

## **Bilaga II**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet  
för försäljning**

## Vetenskapliga slutsatser

### Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Targocid och associerade namn (se bilaga I)

Teikoplanin är ett glykopeptidantibiotikum som framställs genom jäsning av *Actinoplanes teichomyceticus* och har baktericid effekt *in vitro* mot aeroba och anaeroba grampositiva bakterier. Det är ett komplext antibiotikum som består av sex delkomponenter av närbesläktade glykopeptider (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 och A2-5, som utgör A2-gruppen, samt A3) enligt definitionen i den nuvarande monografin för teikoplanin i Europeiska farmakopén (Ph. Eur.). Några av delkomponenterna är i själva verket grupper av mindre toppar, nämligen A2-1, A2-3, A2-5 och A3. Delkomponenterna separeras med HPLC efter sin polaritet.

Teikoplanin hämmar tillväxten av känsliga organismer genom att interferera med cellväggens biosyntes på ett annat ställe än det som påverkas av betalaktamantibiotika. Syntesen av peptidoglykaner blockeras genom specifik bindning till D-alanyl-D-alaninrester.

På grund av de olika nationella beslut som fattats av medlemsstaterna rörande godkännandet av Targocid och associerade namn, underrättade Europeiska kommissionen EMA om en officiell hänskjutning enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för att åtgärda skillnader mellan de nationellt godkända produktresuméerna för ovan nämnda läkemedel och därmed harmonisera produktresuméerna inom EU.

- **Kvalitetsfrågor**

Innehavaren av godkännande för försäljning passade på att harmonisera kvalitetsdokumentationen för Targocid och associerade namn som en del av skiljedomsförfarandet.

Den harmoniserade dokumentationen tillhandahölls för den aktiva substansen (teikoplanin) och för läkemedel innehållande denna substans: Targocid 100, 200 och 400 mg pulver till injektionsvätska/infusionsvätska, lösning och Targocid 100, 200 och 400 mg pulver och vätska till injektionsvätska/infusionsvätska, lösning.

Information om den aktiva substansen tillhandahölls i en ASMF. Detaljerad information om utgångsmaterial, jäsning och reningsprocess tillhandahölls och befanns vara godtagbar.

Harmonisering av specifikationen för den aktiva substansen behövdes, eftersom snävare gränsvärden för de enskilda delkomponenterna godkändes i vissa medlemsstater, jämfört med nuvarande monografi i Ph. Eur. Spektrumet för teikoplanins delkomponenter har karakteriserats bättre. Gränsvärdena för alla enskilda delkomponenter fastställdes utifrån data för tillverkningsats vid frisläppande och under stabilitetstestning. Potensen hos den aktiva substansen teikoplanin testades enligt monografin i Ph. Eur. för mikrobiologisk analys av antibiotika. Man kan dra slutsatsen att resultaten för tillverkningsatserna visar god överensstämmelse med tillverkningsmetoden.

Ett giltigt TSE-certifikat tillhandahölls för den aktiva substansen.

Information om utveckling, tillverkning och kontroll av den färdiga produkten har presenterats på ett tillfredsställande sätt. Dokumentationen för den färdiga produkten uppdaterades till att inkludera kompatibilitetsstudier med olika typer av spädningsmedel, påsar och sprutor av PVC, tillsammans med stabilitetsdata vid användning.

Styrkan hos den färdiga produkten teikoplanin deklarerar på vedertaget sätt och uttrycks som massa (t.ex. 200 mg och 400 mg), men med tanke på variationen hos den aktiva substansen, är det potensen hos den färdiga produkten, vilken bestäms genom mikrobiologisk analys och anges i IE (t.ex. 200 000 IE eller 400 000 IE), som bestämmer den kvantitativa mängden aktiv substans i den färdiga

produkten. Produktinformationen uppdaterades därför så att den deklarerar kvalitativa och kvantitativa uppgifter om den aktiva substansen uttryckt i massa och IE: varje injektionsflaska innehåller 200 mg (eller 400 mg) teikoplanin motsvarande 200 000 IE (eller 400 000 IE).

Produktens hållbarhet stöds av relevant stabilitetsdata.

Resultaten av de tester som utförts visar tillfredsställande överensstämmelse och enhetlighet för viktiga kvalitetskaraktistika hos produkten och detta leder i sin tur till att dessa produkter bör ha tillfredsställande och enhetlig prestanda.

- **Kliniska frågor**

#### **Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer**

Den kliniska utvecklingen fokuserade på grampositiva bakteriers känslighet för teikoplanin och inte på specifika indikationer. I enlighet med riktlinjerna från kommittén för humanläkemedel (CHMP) för utvärdering av läkemedel indicerade för behandling av bakteriella infektioner (CPMP/EWP/558/95 rev 2), ansågs det vara acceptabelt att ytterligare karakterisera indikationerna.

Teikoplanins effekt vid behandling av grampositiva infektioner har undersökts i ett antal kliniska studier som lämnades in vid det initiala godkännandet tillsammans med litteraturreferenser. De kliniska studierna inkluderade två öppna, icke jämförande terapeutiska studier; den europeiska multicenterstudien (EG-87-42) och den amerikanska, öppna multicenterstudien (N-86-04), samt en översikt över de jämförande studier som genomförts med teikoplanin (EG-87-35). De flesta av de patienter som inkluderades i studie EG-87-42 (som var den större av de två icke jämförande studierna) hade misstänkta grampositiva infektioner på olika ställen, varav de flesta hade hud- och mjukdelsinfektioner (SSTI), septikemi och benvävnads- och ledinfektioner. Det fanns också ett fåtal fall med endokardit, luftvägsinfektioner och urinvägsinfektioner.

##### *Behandling av infektioner orsakade av grampositiva mikroorganismer*

Följande infektioner orsakade av grampositiva mikroorganismer diskuterades av CHMP:

- Hud- och mjukdelsinfektioner (SSTI)

Teikoplanins kliniska och bakteriologiska effekt visades vid SSTI (37,4 % av alla infektionsställen) i studie EG-87-42 (europeisk multicenterstudie).

CHMP drog slutsatsen att teikoplanin bör vara indicerat vid komplicerade SSTI, dvs. svåra fall, men inte för behandling av mindre SSTI i enlighet med riktlinjerna från BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy), vilka inte rekommenderar systemiska antibiotika för behandling av mindre SSTI.

- Benvävnads- och ledinfektioner

Teikoplanins kliniska och bakteriologiska effekt visades i både den europeiska multicenterstudien och den amerikanska öppna multicenterstudien.

Enligt överenskommelse med CHMP har indikationen för behandling av benvävnads- och ledinfektioner behållits utan att specifikt nämna osteomyelit, septisk artrit och prostetiska infektioner.

- Pneumoni och luftvägsinfektioner

I studie EG-87-42, den europeiska multicenterstudien, hade ungefär 9 % av de rekryterade försökspersonerna infektioner i de nedre luftvägarna. Frekvensen för kliniskt tillfrisknande och förbättring var omkring 90 % och den bakteriologiska lyckandefrekvensen var 76 %. Andra studier diskuterades också av innehavaren av godkännande för försäljning.

Resultaten från de olika studier som diskuterades av innehavaren av godkännande för försäljning tyder på att teikoplanin har en plats vid behandling av pneumoni. CHMP enades om att teikoplanin kan vara indicerat för behandling av pneumoni (sjukhusförvärvad och samhällsförvärvad pneumoni) utan att begränsa dess användning alltefter patogen organism. På grund av dess begränsade antibakteriella aktivitetsspektrum har dock en hänvisning till avsnitt 4.4, som kommenterar det begränsade antibakteriella användningsspektrumet och dess rationella användning, inkluderats.

- Bakteriemi/septikemi/sepsis

Eftersom "sepsis" i allmänhet är ett sekundärt tillstånd till en primär infektion, ansågs det inte vara acceptabelt som en fristående indikation och ströks därför från förteckningen över indikationer. Istället har indikationen bakteriemi inkluderats i enlighet med CHMP:s riktlinjer för utvärdering av läkemedel indicerade för behandling av bakteriella infektioner (CPMP/EWP/558/95 rev 2).

- Urinvägsinfektioner (UVI)

I studie EG-87-42 (europeisk multicenterstudie) har teikoplanins kliniska och bakteriologiska effekt visats vid UVI (8 % av alla infektionsställen). Med tanke på att UVI främst orsakas av gramnegativa infektioner ansåg innehavaren av godkännande för försäljning att teikoplanin har en begränsad roll vid behandling av UVI. Indikationen begränsades därför till komplicerade urinvägsinfektioner, vilket godkändes av CHMP.

- Infektiös endokardit

Ingen specifik studie har genomförts av innehavaren av godkännande för försäljning som stöd för denna indikation. Ett fåtal fall av endokardit ingick i de öppna studier (EG-87-42 och N-86-04) som genomfördes till stöd för det initiala godkännandet för försäljning. I studie EG-87-42 var det kliniska utfallet för endokardit 83 % (exklusive patienter som ansågs vara icke utvärderingsbara).

Innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll bevis från publikationer till stöd för användning av teikoplanin i kombination med andra antimikrobiella medel såsom aminoglykosider. Därför var CHMP överens med förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning att teikoplanin skulle användas i kombination med andra antimikrobiella medel när så är lämpligt, vilket hänvisas till i avsnitt 4.4.

- Peritonit i samband med kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (CAPD)

Det finns bevis som tyder på att teikoplanin är effektivt i denna indikation. Även om det primära svaret och återfallsfrekvensen inte skiljde sig mellan intraperitoneala (IP) glykopeptidbaserade regimer jämfört med första generationens cefalosporinregimer, så visade en Cochrane-metaanalys av randomiserade kontrollerade prövningar (RCT) på vuxna och barn med CAPD-associerad peritonit att det faktiskt var mer sannolikt att glykopeptidregimer gav fullständigt tillfrisknande och att det var mindre sannolikt att primär behandlingssvikt inträffade med teikoplanin än med vankomycin (Wiggins et al. 2008)<sup>1</sup>. Med hänsyn till all tillgänglig information, samtyckte CHMP till att denna indikation skulle finnas kvar i den harmoniserade produktresumén.

#### Profylax av infektioner orsakade av grampositiva mikroorganismer

Fyra jämförande studier av profylax genomfördes.

De studier som tillhandahölls som stöd för profylaktisk användning vid hjärtkirurgi tyder på att teikoplanin inte var effektivt när det gällde att förhindra postoperativa infektioner.

Indikationen för profylaktisk användning av teikoplanin vid ortopedisk kirurgi var inte tillfredsställande motiverad. Data ansågs inte vara tillräckligt robusta, eftersom det var öppna jämförande studier som inte visade att teikoplanin var bättre än jämförelseläkemedlen. Indikationen för profylaktisk användning av teikoplanin ansåg CHMP därför inte vara godtagbar.

---

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

Inga data till stöd för användning av teikoplanin vid profylax av infektiös endokardit lämnades in.

Beträffande tandkirurgisk profylax tyder resultaten på att teikoplanin kan vara användbart. Denna indikation rekommenderas dock inte i nuvarande riktlinjer för behandling av infektiös endokardit, vilket påpekades av innehavaren av godkännande för försäljning och därför ansåg CHMP att det var acceptabelt att stryka denna indikation.

#### Behandling av *Clostridium difficile*-associerad diarré och kolit

I det kliniska utvecklingsprogrammet för teikoplanin genomfördes tre öppna icke kontrollerade studier med teikoplanin intravenös formulering som administrerades oralt för antibiotikaassocierad diarré (AAD) och pseudomembranös kolit (PMC) orsakad av *C. difficile*. Totalt (poolade data) 72 infektionsepisoder behandlades hos 71 vuxna patienter. Resultaten från dessa tre studier visade att teikoplanin uppnår en total klinisk och bakteriologisk responsfrekvens på nästan 90 % hos odlings- och toxinpositiva patienter. Farmakokinetiken för teikoplanin vid behandling av *Clostridium difficile* undersöktes i studie DRC342-DLI073. Denna indikation ansåg CHMP vara godtagbar, eftersom det förefaller som om teikoplanin inte absorberas i någon större utsträckning från mag-tarmkanalen.

#### Pediatrik population

Avsnitt 4.1 i produktresumén inkluderar inte den pediatrika populationen i alla medlemsstater. I de flesta nämns doseringen för barn, nyfödda och spädbarn i avsnitt 4.2.

Fyra kliniska studier tillhandahöll data på barn som behandlats med specifika pediatrika protokoll och en studie som inkluderade 7 nyfödda. Dessa studier var små och den kliniska erfarenheten med teikoplanin hos nyfödda, spädbarn och barn är begränsad. Tillgängliga data tyder dock på att teikoplanin som administreras intravenöst eller intramuskulärt i doser på 10 mg/kg var 12:e timme i 1 till 5 doser (laddningsdoser), och därefter 6 till 10 mg/kg en gång dagligen, är effektivt vid behandling av grampositiva infektioner såsom septikemi, hud- och mjukdelsinfektioner, benvävnads- och ledinfektioner, infektioner i de nedre luftvägarna och vid neutropeni och feber hos barn. I överensstämmelse med vuxenstudierna var det kliniska tillfrisknandet >80 %.

Eftersom teikoplanin redan används hos barn i de flesta medlemsstater och kliniska riktlinjer rekommenderar dess användning hos barn, gav CHMP sitt stöd till indikationen för användning av teikoplanin hos barn, liksom hos nyfödda och spädbarn.

### **Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringsätt**

#### Dosering

Man tror att teikoplanins antimikrobiella aktivitet beror på att dalkoncentrationerna är högre än MIC (lägsta hämmande koncentration) för vissa patogener och att den även beror på den tid under vilken dalkoncentrationerna är högre än MIC. Innehavaren av godkännande för försäljning har föreslagit att en lägsta plasmakoncentration på 10 mg/l (mätt med högupplösande vätskekromatografi) bör behållas för de flesta infektioner och att högre koncentrationer på 15 till 30 mg/l för endokardit, septisk artrit och osteomyelit bör övervägas för svåra infektioner.

Baserat på de Monte Carlo-simuleringar som utförts av Yamada et al<sup>2</sup> har innehavaren av godkännande för försäljning föreslagit en laddningsdos på 6 mg/kg två gånger dagligen med 3 administreringar för de flesta infektioner och 12 mg/kg två gånger dagligen med 3 till 5 administreringar för benvävnads- och ledinfektioner och infektiös endokardit. Laddningsdosen på 12 mg/kg två gånger dagligen stämmer med vad som för närvarande rekommenderas i

---

<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.

produktresumén i Frankrike och Finland. En varning har inkluderats i avsnitt 4.4. och 4.8 i produktresumén om att patienterna särskilt bör övervakas med avseende på biverkningar när den högre dosen på 12 mg/kg administreras.

Eftersom det finns begränsade säkerhetsdata för laddningsdosen på 12 mg/kg två gånger dagligen (24 mg/kg/dag) har innehavaren av godkännande för försäljning samtyckt till CHMP:s begäran att genomföra en lämplig säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts (PASS) för att utvärdera säkerheten för den högre laddningsdosen på 12 mg/kg två gånger dagligen (24 mg/kg/dag). Innehavaren av godkännande för försäljning har också samtyckt till CHMP:s begäran att lämna in en riskhanteringsplan (i vilken PASS-protokollet ingår), i synnerhet för att på lämpligt hantera den stora potentiella risken för ökad frekvens av nefrotoxicitet och andra allvarliga biverkningar med laddningsdoser på 12 mg/kg två gånger dagligen (24 mg/kg/dag).

Eftersom det är nuvarande praxis i vissa medlemsstater behövs underhållsdosen på 6-12 mg/kg en gång dagligen beroende på typen av infektion: 6 mg/kg en gång dagligen för komplicerade hud-, mjukdels- och urinvägsinfektioner och pneumoni, och 12 mg/kg en gång dagligen för benvävnads- och ledinfektioner och endokardit.

Den totala behandlingstiden för teikoplanin har inte angivits exakt, eftersom den bör justeras individuellt beroende på bakomliggande infektionstyp och infektionens svårighetsgrad, patientens kliniska svar och patientfaktorer såsom ålder och njurfunktion. För infektiös endokardit ansåg CHMP att 21 dagar skulle vara den kortaste användningstiden och att behandling i mer än 4 månader ska undvikas.

#### Administreringsätt

Även om inga farmakokinetiska bevis har tillhandahållits, ansåg CHMP att den logiska grunden till att ha ett bolusalternativ till 30-minutersinfusionen för att underlätta användning i öppenvården var godtagbar. Targocid administreras inte intraventrikulärt och det nämns som en varning i avsnitt 4.4.

#### Mätning av serumkoncentration

Informationen om mätningen av lägsta serumkoncentrationer av teikoplanin med högupplösande vätskekromatografi (HPLC) och immunokemisk fluorescenspolarisation (FPIA) ansåg CHMP vara godtagbar. Eftersom det föreslås att laddningsdosen ska administreras 3 till 5 gånger, har det i produktresumén angetts att de lägsta serumkoncentrationerna ska övervakas efter avslutad laddningsdosregim. Mätning av lägsta serumkoncentrationer rekommenderas också minst en gång i veckan under underhållsbehandlingen.

#### Pediatrik population

I de fyra publicerade studierna i den initiala dokumentationen varierade doseringsregimerna för teikoplanin i studierna från en enhetsdos på 6 mg/kg till en laddningsdos på 10 mg/kg var 12:e timme i 3 doser följt av en underhållsdos på 10 mg/kg dagligen.

Även om ingen farmakokinetisk-farmakodynamisk modellering har gjorts, baseras den föreslagna doseringen för barn på Monte Carlo-simuleringar som utförts av Lucas et al 2004<sup>3</sup> och Reed 1997<sup>4</sup>, vilken CHMP ansåg vara godtagbar.

---

<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.

### Vuxna och äldre patienter med nedsatt njurfunktion

Kravet på justering av dosen hos patienter med nedsatt njurfunktion från den fjärde behandlingsdagen med teikoplanin har inkluderats.

#### **Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer**

Innehavaren av godkännande för försäljning har ändrat avsnitt 4.3 så att det bara inkluderar överkänslighet mot teikoplanin (eller mot något hjälpämne).

#### **Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet**

Ordalydelsen i den centrala säkerhetsprofilen (CSP), för närvarande godkänd i samband med arbetsdelningen vid den periodiska säkerhetsrapporten nummer GR/H/PSUR/0001/001, föreslogs av innehavaren av godkännande för försäljning för den harmoniserade produktresumén. All viktig säkerhetsinformation som inkluderats i produktresumén har angivits i viktighetsordning: överkänslighetsreaktioner, infusionsrelaterade reaktioner ("Red Man"-syndrom), svåra bullösa reaktioner (inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN)), varning om eventuella biverkningar vid den högre laddningsdosen på 12 mg/kg två gånger dagligen (24 mg/kg/dag), trombocytopeni, nefrotoxicitet, ototoxicitet och superinfektion. En modifierad varning avseende överkänslighetsreaktioner med anledning av de dödsfall som har rapporterats och för att förstärka risken för korsöverkänslighet mot vankomycin föreslogs av innehavaren av godkännande för försäljning och godkändes av CHMP. Inga stödande data för införande av påståendet "konvulsioner efter intraventrikulär administrering" togs fram. Trots det har en varning lagts till i detta avsnitt om att "teikoplanin ska inte administreras intraventrikulärt".

#### **Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Avsaknaden av interaktioner mellan teikoplanin och andra antibiotika, blodtryckssänkande medel, kardiopropa läkemedel, antidiabetika och anestetika har inkluderats i den föreslagna harmoniserade produktresumén.

Innehavaren av godkännande för försäljning har inte genomfört några farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner med teikoplanin, och inga publicerade data har tagits fram från litteraturen. Ett uttalande beträffande avsaknaden av specifika interaktionsstudier har lagts till i produktresumén av innehavaren av godkännande för försäljning och godkändes av CHMP.

Beträffande interaktioner med teikoplanin är det känt att på grund av risken för ökade biverkningar ska teikoplanin administreras med försiktighet hos patienter som samtidigt får nefrotoxiska eller ototoxiska läkemedel, såsom aminoglykosider, amfotericin B, ciklosporin och furosemid. Denna information har föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning i den harmoniserade produktresumén och CHMP ansåg att den var godtagbar.

#### **Avsnitt 4.6 – Fertilitet, graviditet och amning**

Innehavaren av godkännande för försäljning har anpassat testen så att den är i linje med CSP och CHMP:s riktlinjer för riskbedömning av läkemedel med avseende på mänsklig reproduktion och amning: från data till märkning (EMA/CHMP/203927/2005). Sökanden har inte tillhandahållit data för att visa avsaknad av effekt på ammade nyfödda eller spädbarn; därför har meningen "Inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn förväntas, eftersom teikoplanin inte absorberas oralt" strukits. I enlighet med CHMP:s riktlinjer och riktlinjerna för produktresuméer har sökanden även infogat information avseende fertilitet.

Den föreslagna ordalydelsen ansåg CHMP vara godtagbar.

#### **Avsnitt 4.7 – Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Den ordalydelse som CSP godkände under arbetsdelningen vid den periodiska säkerhetsrapporten (GR/H/PSUR/0001/001) ansåg CHMP vara godtagbar.

#### **Avsnitt 4.8 – Biverkningar**

Sammanfattningsvis har de biverkningar som anges i CSP och som man enades om under arbetsdelningen vid den periodiska säkerhetsrapporten nummer GR/H/PSUR/0001/001 inkluderats i avsnitt 4.8 i den föreslagna harmoniserade produktresumén med hjälp av MedDRA:s föredragna termer (PT) och klassificerade efter organsystemklass (SOC).

Frekvenserna av alla angivna biverkningar har beräknats med hjälp av data från interna kliniska provningsresultat som användes för den ursprungliga ansökan och dessa införlivades i CSP under arbetsdelningen vid den periodiska säkerhetsrapporten nummer GR/H/PSUR/0001/001, vilket accepterades av medlemsstaterna. Den föreslagna harmoniserade produktresumén som speglar ändringarna ansåg CHMP vara godtagbar.

Effekten av den högre laddningsdosen (som föreslås i avsnitt 4.2) på risken för uppkomst av biverkningar har också tagits upp av innehavaren av godkännande för försäljning. Eftersom denna laddningsdos på 12 mg/kg två gånger dagligen (24 mg/kg/dag) inte är ordentligt fastställd, har ett tydligt uttalande i avsnitt 4.8 inkluderats i produktresumén om att patienterna särskilt bör övervakas med avseende på biverkningar när högre doser på 12 mg/kg två gånger dagligen (24 mg/kg/dag) administreras. Som nämns ovan har innehavaren av godkännande för försäljning dessutom ombetts att genomföra en lämplig PASS för att utvärdera säkerheten med denna högre dos.

#### **Avsnitt 4.9 – Överdoser**

Inga specifika reaktioner på grund av överdosering av teikoplanin har identifierats i den vuxna populationen. I den pediatrika populationen rapporterades inte någon biverkning i de flesta fall av överdosering av teikoplanin; agitation och kräkningar förväxlas med samtidiga behandlingar eller den kliniska situationen. Den ordalydelse som CSP godkände under arbetsdelningen vid den periodiska säkerhetsrapporten (nummer GR/H/PSUR/0001/001) ansåg CHMP vara godtagbar.

#### **Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper**

Det antibakteriella spektrumet har uppdaterats i enlighet med CHMP:s riktlinjer för utvärdering av läkemedel indicerade för behandling av bakteriella infektioner (CHMP/EWP/588/95 rev 2).

I nuvarande version av EUCAST:s MIC-brytpunkter har resistensbrytpunkten för *Staphylococcus aureus* reducerats till >2 mg/ml för att undvika rapportering av intermedieärt glykopeptidresistent *Staphylococcus aureus* (GISA)-isolat, eftersom allvarliga infektioner med GISA-isolat inte går att behandla med ökade doser av vankomycin eller teikoplanin.

Beträffande *Enterococcus* spp. har resistensbrytpunkten för teikoplanin reducerats till >2 mg/ml för att undvika felaktig rapportering av isolat med Van-A-medierad resistens. För koagulasnegativa stafylokocker (KNS) är resistensbrytpunkten >4 mg/ml.

Teikoplanins mikrobiologiska spektrum täcker stafylokocker inklusive *Staphylococcus aureus* som är känsliga eller resistenta mot meticillin, *Streptococcus pneumoniae* och andra streptokocker som främst omfattar *Streptococcus pyogenes*, streptokocker i viridansgruppen och *Enterococcus faecalis*.

Nyligen genomförda studier på tidsberoende avdödning bekräftar att teikoplanins baktericida effekt in vitro är optimalt testad i enlighet med CLSI:s riktlinjer, med tolerans definierad vid 24 timmar.

#### **Avsnitt 5.2 – Farmakodynamiska egenskaper**

Harmonisering av det farmakokinetiska avsnittet i produktresumén för teikoplanin baseras på de data som först tillhandahölls i den initiala ansökan om godkännande för försäljning och senare data som hämtats från en litteraturundersökning. Det allmänna format som föreslogs av innehavaren av godkännande för försäljning överensstämmer med EU:s riktlinjer för produktresuméer och därför anser CHMP att det är godtagbart. Farmakokinetisk linjäritet samt ett påstående som avser särskilda populationer har också inkluderats, i överensstämmelse med ovan nämnda EU-riktlinjer.



### **Avsnitt 5.3 – Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Den föreslagna harmoniserade produktresumén har uppdaterats med ytterligare information om målorgan och reproduktionstoxikologiska effekter. De prekliniska säkerhetsdata som rapporterats stödjer dessa föreslagna ändringar och tillhandhålls i expertrapporten med den toxikologiska och farmakologiska dokumentationen. Ytterligare ändringar av ordalydelsen i avsnittet med reproduktionstoxikologiska effekter har inkluderats, enligt begäran från CHMP.

#### **Bipacksedel**

Efter alla ändringarna i produktresumén finns det flera motsvarande ändringar i bipacksedeln. Ett läsbarhetstest genomfördes och lämnades in under skiljedomsförfarandet. Den slutliga ordalydelsen i bipacksedeln godkändes av CHMP.

#### **Riskminimeringsåtgärder**

##### Säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts (PASS)

Eftersom det finns begränsade säkerhetsdata för laddningsdosen på 12 mg/kg två gånger dagligen (24 mg/kg/dag) har CHMP uppmanat innehavaren av godkännande för försäljning att genomföra en säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts (PASS) för att utvärdera säkerheten för den högre laddningsdosen på 12 mg/kg två gånger dagligen. Denna PASS införs som ett villkor för godkännandet för försäljning.

Innehavaren av godkännande för försäljning ska lämna in studieprotokollet för bedömning till Europeiska läkemedelsmyndigheten och till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) i enlighet med kraven i GVP modul VIII (tillägg I). Protokollen, sammanställningarna och de slutliga studierapporterna ska lämnas in i det format som anges i bilaga III i kommissionens genomförandeförordning (EU) nr 520/2012. Studieprotokollet ska föras in i EU:s elektroniska register över studier efter det att produkten godkänts (EU:s PAS-register) innan datainsamlingen börjar.

Studieprotokollet för denna PASS-observationsstudie ska lämnas in inom två månader från kommissionens beslut.

#### **Riskhanteringsplan (RMP)**

CHMP har begärt att innehavaren av godkännande för försäljning ska lämna in en riskhanteringsplan (RMP) inom 6 månader efter kommissionens beslut för att på ett tillfredsställande sätt kunna hantera de stora potentiella riskerna, i synnerhet den ökade frekvensen av nefrotoxicitet och andra allvarliga biverkningar med laddningsdoser på 12 mg/kg två gånger dagligen (24 mg/kg/dag). PASS-protokollet ska också inkluderas i RMP.

#### **Skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning**

Sammanfattningsvis, baserat på bedömningen av de förslag som innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in och kommitténs diskussioner, antog CHMP den harmoniserade produktinformationen som består av produktresumén, märkningen och bipacksedlarna, för Targocid och associerade namn.

En harmoniserad modul 3 antogs också.

Baserat på ovanstående anser CHMP att nytta-riskförhållandet för Targocid och associerade namn är fördelaktigt och att de harmoniserade produktinformationsdokumenten ska godkännas.

Skälen är följande:

- Kommittén beaktade hänskjutningen enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén beaktade de identifierade skillnaderna i produktinformationen för Targocid och associerade namn med avseende på avsnitten med terapeutiska indikationer, dosering och administreringsätt, kontraindikationer samt varningar och försiktighet, liksom övriga avsnitt i produktresumén.
- Kommittén granskade tillgängliga data som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning från de befintliga kliniska studierna, säkerhetsdata och publicerad litteratur som motiverar den föreslagna harmoniseringen av produktresumén.
- Kommittén samtyckte till den harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedel som innehavaren av godkännande för försäljning föreslagit.

CHMP har rekommenderat ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av Targocid och associerade namn (se bilaga I), för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln finns i bilaga III.

Dessutom har CHMP rekommenderat att villkoren för godkännandet för försäljning anges i bilaga IV.