

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini  
dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

## Conclusioni scientifiche

### Sintesi generale della valutazione scientifica di Targocid e denominazioni associate (cfr. allegato I)

La teicoplanina è un antibiotico glicopeptidico prodotto dalla fermentazione di *Actinoplanes teichomyceticus* con attività battericida *in-vitro* verso batteri aerobici e anaerobici gram positivi. Si tratta di un antibiotico complesso, consistente in sei sottocomponenti glicopeptidiche strettamente correlate (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 e A2-5 che formano il gruppo A2, e A3) come definite nell'attuale monografia per la teicoplanina della Farmacopea europea (Ph. Eur.). Alcune sottocomponenti, cioè A2-1, A2-3, A2-5 e A3, sono in realtà gruppi di picchi più piccoli. Le sottocomponenti vengono separate mediante HPLC secondo la loro polarità.

La teicoplanina inibisce la crescita di organismi suscettibili interferendo con la biosintesi della parete cellulare in un sito differente da quello influenzato dagli antibiotici beta-lattamici. La sintesi di peptidoglicano è bloccata mediante legame specifico con i residui di D-alanil-D-alanina.

A causa delle decisioni nazionali divergenti prese dagli Stati membri in merito all'autorizzazione di Targocid e denominazioni associate, la Commissione europea ha notificato all'EMA un deferimento ufficiale ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE per risolvere le divergenze tra i riassunti delle caratteristiche dei prodotti autorizzati a livello nazionale per i prodotti sopramenzionati e pertanto armonizzare tali riassunti delle caratteristiche dei prodotti nell'UE.

- **Problematiche relative alla qualità**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha colto l'occasione per armonizzare il fascicolo sulla qualità di Targocid e denominazioni associate come parte della procedura di deferimento.

Il fascicolo armonizzato è stato fornito per il principio attivo (teicoplanina) e per i prodotti contenenti questa sostanza: Targocid 100, 200 mg e 400 mg polvere per soluzione per iniezione/infusione e Targocid 100, 200 mg e 400 mg polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione.

Le informazioni sul principio attivo sono state presentate in un ASMF. Sono state fornite e trovate accettabili informazioni dettagliate sui materiali di partenza e sui processi di fermentazione e purificazione.

Era necessaria un'armonizzazione delle specifiche relative al principio attivo poiché erano stati approvati in alcuni Stati membri limiti più stretti per le singole sottocomponenti, rispetto all'attuale monografia della Farmacopea europea. È stato meglio caratterizzato lo spettro delle sottocomponenti della teicoplanina. I limiti per tutte le singole sottocomponenti sono stati stabiliti sulla base dei dati al rilascio dei lotti e durante i test di stabilità. La potenza del principio attivo teicoplanina è stata testata secondo la monografia della Farmacopea europea per i saggi microbiologici degli antibiotici. Può essere concluso che i risultati dei lotti dimostrano una buona regolarità del processo di produzione.

È stato fornito un certificato TSE valido per il principio attivo.

Sono state presentate in modo soddisfacente informazioni sullo sviluppo, produzione e controllo del prodotto finito. Il fascicolo del prodotto finito è stato aggiornato per includere studi di compatibilità con diversi tipi di diluenti, sacche e siringhe in PVC, insieme a dati di stabilità durante l'uso.

Le quantità del prodotto finito teicoplanina sono convenzionalmente dichiarate e prescritte in termini di massa (ad es. 200 mg e 400 mg), ma vista la variabilità del principio attivo, è l'efficacia del prodotto finito, determinata mediante saggi microbiologici e dichiarata in UI (ad es. 200.000 UI o 400.000 UI), che determina l'ammontare quantitativo del principio attivo nel prodotto finito. Le informazioni sul

prodotto sono state pertanto aggiornate per dichiarare i dettagli qualitativi e quantitativi del principio attivo in termini di massa e UI: ciascun flacone contiene 200 mg (o 400 mg) di teicoplanina equivalenti a 200.000 UI (o 400.000 UI).

Il periodo di validità del prodotto è supportato da dati di stabilità rilevanti.

I risultati dei test condotti indicano coerenza e uniformità soddisfacenti delle importanti caratteristiche di qualità del prodotto, e questo a sua volta porta alla conclusione che questi prodotti dovrebbero avere prestazioni soddisfacenti e uniformi.

- **Problematiche cliniche**

#### **Paragrafo 4.1 – Indicazioni terapeutiche**

Lo sviluppo clinico si è focalizzato sulla suscettibilità dei batteri gram-positivi alla teicoplanina e non su indicazioni specifiche. In linea con le linee guida del CHMP sulla valutazione dei medicinali indicati per il trattamento delle infezioni batteriche (CHMP/EWP/558/95 rev 2), è stato considerato accettabile qualificare ulteriormente le indicazioni.

L'efficacia della teicoplanina nel trattamento delle infezioni da gram-positivi è stata studiata in un vasto numero di studi clinici che sono stati presentati nell'autorizzazione iniziale insieme a riferimenti bibliografici. Gli studi clinici includevano due studi terapeutici non comparativi in aperto: l'European Multicentre Study (EG-87-42) e l'US Open Multicentre Study (N-86-04) e una revisione di studi comparativi condotti con la teicoplanina (EG-87-35). La maggior parte dei pazienti inclusi nello studio EG-87-42 (che era il più vasto dei due studi non comparativi) presentava infezioni sospette da gram-positivi in differenti siti e molti di essi erano affetti da infezioni della cute e dei tessuti molli (SSTI), setticemia e infezioni ossee e articolari. Vi erano anche alcuni casi di endocardite, infezioni del tratto respiratorio e infezioni del tratto urinario.

#### Trattamento d'infezioni provocate da microrganismi Gram-positivi

Sono state discusse dal CHMP le seguenti infezioni provocate da microrganismi Gram-positivi;

- Infezioni della cute e dei tessuti molli (SSTI)

L'efficacia clinica e batteriologica della teicoplanina è stata dimostrata in SSTI (37,4% di tutti i siti di infezione) nello studio EG-87-42 (European Multicentre Study).

Il CHMP ha concluso che la teicoplanina deve essere indicata nelle SSTI complicate, cioè in casi gravi, ma non per il trattamento delle SSTI minori in linea con le linee guida della British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC), che raccomanda di non usare antibiotici sistemici per il trattamento delle SSTI minori.

- Infezioni ossee e articolari

L'efficacia clinica e batteriologica della teicoplanina è stata dimostrata sia nel European Multicentre Study sia nell'US Open Multicentre Study.

Come concordato dal CHMP, l'indicazione per il trattamento delle infezioni ossee e articolari è stata mantenuta senza menzionare in modo specifico osteomielite, artrite settica e infezioni protesiche.

- Polmoniti e infezioni del tratto respiratorio

Nello studio EG-87-42, lo studio europeo multicentrico, circa il 9% dei soggetti reclutati aveva infezioni respiratorie del tratto inferiore. La guarigione clinica e la percentuale di miglioramento era circa del 90% e la percentuale di successo batteriologico era del 76%. Sono stati discussi dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio altri studi.

I risultati dei diversi studi discussi dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio suggeriscono che la teicoplanina ha un ruolo nella gestione della polmonite. Il CHMP ha concordato che la teicoplanina può essere indicata per il trattamento della polmonite (polmonite acquisita in ospedale e polmonite acquisita in comunità) senza restrizioni sul suo uso in base al patogeno. Tuttavia, a causa del suo spettro di attività antibatterica limitato, è stato incluso un riferimento incrociato al paragrafo 4.4 che commenta lo spettro limitato d'uso antibatterico e il suo uso razionale.

- Batteriemia/Setticemia/Sepsi

Poiché la 'sepsi' è solitamente una condizione secondaria a un sito principale d'infezione, essa non è stata considerata accettabile come indicazione autonoma, ed è stata pertanto eliminata dall'elenco delle indicazioni. Invece, l'indicazione per la batteriemia è stata inclusa in conformità alle linee guida del CHMP sulla valutazione dei medicinali indicati per il trattamento delle infezioni batteriche (CPMP/EWP/558/95 rev 2).

- Infezioni del tratto urinario (UTI)

Nello studio EG-87-42 (studio europeo multicentrico), è stata dimostrata l'efficacia clinica e batteriologica della teicoplanina nelle UTI (8% di tutti i siti d'infezione). Considerando che le UTI sono principalmente provocate da infezioni da gram-negativi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ratificato il suo parere che la teicoplanina ha un ruolo limitato nella gestione delle UTI. L'indicazione è stata pertanto ristretta alle infezioni del tratto urinario complicate, che è stata accettata dal CHMP.

- Endocardite infettiva

Non è stato condotto alcuno studio specifico da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a supporto di questa indicazione. Tuttavia, negli studi in aperto (EG-87-42 e N-86-04) condotti a supporto dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale erano inclusi alcuni casi di endocardite. Nello studio EG-87-42, l'esito clinico per l'endocardite era dell'83% (esclusi i pazienti considerati non valutabili).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito prove da pubblicazioni a supporto dell'uso della teicoplanina insieme ad altri agenti antimicrobici come gli aminoglicosidi. Pertanto il CHMP è stato concorde con la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di usare la teicoplanina insieme ad altri agenti antimicrobici se necessario, come da riferimento incrociato nel paragrafo 4.4.

- Peritoniti associate a dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD)

Esistono prove che suggeriscono che la teicoplanina è efficace in questa indicazione. Infatti, in una meta-analisi Cochrane di sperimentazioni cliniche randomizzate controllate (RCT) in adulti e bambini con peritonite associata a CAPD, sebbene la risposta principale e le percentuali di ricaduta non differissero tra regimi basati su glicopeptidi intraperitoneali (IP) e regimi basati su cefalosporine di prima generazione, i regimi con glicopeptidi avevano più probabilità di raggiungere una guarigione completa, ed era meno probabile che il trattamento principale fallisse con teicoplanina che con vancomicina (Wiggins et al. 2008)<sup>1</sup>. In considerazione di tutte le informazioni disponibili, il CHMP ha concordato che quest'indicazione debba rimanere nel riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato.

#### *Profilassi d'infezioni provocate da microorganismi Gram-positivi*

Sono stati condotti quattro studi comparativi sulla profilassi.

Gli studi forniti a supporto dell'uso profilattico nella chirurgia cardiaca hanno suggerito che la teicoplanina non era efficace nel prevenire le infezioni postoperatorie.

---

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

L'indicazione per l'uso profilattico della teicoplanina in chirurgia ortopedica non è stata adeguatamente giustificata. I dati non sono stati considerati sufficientemente solidi poiché provenivano da studi comparativi in aperto che non hanno dimostrato che la teicoplanina fosse migliore dei confronti. Di conseguenza l'indicazione per l'uso profilattico della teicoplanina non è stata considerata accettabile da parte del CHMP.

Non è stato presentato alcun dato a supporto dell'uso della teicoplanina nella prevenzione dell'endocardite infettiva.

Riguardo alla profilassi chirurgica dentale, i risultati hanno suggerito che la teicoplanina può essere utile. Tuttavia questa indicazione non è raccomandata nelle linee guida attuali sulla gestione dell'endocardite infettiva come sottolineato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e pertanto è stato considerato accettabile da parte del CHMP eliminare questa indicazione.

#### Trattamento della diarrea e della colite associata a infezione da *Clostridium difficile*

Nel programma di sviluppo clinico della teicoplanina, sono stati condotti tre studi in aperto, non controllati, con una formulazione e.v. di teicoplanina somministrata per via orale nella diarrea associata ad antibiotici (AAD) e nella colite pseudomembranosa (PMC) provocata da *C. difficile*. In tutto (dati riuniti), sono stati trattati 72 episodi d'infezione in 71 pazienti adulti. I risultati di questi tre studi hanno dimostrato che la teicoplanina raggiunge una percentuale totale di risposte cliniche e batteriologiche di circa il 90% in coltura e in pazienti positivi alla tossina. La farmacocinetica della teicoplanina per il trattamento di *Clostridium difficile* è stata studiata nello studio DRC342-DLI073. Questa indicazione è stata considerata accettabile da parte del CHMP poiché sembra che la teicoplanina non sia assorbita a un grado elevato nel tratto gastro-intestinale.

#### Popolazione pediatrica

Il paragrafo 4.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto non include la popolazione pediatrica in tutti gli Stati membri. Nella maggior parte di essi la posologia per bambini, neonati e infanti è menzionata nel paragrafo 4.2.

Quattro studi clinici hanno fornito dati in bambini trattati con protocolli specifici pediatrici, e uno studio che includeva 7 neonati. Questi studi erano di piccole dimensioni e l'esperienza clinica con la teicoplanina in neonati, infanti e bambini è limitata. Tuttavia, i dati disponibili suggeriscono che la teicoplanina somministrata e.v. o i.m. a dosaggi di 10 mg/kg ogni 12 ore per 1 - 5 dosi (dose d'attacco), quindi a dosaggi di 6 - 10 mg/kg una volta al giorno, è efficace nel trattamento nei bambini di infezioni da gram-positivi come la setticemia, le infezioni della cute e dei tessuti molli, le infezioni ossee e articolari, le infezioni del tratto respiratorio inferiore e nella neutropenia e febbre. In linea con gli studi sugli adulti, la guarigione clinica era > 80%.

Poiché la teicoplanina è già usata nei bambini nella maggior parte degli Stati membri e le linee guida cliniche raccomandano il suo uso nei bambini, l'indicazione per l'uso della teicoplanina nei bambini, così come nei neonati e infanti, è stata supportata dal CHMP.

### **Paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

L'attività antimicrobica della teicoplanina si ritiene dipenda dalle concentrazioni basali che sono più elevate rispetto alla MIC di particolari patogeni, e dipendono anche dal tempo di mantenimento di tali concentrazioni basali a livelli più elevati rispetto alla MIC. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto che debba essere mantenuta per la maggior parte delle infezioni una concentrazione basale plasmatica di 10 mg/l (misurata mediante cromatografia liquida ad alta

prestazione), e che debbano essere considerate concentrazioni più elevate tra 15 e 30 mg/l per le infezioni gravi quali endocardite, artrite settica e osteomielite.

Sulla base delle simulazioni Monte Carlo condotte da Yamada et al<sup>2</sup> il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una dose di attacco di 6 mg/kg bid per 3 somministrazioni per la maggior parte delle infezioni, e di 12 mg/kg bid per 3 - 5 somministrazioni per le infezioni ossee e articolari e per l'endocardite infettiva.

La dose di attacco di 12 mg/kg bid è in linea con quanto attualmente raccomandato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto in Francia e in Finlandia. □ stata aggiunta un'avvertenza nei paragrafi 4.4 e 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto riguardante un monitoraggio particolare delle reazioni avverse nei pazienti a cui è somministrato il dosaggio più elevato di 12 mg/kg bid.

Poiché i dati sulla sicurezza per la dose di attacco di 12 mg/kg bid (24 mg/kg/giorno) sono limitati, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato concorde con la richiesta posta dal CHMP di condurre un adeguato studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione (PASS) per valutare la sicurezza della dose di attacco più elevata di 12 mg/kg bid (24 mg/kg/giorno). Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato anche concorde con la richiesta posta dal CHMP di presentare un piano di gestione dei rischi (nel quale sarà incluso il protocollo PASS), in particolare, per affrontare adeguatamente l'importante rischio potenziale in merito alla maggiore frequenza di nefrotossicità e di altre gravi reazioni avverse con dosi di attacco di 12 mg/kg bid (24 mg/kg/giorno).

Come da procedura attuale in alcuni Stati membri, è stata mantenuta la dose di mantenimento di 6-12 mg/kg una volta al giorno in dipendenza del tipo d'infezione: 6 mg/kg una volta al giorno per infezioni della cute, dei tessuti molli e del tratto urinario e per polmoniti complicate e 12 mg/kg una volta al giorno per infezioni ossee e articolari e per l'endocardite.

La durata totale del trattamento con teicoplanina non è stata fornita in modo esatto poiché deve essere adattata singolarmente, in dipendenza del tipo e della gravità dell'infezione di fondo, della risposta clinica del paziente e di fattori del paziente come l'età e la funzione renale. Per l'endocardite infettiva, il CHMP ha considerato che 21 giorni deve essere il periodo di uso minimo, e che deve essere evitato il trattamento oltre i 4 mesi.

#### Modo di somministrazione

Sebbene non sia stata fornita alcuna prova farmacocinetica, il rationale di utilizzare un bolo alternativo all'infusione di 30 minuti per facilitare l'uso in ambienti non ospedalieri è stato considerato accettabile dal CHMP. Targocid non è somministrabile per via intraventricolare e ciò è menzionato come avvertenza speciale nel paragrafo 4.4.

#### Misurazione della concentrazione sierica

Le informazioni in merito alla misurazione delle concentrazioni dei livelli sierici basali di teicoplanina mediante cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) e immunosaggio basato sulla polarizzazione di fluorescenza (FPIA) sono state considerate accettabili dal CHMP. Poiché è stato proposto che la dose di attacco sia somministrata da 3 a 5 volte, è stato specificato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto che siano monitorate le concentrazioni dei livelli sierici basali al completamento del regime di attacco. È anche raccomandata la misurazione delle concentrazioni dei livelli sierici basali almeno una volta alla settimana durante la terapia di mantenimento.

---

<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.

### Popolazione pediatrica

Nei quattro studi pubblicati nel fascicolo iniziale, i regimi di dosaggio della teicoplanina oscillavano tra un dosaggio unitario di 6 mg/kg e un dosaggio di attacco di 10 mg/kg ogni 12 ore per 3 dosi seguito da una dose giornaliera di mantenimento di 10 mg/kg.

Sebbene non sia stata condotta alcuna modellizzazione PK-PD, la posologia proposta per i bambini è basata sulle simulazioni Monte Carlo condotte da Lucas et al nel 2004<sup>3</sup> e da Reed nel 1997<sup>4</sup>, che sono state considerate accettabili dal CHMP.

### Adulti e pazienti anziani con funzione renale compromessa

Sono stati inclusi i requisiti per l'adattamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale, dal quarto giorno di trattamento con teicoplanina.

#### **Paragrafo 4.3 – Controindicazioni**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha aggiornato il paragrafo 4.3 includendo l'ipersensibilità alla teicoplanina (o ad uno qualsiasi degli eccipienti).

#### **Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

La formulazione del profilo di sicurezza fondamentale (CSP), attualmente approvato nel contesto della procedura PSUR work-sharing numero GR/H/PSUR/0001/001, è stata proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato. Tutte le importanti informazioni sulla sicurezza che sono state incluse nel riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state elencate in ordine d'importanza: reazioni d'ipersensibilità, reazioni correlate all'infusione (sindrome dell'uomo rosso), gravi reazioni bollose (inclusa sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN)), avvertenze riguardanti le possibili reazioni avverse con il dosaggio di attacco più elevato di 12 mg/kg bid (24 mg/kg/giorno),

trombocitopenia, nefrotossicità, ototossicità e sovrainfezioni. È stata proposta dal titolare

dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e accettata dal CHMP, la modifica di un'avvertenza riguardante le reazioni d'ipersensibilità per affrontare i casi fatali che sono stati riportati e per puntualizzare la possibilità d'ipersensibilità crociata con la vancomicina. Non è stato riportato alcun dato a sostegno dell'inclusione della dicitura "convulsioni dopo somministrazione intraventricolare". Purnondimeno è stata aggiunta un'avvertenza in questo paragrafo che recita "la teicoplanina non deve essere somministrata per via intraventricolare".

#### **Paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La mancanza d'interazioni tra la teicoplanina e gli altri antibiotici, antipertensivi, cardiotropi, agenti antidiabetici e agenti anestetici è stata inclusa nel riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato proposto.

Non è stato condotto alcuno studio di interazione farmaco-farmaco con la teicoplanina dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e non è stato riportato alcun dato pubblicato dalla letteratura. Una dichiarazione riguardante l'assenza di studi specifici sulle interazioni è stata aggiunta al riassunto delle caratteristiche del prodotto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e convalidata dal CHMP.

In merito alle interazioni con teicoplanina, è noto che a causa del potenziale aumento di effetti avversi, la teicoplanina deve essere somministrata con precauzione in pazienti che assumono in modo

<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.

concomitante farmaci nefrotossici oppure ototossici, come gli aminoglicosidi, l'amfotericina B, la ciclosporina, e la furosemide. Questa informazione è stata proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato ed è stata considerata accettabile dal CHMP.

#### **Paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha allineato il testo in modo tale che sia in sintonia con il CSP e con le linee guida del CHMP in merito alla valutazione dei rischi dei medicinali sulla riproduzione umana e sull'allattamento: dai dati all'etichettatura (EMEA/CHMP/203927/2005). Il richiedente non ha fornito dati per dimostrare la mancanza di effetti sull'allattamento di neonati o lattanti; di conseguenza è stata eliminata la frase "Non si ritiene che la teicoplanina possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che la teicoplanina non è assorbita per via orale". In conformità alle linee guida del CHMP e alle guide linea sui riassunti delle caratteristiche dei prodotti, il richiedente ha anche inserito informazioni riguardanti la fertilità.

La formulazione proposta è stata considerata accettabile dal CHMP.

#### **Paragrafo 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

La formulazione del CSP concordata durante la procedura di PSUR work-sharing (GR/H/PSUR/0001/001) è stata considerata accettabile dal CHMP.

#### **Paragrafo 4.8 – Effetti indesiderati**

Nell'insieme, gli effetti indesiderati elencati nel CSP e concordati durante la procedura PSUR work-sharing numero GR/H/PSUR/0001/001 sono stati inclusi nel paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato proposto usando i termini preferiti (PT) MedDRA e la classificazione per sistemi e organi (SOC).

Sono state calcolate le frequenze di tutte le reazioni avverse elencate usando i dati di risultati di sperimentazioni cliniche interne usati per la presentazione originale, e questi sono stati incorporati nel CSP durante la procedura PSUR work-sharing numero GR/H/PSUR/0001/001, che era stata accettata dagli Stati membri. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato proposto che riflette le modifiche è stato considerato accettabile dal CHMP.

È stata affrontata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio la possibilità che si verificano reazioni avverse al farmaco per effetto del dosaggio di attacco più elevato (proposto nel paragrafo 4.2). Poiché il dosaggio di attacco di 12 mg/kg bid (24 mg/kg/giorno) non è stato ben stabilito, è stata inclusa una dichiarazione chiara nel paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto riguardante il monitoraggio particolare delle reazioni avverse che deve essere condotto sui pazienti quando è somministrato il dosaggio più elevato di 12 mg/kg bid (24 mg/kg/giorno). Inoltre, come sopra menzionato, è stato richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di condurre un adeguato PASS per valutare la sicurezza di questo dosaggio più elevato.

#### **Paragrafo 4.9 – Sovradosaggio**

Non è stata identificata alcuna reazione specifica dovuta al sovradosaggio di teicoplanina nella popolazione adulta. Nella popolazione pediatrica, non sono state riportate reazioni avverse nei principali casi di sovradosaggio di teicoplanina; l'agitazione e il vomito sono confusi da trattamenti concomitanti o situazione clinica. La formulazione del CSP concordata durante la procedura di PSUR work-sharing (numero GR/H/PSUR/0001/001) è stata considerata accettabile dal CHMP.

#### **Paragrafo 5.1 – Proprietà farmacodinamiche**

Lo spettro antibatterico è stato aggiornato in conformità alle note del CHMP sulla valutazione dei medicinali indicati per il trattamento delle infezioni batteriche (CHMP/EWP/588/95 rev 2).

Nell'attuale versione dei breakpoint delle MIC EUCAST, i breakpoint per lo *Staphylococcus aureus* sono stati ridotti a >2 mg/ml per evitare segnalazioni di isolati di *Staphylococcus aureus* intermedi ai

glicopeptidi (GISA), poiché le infezioni gravi con isolati GISA non sono trattabili con dosi aumentate di vancomicina o teicoplanina.

Per quanto riguarda *Enterococcus* spp., il breakpoint di resistenza per la teicoplanina è stato ridotto a >2 mg/ml per evitare segnalazioni erronee di isolati con resistenza mediata da Van-A. Per gli stafilococchi coagulasi negativi (CoNS), il breakpoint di resistenza è >4 mg/ml.

Lo spettro microbiologico della teicoplanina copre gli stafilococchi incluso lo *Staphylococcus aureus* suscettibile o resistente alla meticillina, lo *Streptococcus pneumoniae* e altri streptococchi che includono principalmente lo *Streptococcus pyogenes*, streptococchi del gruppo Viridans e *Enterococcus faecalis*.

Recenti studi time-kill confermano che l'attività battericida in vitro della teicoplanina è testata in modo ottimale in conformità alle linee guida CLSI, con una tolleranza definita nelle 24 ore.

### **Paragrafo 5.2 – Proprietà farmacocinetiche**

L'armonizzazione del paragrafo relativo alla farmacocinetica nel riassunto delle caratteristiche del prodotto della teicoplanina è basata su dati precedentemente forniti nella domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio, e su dati più recenti recuperati da una ricerca della letteratura. Il prospetto generale proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è conforme alle linee guida dell'UE sui riassunti delle caratteristiche dei prodotti ed è pertanto

considerato accettabile dal CHMP. È stata inclusa la linearità della farmacocinetica così come una

dichiarazione mirata alle popolazioni speciali, in linea con le linee guida UE sopra menzionate.

### **Paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato proposto è stato aggiornato con informazioni aggiuntive in merito agli organi bersaglio e alla tossicità riproduttiva. I dati preclinici di sicurezza riportati supportano queste modifiche e sono stati forniti all'interno di un rapporto dell'esperto sulla documentazione tossicologica e farmacologica. Sono state incluse ulteriori modifiche alle formulazioni in merito alla tossicità riproduttiva, come richiesto dal CHMP.

### **Foglio illustrativo**

In seguito a tutte le modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state necessarie

diverse modifiche corrispondenti del foglio illustrativo. È stato condotto e presentato durante la

procedura di deferimento un test di leggibilità. La formulazione finale del foglio illustrativo è stata concordata dal CHMP.

### **Attività di minimizzazione dei rischi**

#### *Studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione (PASS)*

Poiché i dati sulla sicurezza per la dose di attacco di 12 mg/kg bid (24 mg/kg/giorno) sono limitati, il CHMP ha richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di condurre uno studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione (PASS) per valutare la sicurezza della dose di attacco più elevata di 12 mg/kg bid. Questo PASS è imposto come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà il protocollo dello studio per la valutazione all'Agenzia europea dei medicinali e al PRAC in sintonia con i requisiti del modulo VIII delle

GVP (Appendice I). I protocolli, i riassunti e i rapporti finali dello studio saranno presentati nel formato stabilito nell'allegato III del regolamento di esecuzione (UE) della Commissione n. 520/2012. Il protocollo dello studio sarà inserito nel registro elettronico dell'UE degli studi successivi all'autorizzazione (registro PAS UE) prima di iniziare la raccolta dei dati.

Il protocollo di questo PASS osservazionale sarà presentato entro 2 mesi dalla decisione della Commissione.

### **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il CHMP ha richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare un RMP entro 6 mesi dalla decisione della Commissione di affrontare adeguatamente gli importanti rischi potenziali in merito, in particolare, alla maggiore frequenza di nefrotossicità e di altre gravi reazioni avverse con le dosi di attacco di 12 mg/kg bid (24 mg/kg/giorno). Nell'RMP deve anche essere incluso il protocollo del PASS.

### **Motivi della variazione ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

In conclusione, sulla base della valutazione delle proposte presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e delle discussioni della Commissione, il CHMP ha adottato le informazioni sul prodotto armonizzate consistenti in riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo, per Targocid e denominazioni associate.

È stato anche adottato il modulo 3 armonizzato.

In base a quanto affermato in precedenza, il CHMP considera il rapporto rischi/benefici di Targocid e denominazioni associate come favorevole e come approvabili i documenti armonizzati d'informazioni sul prodotto.

Considerando che

- Il comitato ha preso in considerazione il deferimento presentato ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE
- Il comitato ha considerato le divergenze identificate nelle informazioni sul prodotto per Targocid e denominazioni associate per quanto riguarda i paragrafi indicazioni terapeutiche, posologia e modo di somministrazione, controindicazioni e avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, così come agli altri paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- Il comitato ha revisionato i dati disponibili dietro presentazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di studi clinici esistenti, di dati di farmacovigilanza e di letteratura pubblicata che giustificano l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto proposta.
- Il comitato ha concordato l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il CHMP ha raccomandato la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la quale il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono stabiliti nell'allegato III per Targocid e denominazioni associate (cfr. allegato I).

Inoltre, il CHMP ha raccomandato al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio le condizioni esposte nell'allegato IV.