

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny podmienok povolení na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Targocid a súvisiacich názvov (pozri prílohu I)

Teikoplanín je glykopeptidové antibiotikum, ktoré sa vyrába fermentáciou *Actinoplanes teichomyceticus* s baktericídnym účinkom *in vitro* proti aeróbnym a anaeróbnym grampozitívnym baktériám. Ide o komplexné antibiotikum, ktoré pozostáva zo šiestich úzko prepojených glykopeptidových zložiek (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 a A2-5 tvoriacich skupinu A2, a A3) definovaných v súčasnej monografii európskeho liekopisu (Ph. Eur.) pre teikoplanín. Niektoré z týchto zložiek sú v skutočnosti skupiny menších koncentrácií, konkrétne A2-1, A2-3, A2-5 a A3. Tieto zložky sú oddelené metódou HPLC v závislosti od svojej polarít.

Teikoplanín inhibuje rast citlivých organizmov tým, že účinkuje na biosyntézu bunkovej steny v mieste, ktoré sa líši od miesta, na ktoré pôsobia betalaktámové antibiotiká. Syntézu peptidoglykánov blokuje špecifická väzba na rezíduá D-alanyl-D-alanínu.

Vzhľadom na rozdielne vnútroštátne rozhodnutia, ktoré prijali členské štáty v súvislosti s povolením lieku Targocid a súvisiace názvy, Európska komisia oznámila agentúre EMA oficiálne predloženie podnetu v súlade s postupom odporúčaným v článku 30 smernice 2001/83/ES s cieľom vyriešiť odlišnosti medzi vnútroštátne schválenými súhrnmi charakteristických vlastností lieku pre uvedené lieky a v celej EÚ harmonizovať súhrny charakteristických vlastností lieku.

• Otázky kvality

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh využil príležitosť harmonizovať dokumentáciu o kvalite lieku Targocid a súvisiace názvy ako súčasť postupu pri predložení podnetu.

Harmonizovaná dokumentácia bola predložená pre účinnú látku (teikoplanín) a pre produkty obsahujúce túto látku: liek Targocid 100, 200 mg a 400 mg prášok na injekčný/infúzny roztok a liek Targocid 100, 200 mg a 400 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

Informácie o účinnej látke boli predložené v hlavných súboroch pre účinnú látku. Podrobné informácie o východiskových materiáloch, procese fermentácie a purifikácie, ktoré boli poskytnuté, boli uznané za prijateľné.

Potrebná bola harmonizácia špecifikácie účinnej látky, keďže v niektorých členských štátoch boli schválené prísnejšie limity pre jednotlivé zložky v porovnaní so súčasnou monografiou európskeho liekopisu. Lepšie sa charakterizovalo aj spektrum zložiek teikoplanínu. Limity pre jednotlivé zložky boli stanovené na základe údajov o šaržach pri uvoľnení a počas skúšky stability. Pôsobenie účinnej látky teikoplanínu sa testuje v súlade s monografiou európskeho liekopisu pre mikrobiologické skúšanie antibiotík. Možno dospieť k záveru, že výsledkami šarže sa preukáže dobrá zhoda výrobného procesu.

Pre účinnú látku bol poskytnutý platný certifikát TSE.

Informácie o vývoji, výrobe a kontrole konečného produktu boli predložené uspokojivým spôsobom. Dokumentácia o konečnom produkte bola aktualizovaná tak, aby zahŕňala štúdie kompatibility s rôznymi typmi rozpúšťadiel, PVC nádob a striekačiek spolu s údajmi o stabilite počas používania.

Sily konečného lieku na báze teikoplanínu sa zvyčajne stanovujú a predpisujú v jednotkách hmotnosti (napr. 200 mg a 400 mg), avšak vzhľadom na variabilitu účinnej látky ide o účinnosť konečného lieku stanovenú na základe mikrobiologického skúšania a deklarovanú v IU (napr. 200 000 IU alebo 400 000 IU), ktorá stanovuje kvantitatívne množstvo účinnej látky v konečnom lieku. Informácie o lieku boli preto aktualizované tak, aby zahŕňali kvalitatívne a kvantitatívne údaje o účinnej látke z hľadiska jednotky hmotnosti a IU: každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg (alebo 400 mg) teikoplanínu, ktorá zodpovedá 200 000 IU (alebo 400,000 IU).

Čas použiteľnosti lieku je podložený relevantnými údajmi o stabilite.

Z výsledkov uskutočnených testov vyplýva uspokojivá zhoda a jednotnosť dôležitých charakteristík týkajúcich sa kvality lieku, čo vedie k záveru, že lieky by mali poskytnúť uspokojivý a jednotný účinok.

- **Klinické otázky**

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

V rámci klinického vývoja sa pozornosť zamerala na citlivosť grampozitívnych baktérií voči teikoplanínu a nie na jednotlivé indikácie. V súlade s usmernením výboru CHMP o hodnotení liekov indikovaných na liečbu bakteriálnych infekcií (CPMP/EWP/558/95 rev 2) sa považoval za prijateľný na ďalšiu kvalifikáciu ukazovateľov.

Účinnosť teikoplanínu pri liečbe grampozitívnych infekcií bola preskúmaná v mnohých klinických štúdiách, ktoré boli predložené na základe pôvodného povolenia spolu s odkazmi na literatúru. Klinické štúdie zahŕňali dve otvorené nekomparatívne terapeutické štúdie, európsku multicentrickú štúdiu (EG-87-42) a americkú otvorenú multicentrickú štúdiu (N-86-04), ako aj prehľad komparatívnych štúdií uskutočnených s teikoplanínom (EG-87-35). Väčšina pacientov zaradených do štúdie EG-87-42 (ktorá bola z oboch nekomparatívnych štúdií väčšia) mala podozrenie na grampozitívne infekcie z rôznych miest, pričom u väčšiny z nich sa vyvinuli infekcie kože a mäkkých tkanív, septikémia a infekcie kostí a kĺbov. Vyskytlo sa aj niekoľko prípadov endokarditídy, infekcií dýchacích ciest a infekcií močových ciest.

Liečba infekcií vyvolaných grampozitívnymi mikroorganizmami

Výbor CHMP prediskutoval tieto infekcie vyvolané grampozitívnymi mikroorganizmami:

- Infekcie kože a mäkkého tkaniva (SSTI)

Klinická a bakteriologická účinnosť teikoplanínu bola preukázaná pri infekciách kože a mäkkého tkaniva (37,4 % všetkých miest infekcie) v štúdií EG-87-42 (európska multicentrická štúdia).

Výbor CHMP dospel k záveru, že teikoplanín má byť indikovaný pri komplikovaných infekciách kože a mäkkého tkaniva, t. j. v závažných prípadoch, nie však na liečbu menej závažných infekcií kože a mäkkého tkaniva v súlade s usmerneniami Britskej spoločnosti pre antimikrobiálnu chemoterapiu (BSAC), ktorá neodporúča systémové antibiotiká na liečbu menej závažných infekcií kože a mäkkého tkaniva.

- Infekcie kostí a kĺbov

Klinická a bakteriologická účinnosť teikoplanínu bola preukázaná v európskej multicentrickej štúdií, ako aj v americkej otvorenej multicentrickej štúdií.

Ako však schválil výbor CHMP, indikácia na liečbu infekcií kostí a kĺbov bola zachovaná bez výslovnej zmienky osteomyelitídy, septickej artritídy a protetických infekcií.

- Pneumónia a infekcie dýchacích ciest

V štúdií EG-87-42, európskej multicentrickej štúdií, zaznamenalo približne 9 % zúčastnených jedincov infekcie dolných dýchacích ciest. Klinické uzdravenie a miera zlepšenia predstavovali približne 90 % a miera bakteriologickej úspešnosti bola 76 %. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh prediskutoval aj ostatné štúdie.

Z výsledkov z rôznych štúdií, o ktorých držiteľ povolenia na uvedenie na trh diskutoval, vyplýva, že teikoplanín má pri liečbe pneumónie svoje opodstatnenie. Výbor CHMP súhlasil s tým, že teikoplanín možno indikovať na liečbu pneumónie (pneumónia získaná v nemocnici a v spoločnosti) bez obmedzenia jeho používania v závislosti od patogénu. Vzhľadom na jeho obmedzené spektrum

antibakteriálneho účinku však bol doplnený krížový odkaz na časť 4.4 o obmedzenom spektre antibakteriálneho použitia a jeho racionálnom používaní.

- Bakteriémia/septikémia/sepsa

Kedže „sepsa“ je vo všeobecnosti sekundárna podmienka k infekcii primárneho miesta, nepovažovala sa za prijateľnú ako samostatná indikácia a preto bola zo zoznamu indikácií odstránená. Namiesto nej bola doplnená indikácia bakteriémie v súlade s usmernením výboru CHMP o hodnotení liekov indikovaných na liečbu bakteriálnych infekcií (CPMP/EWP/558/95 rev 2).

- Infekcie močových ciest (UTI)

V štúdií EG-87-42 (európska multicentrická štúdia) sa v prípade infekcií močových ciest preukázala klinická a bakteriologická účinnosť teikoplanínu (8 % všetkých miest infekcie). Vzhľadom na to, že infekcie močových ciest sú prevažne zapríčinené gramnegatívnymi infekciami, sa držiteľ povolenia na uvedenie na trh domnieval, že teikoplanín má pri liečbe infekcií močových ciest obmedzenú úlohu.

Táto indikácia bola preto obmedzená na komplikované infekcie močových ciest, s čím výbor CHMP súhlasil.

- Infekčná endokarditída

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh nevykonal žiadnu špecifickú štúdiu na podloženie tejto indikácie. Do otvorených štúdií uskutočnených na podloženie pôvodného povolenia na uvedenie na trh (EG-87-42 a N-86-04) však bolo zahrnutých niekoľko prípadov endokarditídy. V štúdií EG-87-42 bol klinický výsledok pre endokarditídu 83 % (okrem pacientov považovaných za nevyhodnotiteľných).

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil na podloženie používania teikoplanínu v kombinácii s ostatnými antimikrobiálnymi liekmi, ako sú aminoglykozidy, dôkaz z publikácií. Výbor CHMP preto súhlasil s návrhom držiteľa povolenia na uvedenie na trh, že teikoplanín by sa mal v prípade potreby používať v kombinácii s ostatnými antimikrobiálnymi liekmi, ako je uvedené v krížovom odkaze v časti 4.4.

- Peritonitída pri kontinuálnej ambulantnej peritoneálnej dialýze (CAPD)

Existuje dôkaz o návrhu účinnosti teikoplanínu v tejto indikácii. V Cochranovej metaanalýze randomizovaných kontrolovaných skúšaní u dospelých a detí s peritonitídou spojenou s chronickou ambulantnou peritoneálnou dialýzou (CAPD), aj napriek tomu, že primárna reakcia a miera relapsu medzi intraperitoneálnymi režimami založenými na glykopeptidoch sa v porovnaní s prvou generáciou cefalosporínových režimov nelíšili, v prípade glykopeptidových režimov bolo pravdepodobnejšie, že sa dosiahne úplné vyliečenie, a primárne zlyhanie liečby bolo v prípade teikoplanínu menej pravdepodobné ako u vankomycínu (Wiggins a kol. 2008)¹. Výbor CHMP po zvážení všetkých dostupných informácií súhlasil, že táto indikácia by mala zostať v harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku.

Profylaxia infekcií vyvolaných grampozitívnymi mikroorganizmami

Uskutočnili sa štyri profylaktické porovnávacie štúdie.

Zo štúdií predložených na podporu profylaktického používania v srdcovo-cievnej chirurgii vyplýva, že teikoplanín nebol účinný pri prevencii pooperačných infekcií.

Indikácia profylaktického používania teikoplanínu v ortopedickej chirurgii nebola primerane odôvodnená. Tieto údaje sa nepovažovali za dostatočne presvedčivé rovnako ako otvorené porovnávacie štúdie, ktoré nepreukázali, že teikoplanín bol účinnejší ako porovnávacie lieky. Výbor CHMP preto nepovažoval indikáciu profylaktického používania teikoplanínu za prijateľnú.

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

Neboli predložené žiadne údaje na podloženie používania teikoplanínu v súvislosti s prevenciou infekčnej endokarditídy.

Pokiaľ ide o profylaxiu zubnej chirurgie, z výsledkov vyplýva, že teikoplanín by mohol byť užitočný. Ako však uviedol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, táto indikácia nie je v súčasných usmerneniach o liečbe infekčnej endokarditídy odporúčaná, a výbor CHMP preto považoval vypustenie tejto indikácie za prijateľné.

Liečba infekcie *Clostridium difficile* spojenej s hnačkou a kolitídou

V programe klinického vývoja teikoplanínu boli vykonané tri otvorené nekontrolované štúdie so zmesou teikoplanínu i. v. podávanou perorálne v prípade hnačky vyvolanej antibiotikami a pseudomembranóznej kolitídy vyvolanej baktériou *C. difficile*. Celkovo (zo súboru údajov) bolo u 71 dospelých pacientov liečených 72 infekčných epizód. Na základe výsledkov týchto troch štúdií sa preukázalo, že teikoplanín dosahuje celkovú klinickú a bakteriologickú mieru reakcie takmer 90 % v prípade pacientov pozitívnych na kultúru a toxíny. Farmakokinetické vlastnosti teikoplanínu na liečbu baktérie *Clostridium difficile* boli preskúmané v štúdiu DRC342-DLI073. Výbor CHMP považoval túto indikáciu za prijateľnú, keďže sa zdá, že teikoplanín nie je do veľkej miery absorbovaný z gastrointestinálneho traktu.

Pediatrická populácia

Časť 4.1 súhrnu charakteristických vlastností lieku nezahŕňa pediatrickú populáciu vo všetkých členských štátoch. Vo väčšine z nich sa dávkovanie pre deti a novorodencov uvádza v časti 4.2.

Údaje o deťoch liečených pomocou špecifických pediatrických protokolov poskytli štyri klinické štúdie a jedna štúdia, ktoré zahŕňala 7 novorodencov. Tieto štúdie mali malý rozsah a klinické skúsenosti s teikoplanínom u novorodencov, batoliat a detí sú obmedzené. Z dostupných údajov vyplýva, že teikoplanín podávaný i. v. alebo i. m. v dávke 10 mg/kg každých 12 hodín pre 1 až 5 dávok (počiatočná dávka), následne 6 až 10 mg/kg raz denne, je účinný pri liečbe grampozitívnych infekcií, ako sú septikémia, infekcie kože a mäkkých tkanív, infekcie kostí a kĺbov, infekcie dolných dýchacích ciest, a u detí neutropénia a horúčka. Podľa štúdií na dospelých predstavovalo klinické uzdravenie > 80 %.

Keďže teikoplanín sa už v rôznych členských štátoch používa na liečbu detí a v klinických usmerneniach sa jeho používanie u detí odporúča, výbor CHMP podporil indikáciu na používanie teikoplanínu u detí, ako aj u novorodencov a dojčiat.

Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevláda názor, že antimikrobiálny účinok teikoplanínu závisí od koncentrácií, ktoré sú vyššie ako MIC konkrétnych patogénov, ako aj od času, počas ktorého sú tieto koncentrácie vyššie ako MIC. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol, aby sa prostredníctvom plazmatickej koncentrácie 10 mg/l (meranej pomocou vysokovýkonnej kvapalinovej chromatografie) zachoval pre väčšinu infekcií, a aby sa v prípade závažných infekcií zohľadnili vyššie koncentrácie v dávke 15 až 30 mg/l v prípade endokarditídy, septickej artritídy a osteomyelitídy.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh na základe simulácií Monte Carlo, ktoré uskutočnil Yamada a kol.² navrhol počiatočnú dávku 6 mg/kg dvakrát denne v 3 aplikáciách pre väčšinu infekcií a 12 mg/kg dvakrát denne v 3 až 5 aplikáciách v prípade infekcií kostí a kĺbov a infekčnej endokarditídy.

²Yamada 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.

Počiatočná dávka 12 mg/kg dvakrát denne je v súlade s odporúčaním uvedeným v súhrnoch charakteristických vlastností lieku vo Francúzsku a Fínsku. Do častí 4.4 a 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku bolo vložené upozornenie, že u pacientov sa má v prípade vyššej dávky 12 mg/kg podávanej dvakrát denne sledovať najmä výskyt nežiaducich účinkov.

Keďže údaje týkajúce sa bezpečnosti počiatočnej dávky 12 mg/kg dvakrát denne (24 mg/kg/denne) sú obmedzené, držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil so žiadosťou výboru CHMP vypracovať primeranú štúdiu o bezpečnosti po uvedení lieku na trh (PASS) s cieľom posúdiť bezpečnosť vyššej prvej dávky 12 mg/kg dvakrát denne (24 mg/kg/denne). Držiteľ povolenia na uvedenie na trh takisto schválil žiadosť výboru CHMP týkajúcu sa predloženia plánu na riadenie rizika (v ktorom bude zahrnutý protokol PASS), najmä primerane posúdiť dôležité potenciálne riziko vyššej frekvencie nefrotoxicity a iných závažných nežiaducich účinkov súvisiacich s počiatočnou dávkou 12 mg/kg dvakrát denne (24 mg/kg/denne).

Ako je to v súčasnosti v niektorých členských štátoch, zachovala sa udržiavacia dávka 6 – 12 mg/kg v závislosti od typu infekcie: 6mg/kg od pre komplikované infekcie kože, infekcie mäkkého tkaniva a močových ciest a pneumónie a 12 mg/kg od pre infekcie kostí a kĺbov a endokarditídu.

Celková dĺžka liečby teikoplanínom nebola presne stanovená, pretože sa má upraviť individuálne a v súlade so základným typom a závažnosťou infekcie, klinickej reakcie pacienta a faktormi, ako je vek a funkcia obličiek pacienta. Výbor CHMP v prípade infekčnej endokarditídy usúdil, že minimálne obdobie užívania má byť 21 dní, pričom sa má predísť liečbe presahujúcej 4 mesiace.

Spôsob podania

Hoci neboli predložené žiadne farmakokinetické dôkazy, výbor CHMP považoval odôvodnenie bolusovej alternatívy k 30-minútovej infúzii s cieľom uľahčiť používanie u ambulantných pacientov za prijateľné. Liek Targocid sa nepodáva intraventrikulárne a spomína sa v časti 4.4 ako osobitné upozornenie.

Meranie sérovej koncentrácie

Výbor CHMP považoval informácie o meraní teikoplanínu prostredníctvom sérových koncentrácií pomocou metódy vysokovýkonnej kvapalinovej chromatografie a imunoanalýzy využívajúcej fluorescenčnú polarizáciu za prijateľné. Vzhľadom na to, že sa navrhuje, aby sa prvá dávka podávala 3 až 5-krát, sa v súhrne charakteristických vlastností lieku stanovilo, že prostredníctvom sérových koncentrácií sa má monitorovať dokončenie režimu počiatočnej dávky. Meranie prostredníctvom sérových koncentrácií sa počas udržiavacej liečby takisto odporúča minimálne raz týždenne.

Pediatrická populácia

V štyroch uverejnených štúdiách o pôvodnej dokumentácii sa dávkovacie režimy teikoplanínu v jednotlivých štúdiách pohybovali od 6 mg/kg dávkovacej jednotky po počiatočnú dávku 10 mg/kg každých 12 hodín pre 3 dávky, po ktorých nasledovala udržiavacia dávka 10 mg/kg denne.

Aj keď sa uskutočnilo farmakokinetické/farmakodynamické modelovanie, v navrhovanom dávkovaní pre deti sa vychádza zo simulácií Monte Carlo, ktoré uskutočnil Lucas a kol. v roku 2004³ a Reed v roku 1997⁴, a ktoré výbor CHMP považoval za prijateľné.

Dospelí a starší pacienti s poškodením funkcie obličiek

Bola vložená požiadavka na úpravu dávkovania u pacientov s poškodením obličiek, a to od štvrtého dňa liečby teikoplanínom.

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.

Časť 4.3 – Kontraindikácie

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zmenil a doplnil časť 4.3 iba o precitlivenosť na teikoplanín (alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok).

Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol pre harmonizovaný súhrn charakteristických vlastností lieku znenie základného bezpečnostného profilu, ktoré bolo aktuálne schválené v rámci spoločného pracovného postupu v súvislosti so správou o periodickom rozbere bezpečnosti lieku č. GR/H/PSUR/0001/001. Všetky dôležité informácie týkajúce sa bezpečnosti, ktoré boli zahrnuté do súhrnu charakteristických vlastností lieku, sú uvedené podľa významu: reakcie z precitlivenosti, reakcie súvisiace s podávaním infúzie (syndróm červeného človeka), závažné bulózne reakcie (vrátane Stevens-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy), upozornenie týkajúce sa prípadných nežiaducich účinkov pri vyššej počiatočnej dávke 12 mg/kg dvakrát denne (24 mg/kg/denne), trombocytopenia, nefrotoxicita, ototoxicita a superinfekcia. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol zmeniť upozornenie týkajúce sa reakcií z precitlivenosti na posúdenie smrteľných prípadov, ktoré boli ohlásené, a na posilnenie možnosti krížovej precitlivenosti na vankomycín, čo výbor CHMP akceptoval. Neboli získané žiadne podporné údaje pre zahrnutie tvrdenia „krčce po intraventrikulárnom podaní“. Napriek tomu bolo do tejto časti pridané upozornenie, že „Teikoplanín sa nemá podávať intraventrikulárnym spôsobom“.

Časť 4.5 – Liekové a iné interakcie

Nedostatok interakcie medzi teikoplanínom a ostatnými antibiotikami, antihypertenzívami, kardiotropickými, antidiabetickými liekmi a anestetikami bol zahrnutý do navrhnutého harmonizovaného súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh nevykonal žiadne farmakokinetické liekové interakcie s teikoplanínom a z literatúry neboli získané žiadne uverejnené údaje. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh pridal do súhrnu charakteristických vlastností lieku vyhlásenie o absencii konkrétnych interakčných štúdií, ktoré schválil výbor CHMP.

Pokiaľ ide o interakcie s teikoplanínom, je známe, že pacientom, ktorí dostávajú súčasne nefrotoxické a ototoxické lieky ako aminoglykozidy, amfotericín B, cyklosporín a furosemid, treba podávať teikoplanín opatrne vzhľadom na možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil tieto informácie, ktoré výbor CHMP považuje za prijateľné, v harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku.

Časť 4.6 – Fertilita, gravidita a laktácia

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh celý text usporiadal tak, aby bol v súlade so základným profilom bezpečnosti, ako aj usmernenie výboru CHMP pre hodnotenie rizika liekov na reprodukciu a laktáciu človeka: od údajov k označeniu (EMA/CHMP/203927/2005). Žiadateľ neposkytol informácie, ktoré preukazujú nedostatočný účinok na dojčenie novorodencov alebo dojčiat. Z tohto dôvodu bola vypustená veta: „Keďže teikoplanín sa nepodáva perorálne, nepredpokladá sa žiadny účinok na dojčených novorodencov/dojčatá“. Žiadateľ v súlade s usmernením výboru CHMP a usmernením súhrnu charakteristických vlastností lieku vložil aj informácie týkajúce sa fertility.

Výbor CHMP považuje navrhované znenie za prijateľné.

Časť 4.7 – Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Výbor CHMP považuje znenie základného profilu bezpečnosti schváleného v rámci spoločného pracovného postupu v súvislosti so správou o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (GR/H/PSUR/0001/001) za prijateľné.

Časť 4.8 – Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky uvedené v základnom profile bezpečnosti, ktoré boli schválené v rámci spoločného pracovného postupu v súvislosti so správou o periodickom rozbere bezpečnosti lieku č. GR/H/PSUR/0001/001, boli zahrnuté do časti 4.8 navrhnutého harmonizovaného súhrnu charakteristických vlastností lieku prostredníctvom preferovaných výrazov MedDRA a klasifikované podľa triedy orgánových systémov.

Frekvencia všetkých uvedených nežiaducich účinkov bola vypočítaná pomocou údajov pochádzajúcich z výsledkov interných klinických skúšaní použitých na pôvodné predloženie, ktoré boli zahrnuté do základného profilu bezpečnosti v rámci spoločného pracovného postupu v súvislosti so správou o periodickom rozbere bezpečnosti lieku č. GR/H/PSUR/0001/001, ktorý členské štáty schválili. Výbor CHMP považuje navrhnutý harmonizovaný súhrn charakteristických vlastností lieku odrážajúci tieto zmeny za prijateľný.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa zaoberal aj vplyvom vyššej počiatkovej dávky (v súlade s návrhom v časti 4.2) na možný výskyt nežiaducich účinkov lieku. Keďže táto počiatková dávka 12 mg/kg dvakrát denne (24 mg/kg/denne) nie je dostatočne stanovená, do súhrnu charakteristických vlastností lieku v časti 4.8 bolo vložené jasné vyhlásenie, že pacienti majú byť pri podávaní vyšších dávok 12 mg/kg dvakrát denne (24 mg/kg/denne) osobitne monitorovaní na nežiaduce účinky. Okrem toho, ako bolo uvedené vyššie, bol držiteľ povolenia na uvedenie na trh požiadaný, aby vypracoval primeranú štúdiu o bezpečnosti po uvedení lieku na trh s cieľom posúdiť bezpečnosť tejto vyššej dávky.

Časť 4.9 – Predávkovanie

U dospelaj populácie neboli pri predávkovaní teikoplanínom zistené žiadne nové osobitné reakcie. U pediatrickej populácie neboli vo väčšine prípadov predávkovania teikoplanínom hlásené nežiaduce účinky; pri súbežnej liečbe alebo klinickej situácii sa vyskytla nervozita a vracanie. Výbor CHMP považuje znenie základného profilu bezpečnosti schváleného v rámci spoločného pracovného postupu periodického rozboru bezpečnosti lieku (č. GR/H/PSUR/0001/001) za prijateľné.

Časť 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Antibakteriálne spektrum bolo aktualizované v súlade s poznámkou výboru CHMP k usmerneniu o hodnotení liekov indikovaných na liečbu bakteriálnych infekcií (CHMP/EWP/588/95 rev 2).

V súčasnej verzii kritických bodov MIC podľa EUCAST sa rezistenčný kritický bod pre *Staphylococcus aureus* znížil na >2 mg/ml s cieľom predísť hláseniu glycopeptidových stredne rezistentných izolátov *Staphylococcus aureus* (GISA), keďže závažné infekcie izolátov GISA nemožno liečiť zvýšenými dávkami vankomycínu alebo teikoplanínu.

Pokiaľ ide o rod *Enterococcus* spp., rezistenčný kritický bod pre teikoplanín bol znížený na >2 mg/ml s cieľom predísť chybnému hláseniu izolátov s Van-A sprostredkovanou rezistenciou. V prípade koagulázonegatívnych stafylokokov je rezistenčný kritický bod >4 mg/ml.

Mikrobiologické spektrum teikoplanínu zahŕňa stafylokoky vrátane baktérie *Staphylococcus aureus* citlivej alebo rezistentnej na meticilín, baktérie *Streptococcus pneumoniae* a ostatných streptokokov, najmä vrátane baktérie *Streptococcus pyogenes*, viridujúcich streptokokov a baktérie *Enterococcus faecalis*.

Nedávnymi časovo závislými štúdiami sa potvrdilo, že baktericídny účinok teikoplanínu *in vitro* je optimálne testovaný v súlade s usmerneniami CLSI s toleranciou definovanou po 24 hodinách.

Časť 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Harmonizovaná farmakokinetická sekcia v súhrne charakteristických vlastností lieku pre teikoplanín je založená na údajoch, ktoré boli prvýkrát uvedené v pôvodnej žiadosti o udelenie povolenia na uvedenie na trh, a na najnovších údajoch získaných po preskúmaní literatúry. Všeobecný formát, ktorý navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, je v súlade s usmernením EÚ o súhrne charakteristických

vlastností lieku a preto ho výbor CHMP považuje za prijateľný. Bola sem zahrnutá aj linearita farmakokinetiky a vyhlásenie o zameraní na špecifickú populáciu v súlade s uvedeným usmernením EÚ.

Časť 5.3 – Predklinické údaje o bezpečnosti

Navrhnutý harmonizovaný súhrn charakteristických vlastností lieku bol aktualizovaný o ďalšie informácie týkajúce sa cieľových orgánov a reprodukčnej toxicity. Hlásené predklinické údaje o bezpečnosti podporujú tieto navrhnuté zmeny a doplnenia a sú poskytované v rámci znaleckého posudku o toxikologickej a farmakologickej dokumentácii. Na žiadosť výboru CHMP bola doplnená ďalšia úprava znenia časti o reprodukčnej toxicite.

Písomná informácia pre používateľov

Na základe všetkých zmien v súhrne charakteristických vlastností lieku došlo k niekoľkým príslušným zmenám aj v písomnej informácii pre používateľov. Uskutočnil sa test zrozumiteľnosti, ktorý bol predložený počas postupu konania. Konečné znenie písomnej informácie pre používateľov schválil výbor CHMP.

Činnosti zamerané na minimalizáciu rizika

Štúdia o bezpečnosti po uvedení lieku na trh (PASS)

Keďže údaje týkajúce sa bezpečnosti počiatočnej dávky 12 mg/kg dvakrát denne (24 mg/kg/denne) sú obmedzené, výbor CHMP požiadal o vypracovanie štúdie o bezpečnosti po uvedení lieku na trh (PASS) s cieľom posúdiť bezpečnosť vyššej prvej dávky 12 mg/kg dvakrát denne. Táto štúdia o bezpečnosti po uvedení lieku na trh je podmienkou pre udelenie povolenia na uvedenie na trh.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží Európskej agentúre pre lieky a výboru PRAC na posúdenie protokol k štúdii v súlade s požiadavkami modulu GVP VIII (dodatok I). Protokoly, výňatky a správy o záverečnej štúdii sa predložia vo formáte stanovenom v prílohe III k vykonávaciemu nariadeniu Komisie (ES) č. 520/2012. Protokol k štúdii bude zaradený do elektronického registra štúdií EÚ o bezpečnosti po uvedení lieku na trh (EU PAS register) pred začatím zberu údajov.

Protokol k štúdii tejto neintervenečnej štúdie PASS sa predloží do 2 mesiacov od rozhodnutia Komisie.

Plán riadenia rizík (RMP)

Výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby do 6 mesiacov od rozhodnutia Komisie primerane riešil dôležité potenciálne riziká, najmä vyššiu frekvenciu nefrotoxicity a ostatných závažných reakcií s počiatočnou dávkou 12 mg/kg dvakrát denne (24 mg/kg/denne), predložil plán riadenia rizík. Do plánu riadenia rizík by sa mal zahrnúť aj protokol k štúdii o bezpečnosti po uvedení lieku na trh.

Odôvodnenie zmeny podmienok povolení na uvedenie na trh

Výbor CHMP na základe vyhodnotenia návrhov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh a diskusií vo výbore, prijal harmonizované informácie o produkte pozostávajúce zo súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov pre liek Targocid a súvisiace názvy.

Upravil sa aj harmonizovaný modul 3.

Výbor CHMP na základe uvedených skutočností usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Targocid a súvisiace názvy je priaznivý a harmonizované dokumenty obsahujúce informácie o produkte sú vhodné na schválenie.

Keďže

- výbor zvažil predloženie podnetu podľa článku 30 smernice 2001/83/ES;
- výbor zvažil zistené rozdiely v informáciách o produkte pre liek Targocid a súvisiace názvy so zreteľom na časti týkajúce sa terapeutickkej indikácie, dávkovania a spôsobu podávania, ako aj časti týkajúce sa kontraindikácií a osobitných upozornení a opatrení pri používaní, ako aj ostatné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku;
- výbor preskúmal dostupné údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, pochádzajúce z existujúcich klinických štúdií, údaje o dohlade nad liekmi a uverejnenú literatúru, ktoré odôvodňujú navrhnutú harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku;
- výbor súhlasil s harmonizáciou súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov navrhovanou držiteľom povolenia na uvedenie na trh,

výbor CHMP odporučil zmenu podmienok povolení na uvedenie na trh, pre ktoré sú súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov uvedené v prílohe III pre liek Targocid a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

Výbor CHMP okrem toho odporučil podmienky v súvislosti s povolením na uvedenie lieku na trh stanovené v prílohe IV.