

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek registrace

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Targocid a souvisejících názvů (viz příloha I)

Teikoplanin je glykopeptidové antibiotikum produkované fermentací bakterie *Actinoplanes teichomyceticus* s baktericidním *in vitro* účinkem na aerobní i anaerobní grampozitivní bakterie. Jedná se o komplexní antibiotikum sestávající ze šesti úzce souvisejících glykopeptidových subkomponent (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 a A2-5 tvořících skupiny A2 a A3) dle definice v současné monografii Evropského lékopisu (Ph. Eur.) pro teikoplanin. Některé ze subkomponent jsou vlastně skupiny menších koncentrací, konkrétně A2-1, A2-3, A2-5 a A3. Subkomponenty se podle své polariry oddělují za použití vysoce účinné kapalinové chromatografie (HPLC).

Teikoplanin inhibuje růst citlivých organismů interferencí s biosyntézou buněčné stěny v jiném místě, než ve kterém působí betalaktamová antibiotika. Syntéza peptidoglykanů je blokována specifickou vazbou na rezidua D-alanyl-D-alaninu.

Vzhledem k tomu, že v členských státech byla přijata různá vnitrostátní rozhodnutí týkající se registrace přípravku Targocid a souvisejících názvů, informovala Evropská komise agenturu EMA o oficiálním předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES, aby se odstranily rozdíly mezi souhrny údajů o výše uvedených přípravcích, které byly schváleny jednotlivými státy, a tímto způsobem se tyto souhrny údajů o přípravcích sjednotily v celé Evropské unii.

• Otázky kvality

Držitel rozhodnutí o registraci využil příležitosti sjednotit dokumentaci týkající se kvality přípravku Targocid a souvisejících názvů jako součást tohoto postupu přezkoumání.

Sjednocení dokumentace bylo provedeno pro léčivou látku (teikoplanin) i pro přípravky, které tuto látku obsahují: přípravek Targocid 100, 200 a 400 mg, prášek pro injekční/infuzní roztok a přípravek Targocid 100, 200 a 400 mg, prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok.

Informace o léčivé látce byly předloženy v základním dokumentu o účinné látce (ASMF). Byly uvedeny detailní informace o výchozích materiálech a o postupu fermentace i purifikace, které byly shledány jako přijatelné.

Bylo nutno sjednotit specifikaci léčivé látky, protože v některých členských státech byly pro jednotlivé subkomponenty schváleny přísnější limity oproti současné monografii Evropského lékopisu. Bylo lépe charakterizováno spektrum subkomponent teikoplaninu. Pro jednotlivé subkomponenty byly stanoveny limity na základě údajů z propouštění šarží a během testování stability. Síla teikoplaninu jako léčivé látky se testuje podle monografie Evropského lékopisu pro mikrobiologické zkoušky antibiotik. Závěrem lze říci, že výsledky šarží prokázaly, že výrobní postup vykazuje dobrou konzistenci.

Léčivé látce byl udělen platný certifikát TSE.

Informace o vývoji, výrobě a kontrole hotového přípravku byly předloženy uspokojivým způsobem. Dokumentace hotového přípravku byla doplněna o studie kompatibility s různými typy rozpouštědel, PVC vaků a injekčních stříkaček, společně s údaji o stabilitě během používání přípravku.

Síla hotového přípravku obsahujícího teikoplanin je konvenčně uváděna a předepisována v jednotkách hmotnosti (např. 200 mg a 400 mg), ale vzhledem k variabilitě léčivé látky je kvantitativní množství léčivé látky v hotovém přípravku určeno silou hotového přípravku, která se stanoví na základě mikrobiálního testu a udává se v mezinárodních jednotkách (např. 200 000 IU nebo 400 000 IU). Informace o přípravku byly tudíž aktualizovány, aby vypovídaly o kvalitativních a kvantitativních

údajích léčivé látky z hlediska množství a IU: každá injekční lahvička obsahuje 200 mg (nebo 400 mg) teikoplaninu, což je ekvivalentní 200 000 IU (nebo 400 000 IU).

Doba použitelnosti přípravku je podpořena relevantními údaji o stabilitě.

Výsledky provedených testů prokazují uspokojivou shodu a jednotnost důležitých charakteristik kvality přípravků, což vede k závěru, že by tyto přípravky měly mít klinicky uspokojivý a jednotný účinek.

- **Klinické otázky**

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Klinický vývoj se zaměřil na citlivost grampozitivních bakterií vůči teikoplaninu, a nikoli na konkrétní indikace. V souladu s pokynem výboru CHMP pro hodnocení léčivých přípravků indikovaných k léčbě bakteriálních infekcí (*Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections*) (CPMP/EWP/558/95 rev 2) byla další kvalifikace indikací považována za přijatelnou.

Účinnost teikoplaninu při léčbě grampozitivních infekcí byla zkoumána v řadě klinických studií, které byly předloženy v rámci původní registrace společně s odkazy na literaturu. Klinické studie zahrnovaly dvě nekomparativní otevřené terapeutické studie; evropskou multicentrickou studii (EG-87-42) a americkou otevřenou multicentrickou studii (N-86-04) a dále přezkum komparativních studií provedených u teikoplaninu (EG-87-35). U většiny pacientů zařazených do studie EG-87-42 (rozsáhlejší studie ze dvou uvedených nekomparativních studií) existovalo podezření na grampozitivní infekce na různých místech, přičemž většina pacientů trpěla infekcí kůže a měkkých tkání (SSTI), septikemií a infekcí kostí a kloubů. Vyskytlo se také několik případů endokarditid, infekcí dýchacích cest a infekcí močových cest.

Léčba infekcí vyvolaných grampozitivními mikroorganismy

Výbor CHMP projednal následující infekce vyvolané grampozitivními mikroorganismy:

- Infekce kůže a měkkých tkání

Ve studii EG-87-42 (evropská multicentrická studie) byla prokázána klinická i bakteriologická účinnost teikoplaninu u infekcí kůže a měkkých tkání (37,4 % všech míst postižených infekcí).

Výbor CHMP dospěl k závěru, že teikoplanin by měl být indikován u komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání, tj. u závažných případů, ale nikoli k léčbě méně závažných infekcí kůže a měkkých tkání, což je v souladu s pokynem Britské společnosti pro antimikrobiální chemoterapii (BSAC), který nedoporučuje systémová antibiotika k léčbě méně závažných infekcí kůže a měkkých tkání.

- Infekce kostí a kloubů

V evropské multicentrické studii i v americké otevřené multicentrické studii byla prokázána klinická i bakteriologická účinnost teikoplaninu.

Jak již výbor CHMP odsouhlasil, byla zachována indikace léčby infekcí kostí a kloubů bez konkrétního uvedení osteomyelitidy, septické artritidy a infekcí způsobených protetickou pomůckou.

- Pneumonie a infekce dýchacích cest

Do evropské multicentrické studie EG-87-42 bylo zařazeno přibližně 9 % subjektů s infekcemi dýchacích cest. Míra klinického vyléčení a zlepšení stavu dosáhla asi 90 % a míra bakteriologické úspěšnosti činila 76 %. Držitel rozhodnutí o registraci projednal také další studie.

Výsledky různých studií uvedených držitelem rozhodnutí o registraci naznačují, že teikoplanin má v léčbě pneumonie opodstatnění. Výbor CHMP souhlasil s tím, že teikoplanin lze indikovat k léčbě pneumonie (nozokomiální i komunitní pneumonie) bez omezení použití v závislosti na patogenu.

Vzhledem k omezenému rozsahu antibakteriální účinnosti byl však zařazen křížový odkaz na bod 4.4 týkající se omezeného rozsahu antibakteriálního použití a jeho racionálního použití.

- Bakteriémie/septikémie/sepse

Jelikož „sepse“ je obvykle druhotný stav po infekci primárního ložiska, nepovažovalo se za přijatelné, aby byla samostatnou indikací, a byla proto odstraněna ze seznamu indikací. V souladu s pokynem výboru CHMP k hodnocení léčivých přípravků indikovaných k léčbě bakteriálních infekcí (CPMP/EWP/558/95 rev 2) byla do seznamu indikací místo sepse zařazena bakteriémie.

- Infekce močových cest

Ve studii EG-87-42 (evropská multicentrická studie) byla prokázána klinická i bakteriologická účinnost teikoplaninu u infekcí močových cest (8 % všech míst postižených infekcí). Vzhledem k tomu, že infekce močových cest jsou způsobeny zejména gramnegativními infekcemi, zastával držitel rozhodnutí o registraci názor, že teikoplanin má v léčbě infekcí močových cest pouze omezenou roli. Indikace byla tudíž omezena na komplikované infekce močových cest, což výbor CHMP akceptoval.

- Infekční endokarditida

Na podporu této indikace neprovedl držitel rozhodnutí o registraci žádnou konkrétní studii. Několik případů endokarditidy bylo nicméně zařazeno do otevřených studií (EG-87-42 a N-86-04) provedených na podporu výchozí registrace. Ve studii EG-87-42 činil klinický výsledek u endokarditidy 83 % (vyjma pacientů považovaných za nevyhodnotitelné).

Držitel rozhodnutí o registraci poskytl důkazy z publikací na podporu použití teikoplaninu v kombinaci s dalšími antimikrobiálními léky, např. aminoglykosidy. Výbor CHMP proto souhlasil s návrhem držitele rozhodnutí o registraci, aby se teikoplanin v případě potřeby používal v kombinaci s dalšími antimikrobiálními léky, jak je uvedeno v křížovém odkaze v bodě 4.4.

- Peritonitida spojená s kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD)

Existují důkazy naznačující, že teikoplanin je v této indikaci účinný. V Cochraneově metaanalýze randomizovaných kontrolovaných studií u dospělých a dětí s peritonitidou spojenou s CAPD byla u režimů založených na glykopeptidech vyšší pravděpodobnost úplného uzdravení a selhání primární léčby u teikoplaninu bylo méně pravděpodobné než u vankomycinu, ačkoli se míry primární odpovědi ani recidivy nelišily u intraperitoneálních režimů založených na glykopeptidech v porovnání s režimy, v rámci kterých jsou podávány cefalosporiny první generace (Wiggins a kol. 2008)¹. Při zvážení veškerých dostupných informací souhlasí výbor CHMP s tím, že tato indikace by měla ve sjednoceném souhrnu údajů o přípravku zůstat.

Profylaxe infekcí způsobených grampozitivními mikroorganismy

Byly provedeny čtyři komparativní studie profylaxe.

Studie provedené na podporu profylaktického použití v kardiovaskulární chirurgii naznačují, že teikoplanin nebyl při prevenci pooperačních infekcí účinný.

Indikace profylaktického použití teikoplaninu v ortopedické chirurgii nebyla dostatečně zdůvodněna. Údaje nejsou považovány za dostatečně přesvědčivé, protože se jednalo o otevřené komparativní studie, které neprokázaly, že by byl teikoplanin lepší než srovnávací léky. Výbor CHMP tudíž nepovažoval indikaci profylaktického použití teikoplaninu za přijatelnou.

Nebyly předloženy žádné údaje na podporu použití teikoplaninu při prevenci infekční endokarditidy.

Z výsledků studií vyplývá, že by teikoplanin mohl být užitečný v rámci profylaxe ve stomatochirurgii. Podle sdělení držitele rozhodnutí o registraci však tato indikace není doporučena v současných

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

pokynech týkajících se léčby infekční endokarditidy, výbor CHMP proto považoval odstranění této indikace za přijatelné.

Léčba průjmu a kolitidy souvisejících s infekcí způsobenou bakterií *Clostridium difficile*

V programu klinického vývoje teikoplaninu byly provedeny tři otevřené nekontrolované studie s intravenózní formou teikoplaninu podávaného perorálně u průjmu spojeného s použitím antibiotik (AAD) a u pseudomembranózní kolitidy (PMC) způsobené bakterií *C. difficile*. Celkem (sdružené údaje) bylo léčeno 72 epizod infekce u 71 dospělých pacientů. Výsledky z těchto tří studií ukazují, že teikoplanin dosáhl obecné míry klinické a bakteriologické odpovědi celkem u 90 % pacientů s pozitivními kulturami a toxiny. Ve studii DRC342-DLI073 byla zkoumána farmakokinetika teikoplaninu pro léčbu infekcí způsobených bakterií *Clostridium difficile*. Tuto indikaci považoval výbor CHMP za přijatelnou, protože se teikoplanin zřejmě nevstřebává ve větší míře v gastrointestinálním traktu.

Pediatrická populace

Bod 4.1 souhrnu údajů o přípravku nezahrnuje pediatrickou populaci ve všech členských státech. Ve většině z nich je dávkování u dětí a novorozenců zařazeno do bodu 4.2.

Údaje o dětech léčených pomocí specifických pediatrických protokolů pocházejí ze čtyř klinických studií a jedné studie, která zahrnovala 7 novorozenců. Tyto studie byly malého rozsahu a klinické zkušenosti s teikoplaninem u novorozenců, kojenců a dětí jsou omezené. Dostupné údaje nicméně naznačují, že teikoplanin podávaný intravenózně nebo intramuskulárně v dávce 10 mg/kg každých 12 hodin s četností 1–5 dávek (počáteční dávkování) a poté 6 až 10 mg/kg jednou denně je účinný při léčbě gram pozitivních infekcí, jako je septikemie, infekce kůže a měkkých tkání, infekce kostí a kloubů, infekce dolních dýchacích cest a neutropenie a horečky u dětí. Ve shodě se studiemi u dospělých byla míra klinického vyléčení > 80 %.

Protože teikoplanin se již u dětí ve většině členských států používá a klinické pokyny jeho použití u dětí doporučují, výbor CHMP indikaci použití teikoplaninu u dětí i novorozenců a kojenců podpořil.

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Dávkování

Antimikrobiální aktivita teikoplaninu závisí zřejmě na tom, aby byly průběžné koncentrace vyšší než minimální inhibiční koncentrace (MIC) konkrétních patogenů, a také závisí na délce období, po které průběžné koncentrace zůstávají vyšší než MIC. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl, aby byla průběžná koncentrace v plazmě u většiny infekcí udržována na úrovni 10 mg/l (měřeno vysoce účinnou kapalinovou chromatografií) a aby se u endokarditidy, septické artritidy a osteomyelitidy v případě závažných infekcí zohlednily vyšší koncentrace 15 až 30 mg/l.

Na základě simulačních metod Monte Carlo, které provedl Yamada a kol.², navrhl držitel rozhodnutí o registraci pro většinu infekcí počáteční dávku 6 mg/kg dvakrát denně ve třech podáních a dávku 12 mg/kg dvakrát denně ve třech až pěti podáních u infekcí kostí a kloubů a infekční endokarditidy. Počáteční dávka 12 mg/kg dvakrát denně je v souladu s dávkou, která je v současné době doporučena v souhrnu údajů o přípravku ve Francii a Finsku. Do bodů 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku bylo zařazeno upozornění, že vzhledem k možným nežádoucím účinkům je nutno sledovat pacienty, kterým se podává dávka vyšší než 12 mg/kg dvakrát denně.

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.

Protože existují pouze omezené údaje týkající se bezpečnosti počáteční dávky 12 mg/kg dvakrát denně (24 mg/kg/den), souhlasil držitel rozhodnutí o registraci s požadavkem výboru CHMP týkajícím se provedení vhodné preregistrační studie bezpečnosti (PASS) za účelem hodnocení bezpečnosti vyšší počáteční dávky 12 mg/kg dvakrát denně (24 mg/kg/den). Držitel rozhodnutí o registraci také souhlasil s požadavkem výboru CHMP, aby předložil plán řízení rizik (v němž bude zahrnut i protokol studie PASS), zejména s odpovídajícím zaměřením na významné možné riziko zvýšené četnosti nefrotoxicity a dalších závažných nežádoucích účinků u počátečních dávek 12 mg/kg dvakrát denně (24 mg/kg/den).

V některých členských státech je běžnou praxí udržovací dávka 6-12 mg/kg v závislosti na typu infekce: 6 mg/kg u komplikovaných infekcí kůže, měkkých tkání a močových cest a u pneumonie a 12 mg/kg u infekcí kostí a kloubů a u endokarditidy.

Celková délka léčby teikoplaninem nebyla přesně stanovena, protože je nutno léčbu upravit individuálně podle typu základního onemocnění a závažnosti infekce, podle klinické odpovědi pacienta a podle dalších faktorů, jako je věk a funkce ledvin pacienta. Výbor CHMP usoudil, že minimální délka léčby u infekční endokarditidy by měla činit 21 dní a že by léčba neměla trvat déle než 4 měsíce.

Způsob podání

Ačkoli nebyly předloženy farmakokinetické důkazy, považoval výbor CHMP zdůvodnění podávání bolusu alternativně k třicetiminutové infuzi pro usnadnění podávání v ambulantních podmínkách za přijatelné. Přípravek Targocid se nepodává intraventrikulárně, což je uvedeno ve zvláštním upozornění v bodě 4.4.

Měření sérové koncentrace

Informace o měření průběžných sérových koncentrací teikoplaninu pomocí vysoce účinné kapalinové chromatografie (HPLC) a metody fluorescenční polarizační imunoanalýzy (FPIA) považoval výbor CHMP za přijatelné. Protože je navrhováno, aby byla počáteční dávka podávána třikrát až pětkrát, je v souhrnu údajů o přípravku uvedeno, že by se průběžné sérové koncentrace měly po ukončení počátečního dávkovacího režimu sledovat. Měření průběžných sérových koncentrací se také doporučuje minimálně jednou týdně během udržovací léčby.

Pediatrická populace

Ve čtyřech zveřejněných studiích z výchozí dokumentace se režimy dávkování teikoplaninu pohybovaly v jednotlivých studiích od 6 mg/kg jednotky dávky až po počáteční dávku 10 mg/kg každých 12 hodin ve 3 dávkách s následnou denní udržovací dávkou 10 mg/kg.

Ačkoli nebylo provedeno žádné farmakokinetické/farmakodynamické (PK-PD) modelování, je navrhované dávkování u dětí odvozeno ze simulací Monte Carlo, které provedl Lucas a kol. v roce 2004³ a Reed v roce 1997⁴ a které považoval výbor CHMP za přijatelné.

Dospělí a starší pacienti s poruchou funkce ledvin

Byl zařazen požadavek na úpravu dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin od čtvrtého dne léčby teikoplaninem.

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

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

Bod 4.3 – Kontraindikace

Držitel rozhodnutí o registraci pozměnil bod 4.3 pouze tak, že zařadil hypersenzitivitu na teikoplanin (nebo na kteroukoli pomocnou látku).

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl pro sjednocené souhrny údajů o přípravku znění základního bezpečnostního profilu (CSP) v současnosti schváleného v kontextu postupu společné přípravy pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) č. GR/H/PSUR/0001/001. Veškeré důležité informace o bezpečnosti, které byly zařazeny do souhrnu údajů o přípravku, byly seřazeny podle významnosti: hypersenzitivní reakce, reakce spojené s infuzí (syndrom červeného muže), závažné bulózní reakce (včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN)), upozornění týkající se možných nežádoucích účinků při vyšší počáteční dávce 12 mg/kg dvakrát denně (24 mg/kg/den), trombocytopenie, nefrotoxicita, ototoxicita a superinfekce. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl pozměnit upozornění na hypersenzitivní reakce za účelem zohlednění smrtelných případů, které byly hlášeny, a za účelem zdůraznění možnosti zkřížené hypersenzitivity s vankomycinem. Výbor CHMP tento návrh přijal. Nebyly zjištěny žádné údaje podporující zařazení tvrzení „křeče po intraventrikulárním podání“. Přesto bylo do tohoto bodu přidáno upozornění, že „teikoplanin by neměl být podáván intraventrikulárně“.

Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Do navrhovaného sjednoceného souhrnu údajů o přípravku byla zahrnuta i absence interakcí mezi teikoplaninem a dalšími antibiotiky, antihypertenzivy a kardiotropními, antidiabetickými a anestetickými léky.

Držitel rozhodnutí o registraci neprovedl žádné farmakokinetické studie interakcí léků s teikoplaninem a z literatury nebyly získány žádné zveřejněné údaje. Držitel rozhodnutí o registraci připojil do souhrnu údajů o přípravku vyjádření týkající se chybějících studií zaměřených konkrétně na interakce a výbor CHMP tuto změnu schválil.

V případě interakcí s teikoplaninem je známo, že vzhledem k potenciálu nárůstu nežádoucích účinků by měl být teikoplanin podáván se zvýšenou pozorností pacientům, kterým jsou souběžně podávány nefrotoxické či ototoxické léky, např. aminoglykosidy, amfotericin B, cyklosporin a furosemid. Zařazení této informace do sjednoceného souhrnu údajů o přípravku, navržené držitelem rozhodnutí o registraci, považoval výbor CHMP za přijatelné.

Bod 4.6 – Fertilita, těhotenství a kojení

Držitel rozhodnutí o registraci sjednotil text takovým způsobem, aby byl v souladu se základním bezpečnostním profilem a s pokynem výboru CHMP pro hodnocení rizik léčivých přípravků spojených s reprodukcí a kojením u člověka: od údajů k označení (*Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: From Data to labelling*) (EMA/CHMP/203927/2005). Žadatel nepředložil údaje, které by prokazovaly absenci účinku u kojených novorozenců či dětí, proto byla odstraněna věta „Nepředpokládají se účinky na kojené novorozence/děti, protože teikoplanin se perorálně nevstřebává“. V souladu s pokynem výboru CHMP a pokynem pro souhrn údajů o přípravku uvedl žadatel také informace týkající se fertility.

Výbor CHMP považoval navrhované znění za přijatelné.

Bod 4.7 - Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Znění základního bezpečnostního profilu schválené během postupu společné přípravy PSUR (GR/H/PSUR/0001/001) považoval výbor CHMP za přijatelné.

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky uvedené v základním bezpečnostním profilu schváleném během postupu společné přípravy PSUR č. (GR/H/PSUR/0001/001) byly zařazeny do bodu 4.8 navrhovaného sjednoceného souhrnu údajů o přípravku, přičemž byly použity preferované termíny MedDRA a klasifikace podle tříd orgánových systémů.

Četnosti veškerých uvedených nežádoucích účinků byly vypočteny pomocí údajů z výsledků interních klinických studií použitých pro původní předložení žádosti. Tyto četnosti byly zpracovány do základního bezpečnostního profilu během postupu společné přípravy PSUR č. GR/H/PSUR/0001/001, což členské státy akceptovaly. Výbor CHMP považoval navrhovaný sjednocený souhrn údajů o přípravku zohledňující změny za přijatelný.

Držitel rozhodnutí o registraci se zabýval také vlivem vyšší počáteční dávky (podle návrhu v bodě 4.2) na případný výskyt nežádoucích účinků léčivého přípravku. Protože tato počáteční dávka 12 mg/kg dvakrát denně (24 mg/kg/den) není dobře zavedena, bylo do bodu 4.8 souhrnu údajů o přípravku zařazeno jednoznačné tvrzení, že vzhledem k možným nežádoucím účinkům je nutno sledovat zvláště pacienty, jimž jsou podávány vyšší dávky 12 mg/kg dvakrát denně (24 mg/kg/den). Dále, jak je uvedeno výše, byl držitel rozhodnutí o registraci také požádán, aby provedl vhodnou poregistrační studii bezpečnosti (PASS) za účelem hodnocení bezpečnosti této vyšší dávky.

Bod 4.9 - Předávkování

V dospělé populaci nebyly zjištěny žádné nové zvláštní reakce vyvolané předávkováním teikoplaninem. V pediatrické populaci nebyly u většiny případů předávkování teikoplaninem hlášeny nežádoucí účinky; neklid a zvracení jsou zkresleny souběžnou léčbou nebo klinickým stavem. Znění základního bezpečnostního profilu schválené během postupu společné přípravy PSUR (č. GR/H/PSUR/0001/001) považoval výbor CHMP za přijatelné.

Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Antibakteriální spektrum bylo aktualizováno podle poznámky k pokynu výboru CHMP pro hodnocení léčivých přípravků indikovaných k léčbě bakteriálních infekcí (CHMP/EWP/588/95 rev 2).

V současné verzi hraničních hodnot MIC dle EUCAST byla snížena hraniční hodnota rezistence vůči *Staphylococcus aureus* na > 2 mg/ml, aby nedošlo k hlášení izolátů *Staphylococcus aureus* středně rezistentních vůči glykopeptidům (GISA), protože závažné infekce způsobené GISA izoláty nejsou léčitelné vyššími dávkami vankomycinu či teikoplaninu.

Hraniční hodnota rezistence bakterie *Enterococcus spp.* vůči teikoplaninu byla snížena na > 2 mg/ml, aby se předešlo chybným hlášením izolátů s rezistencí zprostředkovanou genem vanA. Hraniční hodnota rezistence u koaguláza-negativních stafylokoků (CoNS) činí > 4 mg/ml.

Mikrobiální spektrum teikoplaninu zahrnuje stafylokoky, včetně *Staphylococcus aureus*, které jsou citlivé nebo rezistentní vůči methicilinu, *Streptococcus pneumoniae* a další streptokoky, zejména *Streptococcus pyogenes*, streptokoky ze skupiny *Viridans* a *Enterococcus faecalis*.

Nedávné studie času nezbytného k usmrcení bakterií potvrzují, že baktericidní aktivita teikoplaninu *in vitro* je optimálně testována podle pokynů CLSI s tolerancí vymezenou na 24 hodin.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sjednocení bodu věnovaného farmakokinetickým vlastnostem v souhrnu údajů o přípravku obsahujícím teikoplanin je založeno na údajích poprvé uvedených ve výchozí žádosti o registraci a dále na novějších údajích získaných na základě prozkoumání literatury. Obecný formát navrhovaný držitelem rozhodnutí o registraci je v souladu s pokynem EU pro souhrn údajů o přípravku, a výbor CHMP ho tudíž považoval za přijatelný. Zahrnuta byla i linearita farmakokinetiky a rovněž tvrzení týkající se zvláštních skupin populace v souladu s výše uvedeným pokynem EU.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Navrhovaný sjednocený souhrn údajů o přípravku byl doplněn o další informace týkající se cílových orgánů a reprodukční toxicity. Uváděné předklinické údaje týkající se bezpečnosti podporují tyto navrhované dodatky a jsou předloženy v rámci odborné zprávy o toxikologické a farmakologické dokumentaci. Na žádost výboru CHMP byly zařazeny další změny znění bodu týkající se reprodukční toxicity.

Příbalová informace

Na základě všech změn v souhrnu údajů o přípravku bylo provedeno několik odpovídajících změn v příbalové informaci. Byl proveden test srozumitelnosti, který byl předložen během postupu přezkoumání. Konečné znění příbalové informace bylo odsouhlaseno výborem CHMP.

Opatření k minimalizaci rizik

Poregistrační studie bezpečnosti (PASS)

Protože existují pouze omezené údaje týkající se bezpečnosti počáteční dávky 12 mg/kg dvakrát denně (24 mg/kg/den), požádal výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci o provedení vhodné poregistrační studie bezpečnosti (PASS) za účelem hodnocení bezpečnosti vyšší počáteční dávky 12 mg/kg dvakrát denně (24 mg/kg/den). Tato poregistrační studie bezpečnosti je uložena jako jedna z podmínek registrace.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží protokol studie k posouzení Evropské agentuře pro léčivé přípravky a Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) v souladu s požadavky modulu GVP VIII (dodatek I). Protokoly, souhrny a závěrečné zprávy o studii se předloží ve formátu stanoveném v příloze III prováděcího nařízení Komise (EU) č. 520/2012. Protokol studie se zanesou do elektronického registru poregistračních studií EU (registr EU PAS) před zahájením sběru údajů.

Protokol této neintervenci poregistrační studie bezpečnosti se předloží do 2 měsíců od přijetí rozhodnutí Komise.

Plán řízení rizik (RMP)

Výbor CHMP požádal držitele rozhodnutí o registraci, aby do 6 měsíců od přijetí rozhodnutí Komise předložil plán řízení rizik, který by se odpovídajícím způsobem zaměřil na významná možná rizika, zejména na zvýšenou četnost nefrotoxicity a dalších závažných nežádoucích účinků u počáteční dávky 12 mg/kg dvakrát denně (24 mg/kg/den). Protokol poregistrační studie bezpečnosti by měl být rovněž zařazen do plánu řízení rizik.

Zdůvodnění změny podmínek registrace

Závěrem lze konstatovat, že na základě posouzení návrhů předložených držitelem rozhodnutí o registraci a diskusí v rámci výboru schválil výbor CHMP sjednocené informace o přípravku Targocid a souvisejících názvů, která sestává ze souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace.

Schválen byl také sjednocený modul 3.

Na základě výše uvedených skutečností považuje výbor CHMP poměr přínosů a rizik přípravku Targocid a souvisejících názvů za příznivý a domnívá se, že sjednocené dokumenty obsahující informace o přípravku mohou být schváleny.

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,

- výbor zvážil zjištěné rozdíly v informacích o přípravku Targocid a souvisejících názvů v bodech terapeutické indikace, dávkování a způsob podání, kontraindikace a zvláštní upozornění a opatření pro použití a rovněž ve zbývajících bodech souhrnu údajů o přípravku,
- výbor přezkoumal dostupné údaje, které předložil držitel rozhodnutí o registraci a které pocházejí z existujících klinických studií, údaje z farmakovigilančních studií a z publikované literatury, které odůvodňují navrhované sjednocení souhrnu údajů o přípravku,
- výbor schválil sjednocení souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navržené držitelem rozhodnutí o registraci,

výbor CHMP doporučil změnu podmínek registrace přípravku Targocid a souvisejících názvů (viz příloha I). Příslušný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III.

Výbor CHMP dále doporučil podmínky registrace, které jsou uvedeny v příloze IV.