

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Targocid in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Teikoplanin je antibiotik iz skupine glikopeptidov, ki nastane s fermentacijo bakterije *Actinoplanes teichomyceticus* z bakterijsko aktivnostjo *in-vitro* proti aerobnim in anaerobnim po Gramu pozitivnim bakterijam. Teikoplanin je kompleksen antibiotik, sestavljen iz šestih tesno povezanih glikopeptidnih podkomponent (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 in A2-5 iz skupine A2 in A3), kot je navedeno v trenutni monografiji Evropske farmakopeje (Ph. Eur.) za teikoplanin. Nekatere od podkomponent so v bistvu skupine manjših vrhov, zlasti A2-1, A2-3, A2-5 in A3. Podkomponente so ločene s tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti (HPLC) glede na polarnost.

Teikoplanin zavira rast dovzetnih organizmov, tako da posreduje pri biosintezi celične stene na mestu, ki je drugačno od mesta, na katerega so delovali betalaktamski antibiotiki. Sintezo peptidoglikana zavira posebna vezava na ostanke D-alanil-D-alanina.

Zaradi različnih nacionalnih odločitev držav članic o odobritvi dovoljenja za promet z zdravilom Targocid in s povezanimi imeni je Evropska komisija obvestila Evropsko agencijo za zdravila o uradni napotitvi v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES za razrešitev nesoglasij med nacionalnimi povzetki glavnih značilnosti zgoraj navedenih zdravil in s tem uskladitev povzetkov glavnih značilnosti zdravila v Evropski uniji.

- **Vidiki kakovosti**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je izkoristil priložnost za uskladitev dokumentacije o kakovosti za zdravilo Targocid in povezana imena kot del napotitvenega postopka.

Usklajena dokumentacija je bila predložena za zdravilno učinkovino (teikoplanin) in zdravila, ki vsebujejo to zdravilno učinkovino: Targocid 100 mg, 200 mg in 400 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje in Targocid 100 mg, 200 mg in 400 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje.

Informacije o zdravilni učinkovini so bile predložene v glavni dokumentaciji o zdravilni učinkovini (ASMF). Podrobne informacije o začetnih materialih, postopku fermentacije in čiščenja so bile predložene in sprejemljive.

Potrebna je bila uskladitev specifikacij zdravilne učinkovine, saj so bile v določenih državah članicah odobrene strožje omejitve za posamezne podkomponente kot v trenutni monografiji Evropske farmakopeje. Spekter podkomponent teikoplanina je bil bolje karakteriziran. Omejitve za vse posamezne podkomponente so bile sprejete na podlagi podatkov serije pri sproščanju in med preskušanjem stabilnosti. Učinkovitost zdravilne učinkovine teikoplanin je bila preskušena v skladu z monografijo Evropske farmakopeje za mikrobiološko določanje antibiotikov. Zaključiti je mogoče, da rezultati serije dokazujejo dobro doslednost proizvodnega procesa.

Za zdravilno učinkovino je bil izdan veljavni certifikat TSE.

Informacije o razvoju, proizvodnji in nadzoru končnega zdravila so bile zadovoljivo predstavljene. Dokumentacija končnega zdravila je bila posodobljena, tako da vključuje študije združljivosti z različnimi vrstami redčil, vrečkami PVC in brizgami, ter podatke o stabilnosti med uporabo.

Jakosti končnega zdravila teikoplanina so konvencionalno določene in predpisane glede na maso (npr. 200 mg in 400 mg), vendar je zaradi variabilnosti zdravilne učinkovine učinkovitost končnega zdravila, kot je bila določena z mikrobiološkim določanjem in prijavljena v i. e. (npr. 200 000 i. e. ali 400 000 i. e.), tista, ki določa kvantitativno količino zdravilne učinkovine v končnem zdravilu. Podatki o zdravilu so bili zato posodobljeni, tako da določajo kvalitativne in kvantitativne podrobnosti zdravilne učinkovine glede na maso in i. e.: ena viala vsebuje 200 mg (ali 400 mg) teikoplanina, kar je enakovredno 200.000 i. e. (ali 400.000 i. e.).

Rok uporabnosti zdravila podpirajo ustrezni podatki o stabilnosti.

Rezultati izvedenih testov nakazujejo zadovoljivo doslednost in enotnost pomembnih značilnosti kakovosti zdravila, na podlagi česar je mogoče sklepati, da bi zdravila morala izkazati zadovoljivo in enotno delovanje.

- **Klinični vidiki**

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Klinični razvoj se je osredotočal na dozornost po Gramu pozitivnih bakterij na teikoplanin in ne na določene indikacije. V skladu s smernicami za vrednotenje zdravil odbora CHMP, indiciranih za zdravljenje bakterijskih okužb (CPMP/EWP/558/95 rev 2), je bilo sprejeto za nadaljnjo opredelitev indikacij.

Učinkovitost teikoplanina pri zdravljenju po Gramu pozitivnih okužb je bila preučena v številnih kliničnih študijah, ki so bile predložene v osnovni vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom skupaj z referencami iz literature. Izvedeni sta bili dve klinični študiji, in sicer odprti neprimerjalni terapevtski študiji; evropska multicentrična študija (EG-87-42) in ameriška odprta multicentrična študija (N-86-04) ter pregled primerjalnih študij, opravljenih s teikoplaninom (EG-87-35). Pri večini bolnikov, ki so bili vključeni v študijo EG-87-42 (ki je bila večja od dveh neprimerjalnih študij), so sumili na po Gramu pozitivne okužbe z različnih mest, večina pa je imela okužbo kože in mehkih tkiv (OKMT), septikemijo ter okužbe kosti in sklepov. Nekaj je bilo tudi primerov endokarditisa, okužb dihalnih poti in okužb sečil.

Zdravljenje okužb zaradi po Gramu pozitivnih mikroorganizmov

Odbor CHMP je razpravljal o naslednjih okužbah zaradi po Gramu pozitivnih mikroorganizmov:

- Okužbe kože in mehkih tkiv (OKMT)

Klinična in bakteriološka učinkovitost teikoplanina je bila ugotovljena pri okužbah kože in mehkih tkiv (37,4 % vseh mest okužb) v študiji EG-87-42 (evropska multicentrična študija).

Odbor CHMP je zaključil, da mora biti teikoplanin indiciran pri zapletenih okužbah kože in mehkih tkiv, tj. resnih primerih, vendar ne za zdravljenje manjših okužb kože in mehkih tkiv skladno s smernicami Britanskega združenja za protimikrobno zdravljenje (BSAC), ki ne priporočajo sistemskih antibiotikov za zdravljenje manjših okužb kože in mehkih tkiv.

- Okužbe kosti in sklepov

Klinična in bakteriološka učinkovitost teikoplanina je bila ugotovljena v evropski multicentrični študiji kot tudi v ameriški odprti multicentrični študiji.

Po dogovoru odbora CHMP je bila indikacija za zdravljenje okužb kosti in sklepov ohranjena brez posebne navedbe osteomielitisa, septičnega artritisa in protezних okužb.

- Pljučnica in okužbe dihalnih poti

V študiji EG-87-42, tj. evropski multicentrični študiji, je imelo približno 9 % vključenih preiskovancev okužbe spodnjih dihalnih poti. Odstotek klinične ozdravitve in izboljšanja je znašal okrog 90 %, odstotek bakteriološkega uspeha pa 76 %. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je razpravljal tudi o drugih študijah.

Rezultati različnih študij, o katerih je razpravljal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, so pokazali, da teikoplanin sodeluje pri zdravljenju pljučnice. Odbor CHMP se je strinjal, da je teikoplanin lahko indiciran za zdravljenje pljučnice (bolnišnična in zunajbolnišnična okužba) brez omejitve uporabe glede na patogen. Kljub omejenemu spektru protibakterijske aktivnosti je bil v poglavje 4.4 vključen navzkrižni sklic s komentarjem o omejenem spektru protibakterijske uporabe in racionalne uporabe.

- Bakteriemija/septikemija/sepsa

Ker je „sepsa“ na splošno sekundarno stanje na primarnem mestu okužbe, sepsa ni bila upoštevana kot sprejemljiva za samostojno indikacijo in je bila zato izbrisana s seznama indikacij. Namesto tega je bila vključena indikacija za bakteriemijo skladno s smernicami za vrednotenje zdravil odbora CHMP, indiciranimi za zdravljenje bakterijskih okužb (CPMP/EWP/558/95 rev 2).

- Okužbe sečil

V študiji EG-87-42 (evropski multicentrični študiji) je bila klinična in bakteriološka učinkovitost teikoplanina ugotovljena pri okužbah sečil (8 % vseh mest okužb). Ker okužbe sečil v glavnem povzročajo po Gramu negativne okužbe, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom menil, da ima teikoplanin omejeno vlogo pri zdravljenju okužb sečil. Indikacija je bila zato omejena na zapletene okužbe sečil, in jo je odbor CHMP sprejel.

- Infektivni endokarditis

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni izvedel nobene posebne študije v podporo tej indikaciji. Kljub temu je bilo v odprte študije (EG-87-42 in N-86-04), ki so bile izvedene v podporo začetnemu dovoljenju za promet, vključenih nekaj primerov endokarditisa. V študiji EG-87-42 je bil klinični izid za endokarditis 83 % (brez bolnikov, ki jih ni bilo mogoče oceniti).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil dokaze iz publikacij v podporo uporabi teikoplanina v kombinaciji z drugimi protimikrobnimi sredstvi, na primer aminoglikozidi. Odbor CHMP se je zato strinjal s predlogom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da je treba teikoplanin uporabljati v kombinaciji z drugimi protimikrobnimi sredstvi, kot je primerno, kar je navedeno v navzkrižnem sklicu v poglavju 4.4.

- Peritonitis, povezan s kontinuirano ambulantno peritonealno dializo (CAPD)

Obstajajo dokazi, ki kažejo na učinkovitost teikoplanina pri tej indikaciji. V Cochranovi metaanalizi randomiziranih kontroliranih preskušanj pri odraslih in otrocih s peritonitisom, nastalim zaradi kontinuirane ambulantne peritonealne dialize, čeprav se delež primarnega odziva in relapsa med intraperitonealnimi (IP) režimi na podlagi glikopeptida in režimi cefalosporina prve generacije ni razlikoval, so glikopeptidni režimi verjetneje dosegli popolno ozdravitev, do neuspeha primernega zdravljenja pa je manj verjetneje prišlo pri teikoplaninu kot pri vankomicinu (Wiggins in sod. 2008)¹. Glede na vse razpoložljive podatke se je odbor CHMP strinjal, da mora ta indikacija ostati v usklajenem povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Profilaksa okužb zaradi po Gramu pozitivnih mikroorganizmov

Izvedene so bile štiri primerjalne študije profilaktične uporabe zdravila.

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

Študije, predložene v podporo profilaktični uporabi v srčni kirurgiji, nakazujejo, da teikoplanin ni učinkovit pri preprečevanju pooperativnih okužb.

Indikacija profilaktične uporabe teikoplanina v ortopedski kirurgiji ni bila ustrezno utemeljena. Podatki niso bili dovolj robustni, saj odprte primerjalne študije niso pokazale, da je teikoplanin boljši od primerljivih zdravil. Indikacija za profilaktično uporabo teikoplanina za odbor CHMP zato ni bila sprejemljiva.

Predloženi niso bili nobeni podatki v podporo uporabi teikoplanina pri preprečevanju infektivnega endokarditisa.

Glede profilaktične uporabe v zobni kirurgiji so rezultati pokazali, da je teikoplanin lahko uporaben. Vendar ta indikacija ni priporočena v trenutnih smernicah za zdravljenje infektivnega endokarditisa, kot je izpostavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, zato se je odbor CHMP strinjal, da se ta indikacija izbriše.

Zdravljenje driske in kolitisa zaradi okužbe z bakterijo *Clostridium difficile*

V kliničnem razvojnem programu teikoplanina so izvedli tri odprte nekontrolirane študije z intravensko formulacijo teikoplanina, ki so ga dali peroralno za drisko, povezano z jemanjem antibiotika (AAD), in psevdomembranskim kolitisom (PMC), ki ga povzroča bakterija *C. difficile*. V vseh primerih skupaj (skupni podatki) so zdravili 72 epizod okužb pri 71 odraslih bolnikih. Rezultati teh treh študij so pokazali, da teikoplanin dosega skupni delež kliničnega in bakteriološkega odziva skoraj 90 % pri bolnikih, pozitivnih na kulture in toksine. Farmakokinetiko teikoplanina za zdravljenje okužbe z bakterijo *Clostridium difficile* so preučevali v študiji DRC342-DLI073. Ta indikacija je bila za odbor CHMP sprejemljiva, saj se zdi, da se teikoplanin ne absorbira v veliki meri iz prebavnega trakta.

Pediatrična populacija

Poglavje 4.1 povzeka glavnih značilnosti zdravila ne vključuje pediatrične populacije v vseh državah članicah. V večini od njih je odmerjanje za otroke in novorojenčke omenjeno v poglavju 4.2.

Štiri klinične študije so zabeležile podatke pri otrocih, ki so prejeli zdravljenje s posebnimi pediatričnimi protokoli, ena študija pa je vključevala 7 novorojenčkov. Te študije so bile majhne in klinične izkušnje s teikoplaninom pri novorojenčkih, dojenčkih in otrocih so omejene. Kljub temu razpoložljivi podatki nakazujejo, da je teikoplanin, če se daje intravensko ali intramuskularno v odmerkih po 10 mg/kg vsakih 12 ur po 1 do 5 odmerkov (polnitveni odmerek), nato pa po 6 do 10 mg/kg enkrat na dan, učinkovit pri zdravljenju po Gramu pozitivnih okužb, kot so septikemija, okužbe kože in mehkih tkiv, okužbe kosti in sklepov, okužbe spodnjih dihalnih poti ter nevtropenije in povišane telesne temperature pri otrocih. Pri študijah z odraslimi bolniki je bila klinična ozdravitev > 80 %.

Ker se teikoplanin že uporablja pri otrocih v večini držav članic in ker klinične smernice priporočajo njegovo uporabo pri otrocih, je odbor CHMP podprl indikacijo za uporabo teikoplanina pri otrocih, novorojenčkih in dojenčkih.

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Protimikrobno delovanje teikoplanina naj bi bilo odvisno od najmanjših koncentracij, ki so večje od MIK določenih patogenov, pa tudi od časa, pri katerem so najmanjše koncentracije višje od MIK. Imetnik

dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal, da je treba za večino okužb vzdrževati najmanjšo koncentracijo 10 mg/l (izmerjeno s tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti) in da je treba pri resnih okužbah razmisliti o višjih koncentracijah od 15 do 30 mg/l za endokarditis, septični artritis in osteomielitis.

Na podlagi simulacij Monte Carlo, ki so jih izvedli Yamada in sod.², je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal polnitveni odmerek 6 mg/kg dvakrat na dan za tri dajanja pri večini okužb in 12 mg/kg dvakrat na dan za tri do pet dajanj pri okužbah kosti in sklepov ter pri infektivnem endokarditisu. Polnilni odmerek 12 mg/kg dvakrat na dan je v skladu s trenutnim priporočilom v povzetku glavnih značilnosti zdravila v Franciji in na Finskem. V poglavjih 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila je bilo vključeno opozorilo, da je treba pri odmerku, višjem od 12 mg/kg dvakrat na dan, bolnike skrbno nadzorovati zaradi možnega pojava neželenih učinkov.

Ker so varnostni podatki za polnilni odmerek 12 mg/kg dvakrat na dan (24 mg/kg/dan) omejeni, se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom strinjal z zahtevo odbora CHMP, da izvede ustrezno študijo o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, da oceni varnost višjega polnilnega odmerka 12 mg/kg dvakrat na dan (24 mg/kg/dan). Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je prav tako strinjal z zahtevo odbora CHMP, da predloži načrt za obvladovanje tveganja (v katerega bo vključen protokol študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet), zlasti za ustrezno preučitev pomembnega morebitnega tveganja povečane pogostnosti nefrotoksičnosti in drugih resnih neželenih učinkov pri polnilnih odmerkih 12 mg/kg dvakrat na dan (24 mg/kg/dan).

Kot je trenutna praksa v nekaterih državah članicah, je vzdrževalni odmerek 6 do 12 mg/kg enkrat na dan odvisen od vrste okužbe: 6 mg/kg enkrat na dan za zapletene okužbe kože, mehkih tkiv in sečil ter pljučnico in 12 mg/kg za okužbe kosti in sklepov ter endokarditis.

Skupno trajanje zdravljenja s teikoplaninom ni bilo natančno določeno, saj mora biti individualno prilagojeno glede na vrsto in resnost okužbe, klinični odziv bolnika in dejavnike bolnika, kot sta na primer starost in delovanje ledvic. Glede infektivnega endokarditisa je odbor CHMP menil, da bi bilo 21 dni najkrajše obdobje uporabe in da se je treba zdravljenju, daljšem od 4 mesecev, izogibati.

Način uporabe

Čeprav niso bili predloženi nobeni farmakokinetični dokazi, je bila utemeljitev za bolusno alternativo 30-minutnemu infundiranju za lajšanje uporabe pri bolnikih v nebolnišničnih okoljih za odbor CHMP sprejemljiva. Zdravilo Targocid se ne daje po intraventrikularni poti in je omenjeno kot posebno opozorilo v poglavju 4.4.

Merjenje serumske koncentracije

Podatki o merjenju najmanjših serumskih koncentracij teikoplanina z metodo tekočinske kromatografije visoke ločljivosti (HPLC) in imunskih testov s fluorescenčno polarizacijo (FPIA) so bili za odbor CHMP sprejemljivi. Ker je predlagano dajanje polnilnega odmerka od 3- do 5-krat, je bilo v povzetku glavnih značilnosti zdravila navedeno, da je treba najmanjše serumske koncentracije spremljati ob zaključku režima polnilnega odmerka. Merjenje najmanjših serumskih koncentracij je prav tako priporočeno vsaj enkrat na teden med vzdrževalnim zdravljenjem.

Pediatrična populacija

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.

V štirih objavljenih študijah v začetni dokumentaciji so režimi odmerjanja teikoplanina po študijah nihali od 6 mg/kg enote odmerka do polnilnega odmerka 10 mg/kg vsakih 12 ur za 3 odmerke, ki jim je sledil vzdrževalni odmerek 10 mg/kg na dan.

Čeprav ni bilo izvedeno modeliranje FK/FD, predlagano odmerjanje za otroke temelji na simulacijah Monte Carlo, ki so jih izvedli Lucas in sod. leta 2004³ in Reed leta 1997⁴, kar je bilo za odbor CHMP sprejemljivo.

Odrasli in starejši bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Vključena je bila zahteva za prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic od četrtega dneva zdravljenja s teikoplaninom.

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je dopolnil poglavje 4.3, tako da ta vključuje samo preobčutljivost na teikoplanin (ali na katero koli od pomožnih snovi).

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za usklajeni povzetek glavnih značilnosti zdravila je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal besedilo osnovnega varnostnega profila (CSP), ki je trenutno odobreno v okviru postopka delitve dela PSUR številka GR/H/PSUR/0001/001. Vse pomembne varnostne informacije, ki so bile vključene v povzetek glavnih značilnosti zdravila, so bile navedene po pomembnosti: preobčutljivostne reakcije, reakcije, povezane z infundiranjem (sindrom rdečega moža), resne bulozne reakcije (vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo), opozorilo glede možnih neželenih učinkov pri polnilnem odmerku, višjem od 12 mg/kg dvakrat na dan (24 mg/kg/dan), trombocitopenija, nefrotoksičnost, ototoksičnost in superinfekcije. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal spremenjeno opozorilo glede preobčutljivostnih reakcij, ki se nanašajo na smrtne primere, o katerih so poročali, in na okrepitev možnosti navzkrižne preobčutljivosti na vankomicin, kar je odbor CHMP sprejel. Pridobljeni niso bili nobeni podporni podatki za vključitev izjave „konvulzije po intraventrikularnem dajanju“. Kljub temu je bilo k temu poglavju dodano obvestilo, da „teikoplanina ni dovoljeno dajati po intraventrikularni poti“.

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V predlagani usklajeni povzetek glavnih značilnosti zdravila je bila dodana odsotnost medsebojnega delovanja med teikoplaninom in drugimi antibiotiki, antihipertenzivi, kardiotropnimi zdravili, antidiabetiki in anestetiki.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni izvedel nobenega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med zdravili, predstavljeni pa niso bili nobeni objavljeni podatki iz literature. V povzetek glavnih značilnosti zdravila je bila dodana izjava o odsotnosti posebnih študij medsebojnega delovanja, s čimer se je odbor CHMP strinjal.

Glede medsebojnega delovanja s teikoplaninom je znano, da je treba teikoplanin zaradi možnosti za povečane neželene učinke uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo nefrotoksična ali ototoksična zdravila, kot so na primer aminoglikozidi, amfotericin B, ciklosporin in furosemid. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal vključitev teh informacij v usklajen povzetek glavnih značilnosti zdravila, kar je bilo za odbor CHMP sprejemljivo.

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

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

Poglavje 4.6 – Plodnost, nosečnost in dojenje

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je uredil besedilo, tako da je v skladu s smernicami CSP in CHMP za oceno tveganja zdravil na človeško reprodukcijo in dojenje: Od podatkov do označevanja (EMA/CHMP/203927/2005). Predlagatelj ni predložil podatkov, ki bi dokazovali odsotnost učinka na dojene novorojenčke ali dojenčke; zato je bil stavek „Učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati, saj se teikoplanin ne absorbira peroralno“ izbrisan. Predlagatelj je skladno s smernicami odbora CHMP in smernicami za povzetek glavnih značilnosti zdravila vključil tudi informacije o plodnosti.

Predlagano besedilo je bilo za odbor CHMP sprejemljivo.

Poglavje 4.7 – Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Besedilo CSP, o katerem so se dogovorili med postopkom za delitev dela PSUR (GR/H/PSUR/0001/001), je bilo za odbor CHMP sprejemljivo.

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

Neželeni učinki, navedeni v CSP, o katerih so se dogovorili med postopkom za delitev dela PSUR številka GR/H/PSUR/0001/001, so bili vključeni v poglavje 4.8 predlaganega usklajenega povzetka glavnih značilnosti zdravila z uporabo priporočenih izrazov po MedDRA in razvrščeni glede na organske sisteme.

Pogostnost vseh navedenih neželenih učinkov je bila izračunana z uporabo podatkov iz rezultatov internih kliničnih preskušanj, uporabljenih za prvotno vlogo, ti pa so bili vključeni v CSP med postopkom za delitev dela PSUR številka GR/H/PSUR/0001/001, kar so države članice sprejele. Predlagan usklajen povzetek glavnih značilnosti zdravila z vključenimi spremembami je bil za odbor CHMP sprejemljiv.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je obravnaval tudi vpliv višjega polnilnega odmerka (kot je predlagan v poglavju 4.2) na možni pojav neželenih učinkov zdravila. Ker ta polnilni odmerek 12 mg/kg dvakrat na dan (24 mg/kg/dan) ni splošno priznan, je bila v poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila vključena jasna izjava, da je treba pri uporabi odmerka, višjega od 12 mg/kg dvakrat na dan (24 mg/kg/dan), bolnike še zlasti nadzorovati zaradi možnega pojava neželenih učinkov. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil prav tako pozvan, kot je navedeno zgoraj, da izvede ustrezno študijo o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, da oceni varnost tega višjega odmerka.

Poglavje 4.9 – Preveliko odmerjanje

Zabeležili niso nobenih posebnih reakcij zaradi prevelikega odmerka teikoplanina pri odrasli populaciji. Pri pediatrični populaciji pri večini primerov prevelikega odmerka niso poročali o neželenem učinku teikoplanina; k agitaciji in bruhanju so lahko prispevala sočasna zdravljenja ali klinični primeri. Besedilo CSP, o katerem so se dogovorili med postopkom za delitev dela PSUR (GR/H/PSUR/0001/001), je bilo za odbor CHMP sprejemljivo.

Poglavje 5.1 – Farmakodinamične lastnosti

Protibakterijski spekter je bil posodobljen skladno z navodili za vrednotenje zdravil odbora CHMP, indiciranimi za zdravljenje bakterijskih okužb (CPMP/EWP/588/95 rev 2).

V trenutni različici mejnih vrednosti MIK EUCAST je bila mejna vrednost odpornosti na bakterijo *Staphylococcus aureus* znižana na > 2 mg/ml, da bi se izognili poročanju o za glikopeptide intermediarno občutljivih izolatih *Staphylococcus aureus* (GISA), saj resnih okužb z izolati GISA ni mogoče zdraviti s povečanimi odmerki vankomicina ali teikoplanina.

Za bakterijo *Enterococcus* spp. je bila mejna vrednost odpornosti za teikoplanin znižana na > 2 mg/ml, da bi se izognili napačnemu poročanju o izolatih odpornosti, posredovane z genom van-A. Za koagulaza-negativne stafilokoke (CoNS) je mejna vrednost odpornosti > 4 mg/ml.

Mikrobiološki spekter teikoplanina obsega stafilokoke, vključno z bakterijo *Staphylococcus aureus*, ki je dovzetna ali odporna na meticilin, bakterijo *Streptococcus pneumoniae* in drugimi streptokoki, v glavnem streptokokni pirogeni, streptokoki skupine viridians in *Enterococcus faecalis*.

Nedavne študije časovne mikrobne inhibicije so pokazale, da je bakterijska aktivnost teikoplanina *in vitro* optimalno preverjena v skladu s smernicami CLSI s toleranco pri 24 urah.

Poglavje 5.2 – Farmakodinamične lastnosti

Uskladitev poglavja s farmakokinetiko v povzetku glavnih značilnosti teikoplanina temelji na podatkih, ki so bili predloženi v osnovni vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, in novejših podatkih iz raziskav v literaturi. Splošna oblika, ki jo je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je v skladu s smernicami EU za splošni povzetek glavnih značilnosti zdravila, zato je za odbor CHMP sprejemljiva. Vključeni sta bili tudi linearnost farmakokinetike in izjava o posebni populaciji, kar je v skladu z zgoraj omenjenimi smernicami EU.

Poglavje 5.3 – Predklinični podatki o varnosti

Predlagani usklajeni povzetek glavnih značilnosti zdravila je bil posodobljen z dodatnimi informacijami o ciljnih organih in toksičnosti za razmnoževanje. Zabeleženi predklinični varnostni podatki podpirajo predlagane spremembe in so navedeni v strokovnem poročilu o toksikološki in farmakološki dokumentaciji. V skladu z zahtevo odbora CHMP so bile vključene tudi nadaljnje spremembe besedila poglavja o toksičnosti za razmnoževanje.

Navodilo za uporabo

Po spremembah povzetka glavnih značilnosti zdravila so uvedli več ustreznih sprememb še v navodilo za uporabo. Izvedli so preverjanje berljivosti in rezultate predložili med napotitvenim postopkom. Končno besedilo navodil za uporabo je potrdil odbor CHMP.

Dejavnosti za zmanjšanje tveganja

Študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet

Ker so varnostni podatki za polnilni odmerek 12 mg/kg dvakrat na dan (24 mg/kg/dan) omejeni, je odbor CHMP imetnika dovoljenja za promet z zdravilom pozval, da izvede študijo o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, da oceni varnost polnilnega odmerka, višjega od 12 mg/kg dvakrat na dan. Ta študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet je bila sprejeta kot pogoj dovoljenja za promet z zdravilom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo Evropski agenciji za zdravila in odboru PRAC predložil protokol študije za oceno v skladu z zahtevami modula VIII GVP (Priloga I). Protokoli, povzetki in zaključna poročila o študiji bodo predložena v obliki, kot je navedena v Prilogi III Izvedbene uredbe Komisije (EU) št. 520/2012. Protokol študije bo vnesen v elektronski register študij o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet v EU (register EU PAS) pred začetkom zbiranja podatkov.

Protokol te neintervencijske študije varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet bo predložen v dveh mesecih po sklepu Komisije.

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Odbor CHMP je zahteval, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predloži RMP v šestih mesecih po sklepu Komisije, da ustrezno pojasni pomen potencialnih tveganj, zlasti povečano pogostnost nefrotoksičnosti in drugih resnih reakcij s polnilnimi odmerki 12 mg/kg dvakrat na dan (24 mg/kg/dan). V RMP mora biti vključen tudi protokol PASS.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Na podlagi ocene predlogov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in razprav odbora, je CHMP sprejel usklajene podatke o zdravilu Targocid in povezanih imenih, ki jih sestavljajo povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC), označevanje in navodila za uporabo.

Sprejet je bil tudi usklajen modul 3.

Na podlagi naštetega odbor CHMP meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Targocid in povezanih imen ugodno ter da je mogoče odobriti usklajene dokumente z informacijami o zdravilu.

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je upošteval napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES;
- Odbor je upošteval prepoznane razlike v podatkih o zdravilu Targocid in povezanih imenih glede poglavij o terapevtskih indikacijah, odmerjanju in načinu uporabe, kontraindikacijah ter posebnih opozoril in previdnostnih ukrepov, kakor tudi preostala poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila;
- Odbor je pregledal razpoložljive podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom iz obstoječih kliničnih študij, farmakovigilančnih podatkov in objavljene literature, ki utemeljujejo predlagano uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila;
- Odbor se je strinjal s predlagano uskladitvijo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo, kot jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom,

je Odbor CHMP priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom, za katera so povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo določeni v Prilogi III za zdravilo Targocid in povezana imena (glejte Prilogo I).

Poleg tega je priporočil pogoje za dovoljenje za promet z zdravilom, ki so navedeni v Prilogi IV.