecțiilor cauzate de microorganisme gram-pozitive

Au fost efectuate patru studii comparative de profilaxie.

Studiile prezentate pentru a susține utilizarea profilactică în chirurgia cardiacă sugerează că teicoplanina nu a fost eficace în prevenirea infecțiilor post-operatorii.

Indicația pentru utilizarea profilactică a teicoplaninei în chirurgia ortopedică nu a fost justificată în mod adecvat. Datele nu au fost considerate suficient de solide, deoarece proveneau din studii comparative deschise care nu au demonstrat că teicoplanina a fost mai adecvată decât medicamentele comparatoare. Prin urmare, CHMP nu a considerat indicația pentru utilizarea profilactică a teicoplaninei ca fiind acceptabilă.

Nu au fost prezentate date care să susțină utilizarea teicoplaninei în prevenirea endocarditei infecțioase.

Referitor la profilaxia în intervențiile chirurgicale stomatologice, rezultatele au sugerat că teicoplanina ar putea fi utilă. Totuși, această indicație nu este recomandată în ghidurile actuale privind gestionarea terapeutică a endocarditei infecțioase, astfel cum a evidențiat DAPP, și, prin urmare, CHMP a considerat acceptabilă eliminarea acestei indicații.

Tratamentul împotriva infecției cu *Clostridium difficile* asociată cu diaree și colită

În cadrul programului de dezvoltare clinică a teicoplaninei, au fost efectuate trei studii deschise și necontrolate cu teicoplanină în forma cu administrare intravenoasă, utilizată oral pentru tratamentul diareei asociate cu antibiotic (DAA) și al colitei pseudomembranoase (CPM), cauzate de *C. difficile*. Din toate datele cumulate, 72 de episoade de infecție au fost tratate la 71 de pacienți adulți. Rezultatele din aceste trei studii au demonstrat că teicoplanina permite obținerea unei rate generale de răspuns clinic și bacteriologic de aproape 90% la pacienții cu rezultate pozitive pentru cultură și toxine. Farmacocinetica teicoplaninei pentru tratamentul împotriva *Clostridium difficile* a fost investigată în studiul DRC342-DLI073. CHMP a considerat că această indicație este acceptabilă, deoarece se pare că teicoplanina nu se absoarbe în cantitate mare din tractul gastrointestinal.

Copii și adolescenți

Punctul 4.1 din RCP nu include copiii și adolescenții din toate statele membre. În majoritatea acestora, dozele pentru copii, sugari și nou-născuți sunt menționate la punctul 4.2.

Patru studii clinice au furnizat date obținute la copii tratați pe baza protocoalelor pediatrie specifice și un studiu a cuprins 7 nou-născuți. Aceste studii au fost de mică întindere și experiența clinică de utilizare a teicoplaninei la nou-născuți, sugari și copii este limitată. Cu toate acestea, datele disponibile sugerează că teicoplanina administrată intravenos sau intramuscular, la doze de 10 mg/kg o dată la 12 ore, în cazul administrării unui număr între 1 și 5 doze (doze de încărcare), apoi între 6 și 10 mg/kg o dată pe zi, prezintă eficacitate în tratamentul infecțiilor cu bacterii gram-pozitive, cum sunt septicemia, infecțiile pielii și ale țesuturilor moi, infecțiile osoase și articulare, infecțiile tractului respirator inferior și în neutropenie și febră la copii. În raport cu studiile efectuate la adulți, vindecarea clinică a fost > 80%.

Dat fiind faptul că în majoritatea statelor membre teicoplanina se utilizează deja la copii și ghidurile clinice recomandă administrarea acesteia la copii, CHMP a susținut indicația de utilizare a teicoplaninei la copii, precum și la nou-născuți și la sugari.

Punctul 4.2 - Doze și mod de administrare

Doze

Se consideră că activitatea antimicrobiană a teicoplaninei depinde de concentrațiile minime care sunt mai mari decât concentrația minimă inhibitorie (CMI) a anumitor patogeni specifici și că depinde, de asemenea, de durata de timp în care concentrațiile minime se mențin mai mari decât CMI. DAPP a sugerat că trebuie menținută o concentrație plasmatică minimă de 10 mg/l (la măsurarea prin cromatografia lichidă de înaltă performanță) pentru majoritatea infecțiilor și că utilizarea de concentrații mai mari, de 15 până la 30 mg/l, care se administrează pentru tratamentul endocarditei, artritei septice și osteomielitei, trebuie avută în vedere în cazul infecțiilor severe.

În baza simulărilor Monte Carlo efectuate de Yamada et al², DAPP a propus o doză de încărcare de 6 mg/kg de două ori pe zi pentru 3 administrări, pentru majoritatea infecțiilor, și o doză de încărcare de 12 mg/kg de două ori pe zi pentru 3 până la 5 administrări, pentru infecțiile osoase și articulare și pentru endocardita infecțioasă. Doza de încărcare de 12 mg/kg de două ori pe zi corespunde indicației recomandate în prezent în RCP-urile din Franța și Finlanda. La punctele 4.4 și 4.8 din RCP a fost inclus un avertisment care precizează că pacienții trebuie supravegheați atent în ceea ce privește reacțiile adverse, atunci când se administrează doza mai mare de 12 mg/kg de două ori pe zi.

Deoarece datele de siguranță privind doza de încărcare de 12 mg/kg de două ori pe zi (24 mg/kg/zi) sunt limitate, DAPP a fost de acord cu solicitarea CHMP de a efectua un studiu corespunzător de siguranță în perioada post-autorizare (*post authorisation safety study, PASS*), în vederea evaluării siguranței dozei mai mari de încărcare de 12 mg/kg de două ori pe zi (24 mg/kg/zi). De asemenea, DAPP a fost de acord cu solicitarea CHMP de a prezenta un plan de management al riscurilor (în care va fi inclus protocolul studiului PASS), în special pentru analizarea riscului potențial important privind frecvența crescută a nefrotoxicității și a altor reacții adverse grave care pot să apară la doze de încărcare de 12 mg/kg de două ori pe zi (24 mg/kg/zi.)

Așa cum se procedează în prezent în unele state membre, s-a menținut doza de întreținere de 6 mg/kg - 12 mg/kg o dată pe zi, în funcție de tipul infecției: 6 mg/kg o dată pe zi în cazul infecțiilor complicate ale pielii țesuturi moi și tractului urinar și al pneumoniei și 12 mg/kg o dată pe zi pentru infecții osoase și articulare și pentru endocardită.

Durata totală a tratamentului cu teicoplanină nu a fost stabilită cu exactitate, întrucât aceasta trebuie ajustată individual, în funcție de tipul caracteristic și de severitatea infecției, de răspunsul clinic al pacienților și de alți factori legați de pacienți, precum vârsta și funcția renală. În cazul endocarditei infecțioase, CHMP a considerat că 21 de zile ar fi perioada minimă de utilizare și că trebuie evitată o durată mai mare de 4 luni de tratament.

Mod de administrare

Cu toate că nu au fost furnizate dovezi farmacocinetice, CHMP a considerat că justificarea alternativei de administrare în bolus a unei perfuzii de 30 de minute, care să faciliteze utilizarea la pacienți în ambulatoriu, este acceptabilă. Targocid nu se administrează pe cale intraventriculară, iar acest fapt este menționat ca atenționare specială la punctul 4.4.

Măsurarea concentrației serice

CHMP a considerat că informațiile privind măsurarea teicoplaninei prin intermediul concentrațiilor serice minime folosind cromatografia lichidă de înaltă performanță (*high performance liquid chromatography, HPLC*) și metoda imunologică prin fluorescență de polarizare (*Fluorescence Polarization Immunoassay*,

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.

FPIA) sunt acceptabile. Deoarece doza de încărcare trebuie administrată de 3 până la 5 ori, în RCP s-a stabilit că trebuie supravegheate concentrațiile serice minime la finalizarea schemei de tratament cu doza de încărcare. De asemenea, se recomandă măsurarea concentrațiilor serice minime cel puțin o dată pe săptămână pe parcursul tratamentului de întreținere.

Copii și adolescenți

În cele patru studii publicate incluse în dosarul inițial, schemele de dozare a teicoplaninei utilizate în studii s-au situat între o doză unitară de 6 mg/kg și o doză de încărcare de 10 mg/kg o dată la 12 ore, pentru 3 doze, urmată de o doză de întreținere de 10 mg/kg o dată pe zi.

Deși relația farmacocinetică/farmacodinamică nu a fost evaluată, dozele propuse pentru administrarea la copii se bazează pe simulările Monte Carlo efectuate de Lucas et al. în 2004³ și de Reed în 1997⁴, aceste doze fiind considerate acceptabile de către CHMP.

Adulți și pacienți vârstnici cu insuficiență renală

A fost introdusă cerința privind ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală, începând cu a patra zi de tratament cu teicoplanină.

Punctul 4.3 - Contraindicații

DAPP a modificat punctul 4.3 numai pentru a include hipersensibilitatea la teicoplanină (sau la oricare dintre excipienți).

Punctul 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

DAPP a propus pentru RCP-ul armonizat formularea utilizată în profilul de siguranță de bază (*core safety profile, CSP*), care este aprobată în prezent în contextul procedurii de cooperare RPAS nr. GR/H/PSUR/0001/001. Toate informațiile importante privind siguranța, care au fost incluse în RCP, au fost prezentate în ordinea importanței: reacții de hipersensibilitate, reacții asociate perfuziei („sindromul omului roșu”), reacții de erupții buloase severe [inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET)], atenționări privind posibile reacții adverse la o doză de încărcare mai mare de 12 mg/kg de două ori pe zi (24 mg/kg/zi), trombocitopenie, nefrotoxicitate, ototoxicitate și suprainfecție. DAPP a propus o atenționare modificată privind reacțiile de hipersensibilitate pentru a include cazurile de deces care au fost raportate și pentru a insista asupra posibilității de reacție de hipersensibilitate încrucișată la vancomicină, această propunere fiind acceptată de CHMP. Nu au fost aduse date prin care să fie susținută includerea afirmației „convulsii ca urmare a administrării intraventriculare”. Cu toate acestea, la acest punct a fost adăugată o atenționare privind faptul că „teicoplanina nu trebuie administrată pe cale intraventriculară”.

Punctul 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În RCP-ul armonizat, a fost inclusă lipsa de interacțiune dintre teicoplanină și alte antibiotice, antihipertensive, cardiotrope, medicamente antidiabetice și anestezice.

DAPP nu a efectuat niciun studiu farmacocinetic de interacțiune medicamentoasă pentru teicoplanină și nu au fost colectate date publicate din literatura de specialitate. DAPP a adăugat în RCP o formulare privind absența studiilor specifice de interacțiune, care a fost aprobată de CHMP.

În ceea ce privește interacțiunile cu teicoplanina, este cunoscut faptul că, din cauza potențialului de creștere a efectelor adverse, teicoplanina trebuie administrată cu precauție la pacienții care primesc concomitent medicamente nefrotoxice sau ototoxice, cum sunt aminoglicozidele, amfotericina B, ciclosporinele și furosemidul. Aceste informații au fost propuse de DAPP în RCP-ul armonizat și CHMP le-a considerat acceptabile.

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

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

Punctul 4.6 - Fertilitatea, sarcina și alăptarea

DAPP a aliniat textul astfel încât acesta să fie în conformitate cu CSP și cu „Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: From Data to labelling” (Ghidul CHMP privind evaluarea riscurilor medicamentelor asupra reproducerii și alăptării la om: de la colectarea datelor și până la etichetare) (EMA/CHMP/203927/2005). Solicitantul nu a furnizat date care să demonstreze lipsa efectelor asupra nou-născuților sau a sugarilor alăptați la sân; de aceea, s-a renunțat la fraza „Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați la sân, întrucât teicoplanina nu se absoarbe dacă este administrată oral”. În conformitate cu ghidul CHMP și cu ghidul privind RCP, solicitantul a introdus, de asemenea, informații privind fertilitatea.

CHMP a considerat că formularea propusă este acceptabilă.

Punctul 4.7 - Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Formularea CSP care a fost aprobată în timpul procedurii de cooperare RPAS (GR/H/PSUR/0001/001) a fost considerată de către CHMP ca fiind acceptabilă.

Punctul 4.8 - Reacții adverse

În general, reacțiile adverse prezentate în CSP și convenite în timpul procedurii de cooperare RPAS nr. GR/H/PSUR/0001/001 au fost incluse la punctul 4.8 din RCP-ul armonizat propus, utilizându-se terminologia preferată din MedDRA și au fost clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO).

Frecvența tuturor reacțiilor adverse enumerate a fost calculată prin utilizarea datelor obținute din rezultatele studiilor clinice interne folosite la depunerea cererii inițiale, acestea fiind introduse în CSP în timpul procedurii de cooperare RPAS nr. GR/H/PSUR/0001/001, care a fost acceptată de statele membre. RCP-ul armonizat propus reflectând modificările a fost considerat acceptabil de către CHMP.

De asemenea, DAPP a abordat efectul dozei de încărcare mai mari (astfel cum a fost propus la punctul 4.2) asupra apariției posibile a reacțiilor adverse la medicament. Deoarece această doză de încărcare de 12 mg/kg de două ori pe zi (24 mg/kg/zi) nu este bine stabilită, la punctul 4.8 din RCP a fost inclusă o formulare clară conform căreia pacienții trebuie supravegheați cu atenție pentru apariția reacțiilor adverse atunci când se administrează doze mai mari de 12 mg/kg de două ori pe zi (24 mg/kg/zi). În plus, astfel cum a fost menționat mai sus, s-a solicitat de la DAPP să efectueze un studiu PASS corespunzător pentru a evalua siguranța acestei doze mai mari.

Punctul 4.9 - Supradozaj

Nu a fost identificată nicio reacție specifică nouă datorată supradozajului cu teicoplanină la populația adultă. La copii și adolescenți, în majoritatea cazurilor de supradozaj cu teicoplanină, nu a fost raportată nicio reacție adversă; starea de agitație și vărsăturile se confundă cu tratamentele concomitente sau cu starea clinică a pacienților. CHMP a considerat acceptabilă formularea din CSP convenită în timpul procedurii de cooperare RPAS (nr. GR/H/PSUR/0001/001).

Punctul 5.1 - Proprietăți farmacodinamice

Spectrul antibacterian a fost actualizat în conformitate cu „Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections” (Nota privind ghidul CHMP pentru evaluarea medicamentelor indicate în tratamentul infecțiilor bacteriene) (CHMP/EWP/588/95 rev 2).

În versiunea actuală a valorilor critice EUCAST stabilite pentru CMI, valoarea critică a rezistenței pentru *Staphylococcus aureus* a fost redusă la >2 mg/ml pentru a se evita raportarea probelor izolate de *Staphylococcus aureus* cu rezistență intermediară la glicopeptide (GISA), deoarece infecțiile grave cu probe izolate de GISA nu pot fi tratate cu doze crescute de vancomicină sau teicoplanină.

În ceea ce privește *Enterococcus spp.*, valoarea critică a rezistenței la teicoplanină a fost redusă la >2 mg/ml pentru a se evita raportarea eronată a probelor izolate cu rezistență mediată la Van-A. În cazul stafilococilor coagulazo-negativi (SCN), valoarea critică a rezistenței este >4 mg/ml.

Spectrul microbiologic al teicoplaninei acoperă stafilococi, inclusiv *Staphylococcus aureus* sensibil sau rezistent la meticilină, *Staphylococcus pneumoniae* și alți streptococi care cuprind în special *Streptococcus pyogenes*, streptococi din grupul *Viridans* și *Enterococcus faecalis*.

Studiile recente privind efectul bactericid în funcție de timp confirmă că activitatea bactericidă *in vitro* a teicoplaninei este testată în condiții optime în conformitate cu ghidurile Institutului pentru standarde clinice și de laborator (*Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI*), cu o toleranță definită la 24 de ore.

Punctul 5.2 - Proprietăți farmacocinetice

Armonizarea punctului privind farmacocinetica din RCP-ul teicoplaninei se bazează pe datele furnizate la început în cererea inițială de punere pe piață, iar datele mai recente au fost preluate dintr-o cercetare a literaturii de specialitate. Formatul general propus de DAPP este în conformitate cu orientarea Uniunii Europene privind RCP și, prin urmare, CHMP a considerat că este acceptabil. De asemenea, a fost inclusă liniaritatea farmacocineticii, precum și o formulare care se adresează grupurilor speciale de pacienți, în conformitate cu orientarea Uniunii Europene menționată mai sus.

Punctul 5.3 - Date preclinice de siguranță

RCP-ul armonizat propus a fost actualizat prin introducerea unor informații suplimentare privind organele țintă și toxicitatea asupra funcției de reproducere. Datele preclinice de siguranță raportate susțin aceste modificări propuse și sunt prezentate în raportul de expertiză privind documentația toxicologică și farmacologică. Astfel cum a solicitat CHMP, au fost incluse modificări suplimentare ale formulării de la punctul privind toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Prospectul (P)

După ce au fost efectuate toate modificările în RCP, sunt mai multe modificări corespunzătoare în prospect. A fost efectuat un test de lizibilitate, care a fost prezentat în timpul procedurii de sesizare. Formularea finală a prospectului a fost aprobată de CHMP.

Activități de reducere la minim a riscurilor

Studiu de siguranță în perioada post-autorizare (PASS)

Deoarece datele privind siguranța pentru doza de încărcare de 12 mg/kg de două ori pe zi (24 mg/kg/zi) sunt limitate, CHMP a solicitat DAPP să efectueze un studiu de siguranță în perioada post-autorizare (PASS) în vederea evaluării siguranței la utilizarea dozei de încărcare mai mari de 12 mg/kg de două ori pe zi. Acest studiu PASS este obligatoriu, fiind o condiție a autorizației de punere pe piață.

DAPP trebuie să prezinte Agenției Europene pentru Medicamente și PRAC protocolul studiului pentru a fi evaluat, în conformitate cu cerințele stabilite în modulul VIII privind bunele practici de farmacovigilență (BPF) (Addendum 1). Protocoalele, rezumatele și rapoartele finale ale studiului trebuie prezentate în formatul stabilit în Anexa III a Regulamentului de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012 al Comisiei. Protocolul studiului trebuie introdus în registrul electronic al Uniunii Europene pentru studii în perioada post-autorizare (Registrul EU PAS) înainte de începerea colectării datelor.

Protocolul acestui studiu PASS non-intervențional trebuie depus în termen de 2 luni de la decizia Comisiei.

Planul de management al riscurilor (PMR)

CHMP a solicitat DAPP să depună un PMR în termen de 6 luni de la decizia Comisiei pentru a analiza potențialele riscuri importante în mod adecvat, în special frecvența crescută a nefrotoxicității și a altor reacții grave asociate dozelor de încărcare de 12 mg/kg de două ori pe zi (24 mg/kg/zi). De asemenea, în PMR trebuie inclus și protocolul studiului PASS.

Motivele modificării condițiilor autorizației de punere pe piață

În concluzie, pe baza evaluării propunerilor prezentate de DAPP și în urma dezbaterilor comitetului, CHMP a adoptat informațiile armonizate referitoare la produs, care au cuprins Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), etichetarea și prospectele pentru Targocid și denumirile asociate.

De asemenea, a fost adoptat modulul 3 armonizat.

Pe baza celor de mai sus, CHMP consideră că raportul beneficiu/risc pentru Targocid și denumirile asociate este favorabil și că documentele armonizate privind informațiile referitoare la produs pot fi aprobate.

Întrucât

- Comitetul a examinat sesizarea în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE;
- Comitetul a examinat divergențele identificate în informațiile referitoare la produs pentru Targocid și denumirile asociate în ceea ce privește punctele referitoare la indicațiile terapeutice, doze și mod de administrare, contraindicații și atenționări și precauții speciale pentru utilizare, precum și în ceea ce privește celelalte puncte ale RCP-ului;
- Comitetul a evaluat datele disponibile din studiile clinice existente, datele de farmacovigilență și datele din literatura de specialitate publicată, prezentate de DAPP, care justifică armonizarea propusă a informațiilor referitoare la produs;
- Comitetul a fost de acord cu armonizarea Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață,

CHMP a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în Anexa III pentru Targocid și denumirile asociate (vezi Anexa I).

În plus, CHMP a recomandat condițiile autorizației de punere pe piață care sunt stabilite în Anexa IV.