

## **Anness II**

**II-konklużjonijiet xjentifiċi u r-raġunijiet għall-varjazzjoni lit-termini tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

## **Il-konklużjonijiet xjentifiċi**

### **Is-sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' Targocid u ismijiet assoċjati (ara Anness I)**

Teicoplanin huwa antibijotiku glikopeptid prodott mill-fermentazzjoni ta' *Actinoplanes teichomyceticus* b'attività batteriċida *in vitro* kontra batterji erobiċi u anerobiċi gram-pożittivi. Huwa antibijotiku kumpless, magħmul minn sitt sottokomponenti glikopeptidi relatati mill-qrib (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 u A2-5 li jiffurmaw il-grupp A2, u A3) kif definit fil-monografiji attwali tal-Farmakopeja Ewropea (Ph. Eur.) għal teicoplanin. Uħud mis-sottokomponenti huma fil-fatt gruppi ta' qċaċet iżgħar, jiġifieri A2-1, A2-3, A2-5 u A3. Is-sottokomponenti huma separati minn HPLC skont il-polarità tagħhom.

Teicoplanin jinibixxi t-tkabbir ta' organizmi suxxettibbli billi jinterferixxi mal-bijosinteżi tal-ħajt taċ-ċellola f'sit differenti minn dak affettwat mill-antibijotiċi beta-lactam. Is-sinteżi ta' peptidoglycan tiġi mblukkata permezz ta' rbit speċifiku ma' residwi ta' D-alanyl-D-alanine.

Minħabba d-deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti li ttieħdu mill-Istati Membri dwar l-awtorizzazzjoni ta' Targocid u ismijiet u assoċjati, il-Kummissjoni Ewropea nnotifikat lill-EMA b'riferiment uffiċjali taħt l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE sabiex jiġu riżolti d-diverġenzi fost l-SmPCs awtorizzati nazzjonalment għall-prodotti msemmija hawn fuq u għalhekk biex l-SmPCs jiġu armonizzati madwar l-UE.

- **Il-kwistjonijiet ta' kwalità**

Il-MAH ħa l-opportunità biex jarmonizza d-Dossier ta' kwalità għal Targocid u ismijiet assoċjati bħala parti mill-proċedura ta' riferiment.

Il-dossier armonizzat ġie pprovdut għas-sustanza attiva (teicoplanin) u għall-prodotti li fihom din is-sustanza: Targocid 100, 200 mg u 400 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni u Targocid 100, 200 mg u 400 mg trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni.

Informazzjoni dwar is-sustanza attiva kienet sottomessa f'ASMF. Informazzjoni dettaljata dwar il-materjal tal-bidu, il-fermentazzjoni u l-proċess ta' purifikazzjoni kienet ipprovduta u nstabet li kienet aċċettabbli.

L-armonizzazzjoni tal-ispeċifikazzjoni tas-sustanza attiva kienet meħtieġa hekk kif limiti aktar stretti ġew approvati għas-sottokomponenti individwali f'ċerti Stati Membri, meta mqabbla mal-monografiji attwali tal-Ph. Eur. L-ispettru tas-sottokomponenti ta' teicoplanin kien ikkaratterizzat aħjar. Il-limiti għas-sottokomponenti individwali kollha kienu stabbiliti abbażi tad-dejta dwar il-lott waqt ir-rilaxx u waqt l-ittestjar għall-istabbiltà. Il-qawwa tas-sustanza attiva teicoplanin tiġi ttestjata skont il-monografiji tal-Ph. Eur. għall-analiżi mikrobijoloġika ta' antibijotiċi. Jista' jiġi konkluż li r-riżultati tal-lott juru konsistenza tajba tal-proċess ta' manifattura.

Ċertifikat validu tat-TSE ġie pprovdut għas-sustanza attiva.

Informazzjoni dwar l-iżvilupp, il-manifattura u l-kontroll tal-prodott lest kienet ġiet ippreżentata b'mod sodisfaċenti. Il-dossier tal-prodott lest kien aġġornat biex jinkludi studji ta' kompatibilità ma' tipi differenti ta' dilwenti, boroż tal-PVC u siringi, flimkien ma' dejta dwar l-istabbiltà waqt l-użu.

Il-qawwiet tal-prodott lest teicoplanin ġew iddikjarati b'mod konvenzjonali u preskritti f'termini ta' massa (eż. 200 mg u 400 mg), iżda minħabba l-varjabbiltà tas-sustanza attiva, hija l-qawwa tal-prodott lest, kif determinata mill-analiżi mikrobijoloġika u ddikjarata fl-IU (eż. 200,000 IU jew 400,000 IU), li tiddetermina l-ammont kwantitattiv tas-sustanza attiva fil-prodott lest. L-informazzjoni dwar il-prodott għalhekk ġiet aġġornata biex tiddikjara d-dettalji kwalitattivi u kwantitattivi tas-

sustanza attiva f'termini ta' massa u ta' IU: kull kunjett fih 200 mg (jew 400) mg ta' teicoplanin ekwivalenti għal 200,000 IU (jew 400,000 IU).

Iż-żmien kemm il-prodott idum tajjeb huwa appoġġjat minn dejta rilevanti ta' stabbiltà.

Ir-riżultati tat-testijiet imwettqa jindikaw konsistenza u uniformità sodisfaċenti tal-karatteristiċi importanti tal-kwalità tal-prodott, u dawn imbagħad iwasslu għall-konklużjoni li dawn il-prodotti għandu jkollhom prestazzjoni sodisfaċenti u uniformi.

- **Il-kwistjonijiet kliniċi**

#### **Sezzjoni 4.1 – L-indikazzjonijiet terapewtiċi**

L-iżvilupp kliniku ffoka fuq is-suxxettibilità ta' batterji gram-pożittivi għal teicoplanin u mhux fuq indikazzjonijiet speċifiċi. F'konformità mal-Linja Gwida tas-CHPM dwar il-Valutazzjoni ta' Prodotti Mediċinali indikati għall-Kura ta' Infezzjonijiet Batteriċi (CPMP/EWP/558/95 rev 2), kien ikkunsidrat aċċettabbli li l-indikazzjonijiet ikomplu jiġu kkwalfikati.

L-effikaċja ta' teicoplanin fil-kura ta' infezzjonijiet Gram-pożittivi ġiet investigata f'għadd ta' studji kliniċi li ġew sottomessi fl-awtorizzazzjoni inizjali flimkien ma' referenzi għal-letteratura. L-istudji kliniċi kienu jinkludu żewġ studji terapewtiċi mhux komparattivi b'tikketta miftuħa; l-Istudju Multiċentriku Ewropew (EG-87-42) u l-Istudju Multiċentriku Miftuħ tal-Istati Uniti (N-86-04) u reviżjoni tal-istudji komparattivi li saru b'teicoplanin (EG-87-35). Ħafna mill-pazjenti li ħadu sehem fl-istudju EG-87-42 (li kien l-ikbar miż-żewġ studji mhux komparattivi) kienu suspettati li kellhom infezzjonijiet gram-pożittivi minn siti differenti, bil-maġġoranza tagħhom kellhom infezzjonijiet fil-ġilda u fit-tessuti rotob (SSTIs), settiċemija u infezzjonijiet tal-għadam u tal-ġogi. Kien hemm ukoll ftit każijiet ta' endokardite, infezzjonijiet fl-apparat respiratorju u infezzjonijiet fl-apparat urinarju.

#### *Il-kura ta' infezzjonijiet ikkawżati minn mikroorganizmi Gram-pożittivi*

L-infezzjonijiet li ġejjin ikkawżati minn mikroorganizmi Gram-pożittivi kienu diskussi mis-CHMP:

- Infezzjonijiet fil-ġilda u fit-tessuti rotob (SSTI)

L-effikaċja klinika u batterjoloġika ta' teicoplanin intweriet f'SSTIs (37.4% tas-siti kollha ta' infezzjoni) fl-Istudju EG-87-42 (Studju Multiċentriku Ewropew).

Is-CHMP ikkonkluda li teicoplanin għandu jiġi indikat f'SSTIs ikkumplikati jiġifieri każijiet gravi, imma mhux għall-kura ta' SSTIs minuri f'konformità mal-linja gwida tas-Socjetà Brittanika għal Kimoterapija Antimikrobjali (BSAC), li ma tirrakkomandax antibijotiċi sistemici għall-kura ta' SSTIs minuri.

- Infezzjonijiet tal-għadam u tal-ġogi

L-effikaċja klinika u batterjoloġika ta' teicoplanin intweriet kemm fl-Istudju Multiċentriku Ewropew u fl-istudju multiċentriku miftuħ tal-Istati Uniti.

Kif miftiehem mis-CHMP, l-indikazzjoni għall-kura ta' infezzjonijiet tal-għadam u tal-ġogi nżammet mingħajr ma speċifikament issemmi l-osteomjelite, l-artrite settika u infezzjonijiet prostetiċi.

- Pnewmonja u infezzjonijiet fl-apparat respiratorju

Fl-Istudju EG-87-42, l-istudju multiċentriku Ewropew, madwar 9% tas-suġġetti li ħadu sehem kellhom infezzjonijiet fl-apparat respiratorju t'isfel. Il-kura klinika u r-rata ta' titjib kienu ta' madwar 90% u r-rata ta' suċċess batterjoloġika kienet ta' 76%. Studji oħra ġew diskussi wkoll mill-MAH.

Ir-riżultati mid-diversi studji diskussi mill-MAH jissuġġerixxu li teicoplanin għandu post fil-ġestjoni tal-pnewmonja. Il-CHMP qabel li teicoplanin jista' jiġi indikat għall-kura tal-pnewmonja (li tittiehed minn sptar u pnewmonja li tittiehed fil-komunità) mingħajr ma l-użu tiegħu jiġi ristrett skont il-patoġenu. Iżda minħabba l-ispettru limitat ta' attività antibatterika tiegħu, ġiet inkluża referenza inkroċjata għal sezzjoni 4.4 li tikkummenta dwar l-ispettru limitat tal-użu antibatteriku u l-użu razzjonali tiegħu.

- Batterimja/ Setticemija / Sepsis

Peress li ġeneralment is-'Sepsis' hija kundizzjoni sekondarja għall-infezzjoni fis-sit primarju, ma kinetx ikkunsidrata aċċettabbli bħala indikazzjoni weħidha, u għalhekk tħassret mil-lista ta' indikazzjonijiet. Minflok, l-indikazzjoni għall-batterimja giet inkluża skont il-Linja Gwida tas-CHPM dwar il-Valutazzjoni ta' Prodotti Mediċinali Indikati għall-Kura ta' Infezzjonijiet Batteriċi (CPMP/EWP/558/95 rev 2).

- Infezzjonijiet fl-apparat urinarju (UTI)

Fl-Istudju EG-87-42 (Studju Multicentriku Ewropew), l-effikaċja klinika u batterjoloġika ta' teicoplanin intweriet fl-UTI (8% tas-siti kollha ta' infezzjoni). Meta wieħed iqis li l-UTIs huma prinċipalment ikkawżati minn infezzjonijiet gram-negattivi, il-MAH kien tal-fehma li teicoplanin għandu rwol limitat fil-ġestjoni ta' UTIs. L-indikazzjoni għalhekk giet ristretta għall-infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat urinarju, li giet aċċettata mis-CHMP.

- Endokardite infettiva

Ma sar ebda studju speċifiku mill-MAH b'appoġġ ta' din l-indikazzjoni. Madankollu ftit każijiet ta' endokardite kienu inklużi fl-istudji b'tikketta miftuħa (EG-87-42 u N-86-04) imwettqa b'appoġġ għall-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq. Fl-istudju EG-87-42, ir-riżultat kliniku għall-endokardite kien ta' 83% (esklużi pazjenti meqjusa li ma jistgħux jiġu evalwati).

Il-MAH ipprova evidenza minn pubblikazzjonijiet b'appoġġ għall-użu ta' teicoplanin f'kombinazzjoni ma' aġenti oħra kontra l-mikrobi bħal aminoglycosides. Għalhekk is-CHMP kien fi qbil mal-proposta tal-MAH li teicoplanin għandu jintuża f'kombinazzjoni ma' aġenti oħra kontra l-mikrobi meta jkun xieraq, skont ir-referenza inkroċjata fis-sezzjoni 4.4.

- Peritonite assoċjata ma' dijalisi peritoneali ambulatorja kontinwa (CAPD)

Hemm evidenza li tissuggerixxi li teicoplanin huwa effettiv f'din l-indikazzjoni. Tabilhaqq, f'meta-analiżi ta' Cochrane ta' provi kkontrollati randomizzati (RCT) fl-adulti u fit-tfal b'peritonite assoċjata ma' CAPD, għalkemm ir-rispons primarju u r-rati ta' rikaduta ma kinux differenti bejn reġimens intraperitoneali (IP) ibbażati fuq glikopeptidi meta mqabbla ma' reġimens ta' kefalosporin tal-ewwel ġenerazzjoni, ir-reġimens tal-glikopeptidi kienu aktar probabbli li jiksbu fejqan komplet, u l-falliment tal-kura primarja kien inqas probabbli li jsefħ b'teicoplanin milli b'vancomycin (Wiggins et al. 2008)<sup>1</sup>. Meta wieħed iqis l-informazzjoni kollha disponibbli, is-CHMP qabel li din l-indikazzjoni għandha tibqa' fl-SmPC armonizzata.

### Il-profilassi ta' infezzjonijiet ikkawżati minn mikroorganizmi Gram-pożittivi

Saru erba' studji komparattivi ta' profilassi.

L-istudji pprovduti b'appoġġ tal-użu profilattiku fil-kirurgija tal-qalb jissuggerixxu li teicoplanin ma kienx effettiv fil-prevenzjoni ta' infezzjonijiet wara l-operazzjoni.

L-indikazzjoni għall-użu profilattiku ta' teicoplanin f'kirurgija ortopedika ma kienx adegwament iġġustifikat. Id-dejta ma kinetx meqjusa robusta biżżejjed peress li kienu studji komparattivi b'tikketta miftuħa li ma wrewx li teicoplanin kien aħjar mill-komparaturi. Għalhekk l-indikazzjoni għall-użu profilattiku ta' teicoplanin ma kienx ikkunsidrat aċċettabbli mis-CHMP.

L-ebda dejta b'appoġġ għall-użu ta' teicoplanin fil-prevenzjoni ta' endokardite infettiva ma kienet sottomessa.

Fir-rigward tal-profilassi ta' kirurgija dentali, ir-riżultati ssuggerew li teicoplanin jista' jkun utli. Madankollu din l-indikazzjoni mhijiex rakkomandata fil-linji gwida attwali dwar il-ġestjoni ta' endokardite infettiva kif ġie rrilevat mill-MAH, u għalhekk it-tneħħija ta' din l-indikazzjoni kienet ikkunsidrata aċċettabbli mis-CHMP.

---

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

### Il-kura ta' dijarea u kolite assoċjati mal-infezzjoni b'*Clostridium difficile*

Fil-programm ta' żvilupp kliniku ta' teicoplanin, saru tliet studji miftuħa u mhux ikkontrollati bil-formulazzjoni IV ta' teicoplanin mogħtija mill-ħalq għal dijarea assoċjata mal-antibijotiċi (AAD) u kolite psewdomembranuża (PMC) ikkawżata minn *C. difficile*. B'kollox (tagħrif miġbur), 72 episodju ta' infezzjoni ġew ikkurati f'71 pazjent adult. Ir-riżultati minn dawn it-tliet studji wrew li teicoplanin jikseb rata globali ta' rispons kliniku u batterjoloġiku ta' kważi 90% f'kultura u fuq pazjenti pożittivi għal tossini. Il-farmakokinetika ta' teicoplanin fil-kura ta' *Clostridium difficile* kienet investigata fl-istudju DRC342-DLI073. Din l-indikazzjoni kienet ikkunsidrata aċċettabbli mis-CHMP peress li jidher li teicoplanin ma jiġix assorbit ħafna mill-passaġġ gastro-intestinali.

### Il-popolazzjoni pedjatrika

Sezzjoni 4.1 tal-SmPC ma tinkludix il-popolazzjoni pedjatrika fl-Istati Membri kollha. F'ħafna minnhom il-pożoloġija għal tfal, it-trabi tat-twelid u t-trabi li għadhom jitwiellu hija msemmija fis-sezzjoni 4.2.

Erba' studji kliniċi pprovdew dejta dwar tfal li rċevew kura bil-protokollu pedjatriċi speċifiċi, u studju wieħed li kien jinkludi 7 trabi tat-twelid. Dawn l-istudji kienu żgħar u l-esperjenza klinika b'teicoplanin fit-trabi tat-twelid, fit-trabi u fit-tfal hija limitata. Madankollu d-dejta disponibbli tissuġġerixxi li teicoplanin mogħti ġol-vini jew fil-muskoli f'doži ta' 10 mg/kg kull 12-il siegħa għal doża 1 sa 5 (doża ta' tagħbija), imbagħad ta' 6 sa 10 mg/kg darba kuljum, huwa effettiv fil-kura ta' infezzjonijiet Gram-pożittivi bħal setticemija, infezzjonijiet fil-ġilda u fit-tessut artab, infezzjonijiet tal-għadam u tal-ġogi, infezzjonijiet fl-apparat respiratorju t'isfel, u fin-newtropsenja u d-deni, fit-tfal. F'konformità mal-istudji fuq l-adulti, il-kura klinika kienet ta' > 80%.

Peress li teicoplanin diġà jintuża fit-tfal f'bosta stati membri u linji gwida kliniċi jirrakkomandaw l-użu tiegħu fit-tfal, l-indikazzjoni għall-użu ta' teicoplanin fit-tfal, kif ukoll fit-trabi tat-twelid u fit-trabi kien appoġġjat mis-CHMP.

## **Sezzjoni 4.2 – Il-pożoloġija u l-metodu ta' kif għandu jingħata**

### Il-pożoloġija

L-attività antimikrobika ta' Teicoplanin hija maħsuba li tiddependi fuq konċentrazzjonijiet minimi ta' patoġeni partikolari oghla mill-MIC, u tiddependi wkoll fuq it-tul ta' żmien li matulu l-konċentrazzjonijiet minimi jibqgħu oghla mill-MIC. Il-MAH ippropona li għal ħafna mill-infezzjonijiet għandha tinzamm il-konċentrazzjoni minima fil-plażma ta' 10mg/l (meta mkejla b'kromatografija likwida ta' rendiment għoli), u li konċentrazzjonijiet oghla ta' 15 sa 30mg/l għall-endokardite, artrite settika u osteomyelitis għandhom jiġu kkunsidrati għall-infezzjonijiet severi.

Abbażi tas-simulazzjonijiet Monte Carlo mmexxija minn Yamada et al<sup>2</sup> il-MAH ippropona doża ta' tagħbija ta' 6mg/kg darbtejn kuljum għal 3 għotjiet għal ħafna mill-infezzjonijiet, u ta' 12mg/kg darbtejn kuljum għal 3 sa 5 għotjiet għall-infezzjonijiet tal-għadam u tal-ġogi u għall-endokardite infettiva. Id-doża ta' tagħbija ta' 12mg/kg darbtejn kuljum hija konformi ma' dik attwalment rakkomandata fl-SmPCs fi Franza u fil-Finlandja. Ġiet inkluzja twissija fis-sezzjonijiet 4.4 u 4.8 tal-SmPC li meta tingħata l-ogħla doża ta' 12mg/kg darbtejn kuljum il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'mod speċjali għal reazzjonijiet avversi.

Peress li d-dejta dwar is-sigurtà għad-doża ta' tagħbija ta' 12mg/kg darbtejn kuljum (24mg/kg/kuljum) hija limitata, il-MAH qabel mat-talba magħmula mis-CHMP biex iwettaq studju xieraq dwar is-sigurezza wara l-awtorizzazzjoni (PASS) biex tiġi evalwata s-sigurtà tal-ogħla doża ta' tagħbija ta' 12mg/kg darbtejn kuljum (24mg/kg/kuljum). Il-MAH qabel ukoll mat-talba magħmula mis-

<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.

CHMP biex jissottometti pjan għall-ġestjoni tar-riskju (li jkun jinkludi l-protokoll PASS), b'mod partikolari, biex b'mod xieraq jiġi indirizzat ir-riskju potenzjali importanti taż-żieda fil-frekwenza ta' nefrotossicità u reazzjonijiet avversi serji oħra b'doži ta' tagħbija ta' 12mg/kg darbtejn kuljum (24mg/kg/kuljum).

Bħalma hija l-prattika attwali f'xi Stati Membri, inżammet id-doża ta' manteniment ta' 6-12mg/kg darba kuljum skont it-tip ta' infezzjoni: 6mg/kg darba kuljum għall-infezzjonijiet ikkumplikati tal-ġilda, tat-tessut artab u tal-apparat urinarju u pnemonja u ta' 12mg/kg darba kuljum għall-infezzjonijiet tal-għadam u tal-ġogi u għall-endokardite.

It-tul globali tal-kura b'teicoplanin ma ngħatax b'mod preċiż peress li għandu jiġi aġġustat individwalment, skont it-tip sottostanti u s-severità tal-infezzjoni, ir-rispons kliniku tal-pazjent u fatturi tal-pazjent bħall-età u l-funzjoni renali. Għall-endokardite infettiva, is-CHMP ikkunsidra li 21 jum ikun il-perjodu minimu ta' użu, u li għandha tiġi evitata kura ta' aktar minn 4 xhur.

#### Il-metodu ta' kif għandu jingħata

Għalkemm ma ġiet ipprovduta l-ebda evidenza farmakokinetika, ir-raġuni li jkun hemm bolus bħala alternattiv għall-infużjoni ta' nofs siegħa biex jiġi ffaċilitat l-użu barra mill-isptar tqieset li kienet aċċettabbli mis-CHMP. Targocid ma jingħatax permezz tar-rota intraventrikulari u huwa msemmi bħala twissija speċjali fis-sezzjoni 4.4.

#### Il-kejl tal-konċentrazzjoni fis-serum

L-informazzjoni dwar il-kejl ta' teicoplanin permezz tal-konċentrazzjonijiet minimi fis-serum permezz ta' Kromatografija Likwida ta' Prestazzjoni Għolja (HPLC) u l-metodu ta' Immunoassaġġ bi Fluorexxenza Polarizzata (FPIA) kien meqjus aċċettabbli mis-CHMP. Minħabba li ġie propost li d-doża ta' tagħbija għandha tingħata 3 sa 5 darbiet, ġie ddikjarat fl-SmPC li l-konċentrazzjonijiet minimi fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati fi tmiem ir-regimen tad-doża ta' tagħbija. Il-kejl tal-konċentrazzjonijiet minimi fis-serum huwa wkoll irrakkomandat li jsir mill-inqas darba fil-ġimgħa waqt il-kura ta' manteniment.

#### Il-popolazzjoni pedjatrika

Fl-erba' studji ppubblikati tad-dossier inizjali, ir-regimens tad-doża ta' teicoplanin fl-istudji kienu jvarjaw minn doża unika ta' 6 mg/kg għal doża ta' tagħbija ta' 10 mg/kg kull 12-il siegħa għal 3 doži segwit minn doża ta' manteniment ta' 10 mg/kg kuljum.

Għalkemm ma sar l-ebda mmudellar tal-PK-PD, il-pożoloġija proposta għat-tfal hija bbażata fuq is-simulazzjonijiet Monte Carlo li saru minn Lucas et al fl-2004<sup>3</sup> u Reed fl-1997<sup>4</sup>, li kienet ikkunsidrata aċċettabbli mis-CHMP.

#### L-adulti u l-pazjenti anzjani b'indeboliment tal-funzjoni renali

Ġie inkluz ir-rekwizit għall-aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali, mir-raba' jum ta' kura b'teicoplanin.

### **Sezzjoni 4.3 – Il-kontraindikazzjonijiet**

Il-MAH emenda s-sezzjoni 4.3 biss u inkluda sensitività eċċessiva għal teicoplanin (jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti).

<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.

#### **Sezzjoni 4.4 – It-twissijiet speċjali u l-prekawzjonijiet għall-użu**

Il-kliem tal-profil tas-sigurtà ewlenija (CSP), attwalment approvat fil-kuntest tal-proċedura ta' qsim tax-xogħol tal-PSUR numru GR/H/PSUR/0001/001, kien propost mill-MAH għall-SmPC armonizzat. L-informazzjoni kollha importanti ta' sigurtà li giet inkluża fl-SmPC giet elenkata fl-ordni ta' importanza: reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (Sindromu ta' Red Man), reazzjonijiet bullużi severi (inkluż is-Sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS) u nekrolizi epidermali tossika (TEN)), twissija dwar ir-reazzjonijiet avversi possibbli bl-ogħla doża ta' tagħbija ta' 12mg/kg darbtejn kuljum (24mg/kg/kuljum), tromboċitopenija, nefrotossicità, ototossicità u superinfezzjoni. Twissija modifikata dwar reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva biex jiġu indirizzati l-każijiet fatali li ġew irrapportata u biex tissaħħaħ il-possibbiltà ta' kross sensitività eċċessiva għal vancomycin kienet proposta mill-MAH, u aċċettata mis-CHMP. Ma nkisbet l-ebda dejta ta' appogg għall-inklużjoni tad-dikjarazzjoni "konvulżjonijiet wara l-għoti intraventrikulari". Madankollu f'din is-sezzjoni giet miżjuda twissija li "Teicoplanin m'għandux jingħata mir-rota intraventrikulari".

#### **Sezzjoni 4.5- L-interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

In-nuqqas ta' interazzjoni bejn teicoplanin u antibijotiċi oħra, mediċini kontra l-pessjoni għolja, aġenti kardjotropiċi u kontra d-dijabete u aġenti anestetici ġie inkluż fl-SmPC armonizzat propost.

Ma saret l-ebda interazzjoni farmakokinetika bejn mediċina u oħra b'teicoplanin mill-MAH, u ma nkisbet l-ebda dejta ppubblikata mil-letteratura. Dikjarazzjoni dwar in-nuqqas ta' studji dwar interazzjonijiet speċifiċi giet miżjuda mal-SmPC mill-MAH u maqbula mis-CHMP.

Fir-rigward ta' interazzjonijiet b'teicoplanin, huwa magħruf li minħabba l-potenzjal għal zieda fl-effetti avversi, teicoplanin għandu jingħata b'kawtela f'pazjenti li qed jirċievu mediċini nefrotossici jew ototossici fl-istess fin, bħal aminoglycosides, amphotericin B, ciclosporin, u furosemide. Din l-informazzjoni giet proposta mill-MAH fl-SmPC armonizzat u kienet meqjusa aċċettabbli mis-CHMP.

#### **Sezzjoni 4.6 – Il-fertilità, it-tqala u t-treddiġh**

Il-MAH allinja t-test sabiex ikun konformi mas-CSP u l-Linja Gwida tas-CHMP dwar il-valutazzjoni tar-riskju ta' prodotti mediċinali fuq ir-riproduzzjoni tal-bniedem u t-treddiġh: Minn Dejta għal tikkettar (EMA/CHMP/203927/2005). L-applikant ma pprova l-ebda dejta li turi nuqqas ta' effett fuq trabi tat-twelid jew trabi li qed jitreddgħu; għalhekk is-sentenza "L-ebda effetti ma huma anticipati fuq it-trabi tat-twelid/trabi li qed jitreddgħu peress li teicoplanin ma jiġix assorbit mill-ħalq" tħassret. Skont il-linja gwida tas-CHMP u l-Linja Gwida tal-SmPC, l-applikant daħħal ukoll informazzjoni fir-rigward tal-fertilità.

Il-kliem propost kien meqjus aċċettabbli mis-CHMP.

#### **Sezzjoni 4.7 – L-effetti fuq il-hila biex issuq u tħaddem magni**

Il-kliem tas-CSP maqbul waqt il-proċedura ta' qsim tax-xogħol tal-PSUR (GR/H/PSUR/0001/001) kien meqjus aċċettabbli mis-CHMP.

#### **Sezzjoni 4.8 – L-effetti mhux mixtieqa**

B'mod ġenerali, l-effetti mhux mixtieqa elenkati fis-CSP maqbula waqt il-Proċedura ta' qsim tax-xogħol tal-PSUR numru GR/H/PSUR/0001/001 ġew inklużi fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC armonizzat propost bl-użu tat-Termini Preferiti (PTs) MedDRA, u kklassifikati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organu (SOC).

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi elenkati kollha kienu kkalkolati bl-użu ta' dejta minn riżultati ta' provi kliniċi interni użati għas-sottomissjoni oriġinali, u dawn ġew inkorporati fis-CSP matul il-proċedura ta' qsim tax-xogħol tal-PSUR numru GR/H/PSUR/0001/001, li ġew aċċettati mill-istati membri. L-SmPC armonizzat propost li jirrifletti t-tibdil kien meqjus aċċettabbli mis-CHMP.

L-effett tal-ogħla doża ta' tagħbija (kif propost fis-sezzjoni 4.2) dwar il-possibbiltà tal-okkorrenza ta' reazzjonijiet avversi tal-mediċina ġie indirizzat ukoll mill-MAH. Peress li din id-doża ta' tagħbija ta' 12mg/kg darbtejn kuljum (24mg/kg/kuljum) mhijiex stabbilita sew, giet inkluża dikjarazzjoni ċara

fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC li l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'mod speċjali għal reazzjonijiet avversi meta jingħataw doži ogħla ta' 12mg/kg darbtejn kuljum (24mg/kg/kuljum). Barra minn hekk, kif imsemmi hawn fuq, il-MAH intalab iwettaq PASS xieraq biex jevalwa is-sigurtà ta' din l-ogħla doża.

#### **Sezzjoni 4.9 – Id-doża eċċessiva**

Fil-popolazzjoni adulta ma hemm l-ebda reazzjonijiet speċifiċi għodda identifikati minhabba doża eċċessiva b'teicoplanin. Fil-popolazzjoni pedjatrika, ma kienx hemm reazzjoni avversa irrapportata peress li ħafna każijiet ta' doża eċċessiva b'teicoplanin; aġitazzjoni u rimettar huma mfixkla minn kura konkomitanti jew mis-sitwazzjoni klinika. Il-kliem tas-CSP maqbul waqt il-proċedura ta' qsim tax-xogħol tal-PSUR (numru GR/H/PSUR/0001/001) kien meqjus aċċettabbli mis-CHMP.

#### **Sezzjoni 5.1 – Il-proprjetajiet farmakodinamiċi**

L-ispettru antibatteriku ġie aġġornat skont in-Nota għal Gwida dwar il-Valutazzjoni ta' Prodotti Mediċinali Indikati għall-Kura ta' Infezzjonijiet Batteriċi tas-CHMP (CHMP/EWP/588/95 rev 2).

Fil-verżjoni attwali tal-valuri tal-limitu tal-MIC tal-EUCAST, il-valur tal-limitu tar-reżistenza għal *Staphylococcus aureus* ġie mnaqqas għal >2 mg/ml biex jiġi evitat ir-rapportar ta' iżolati ta' *glycopeptide intermediate resistant Staphylococcus aureus* (GISA), peress li infezzjonijiet serji b'iżolati ta' GISA ma jistgħux jiġu kkurati b'żidiet fid-doži ta' vancomycin jew teicoplanin.

Fir-rigward ta' *Enterococcus* spp., il-valur tal-limitu tar-reżistenza għal teicoplanin ġie mnaqqas għal >2 mg/ml biex jiġi evitat ir-rapportar żbaljat ta' iżolati b'reżistenza medjata b'Van-A. Għal stafilokokki negattivi għall-koagulażi (CoNS), il-valur tal-limitu tar-reżistenza huwa ta' >4 mg/ml.

L-ispettru mikrobijoloġiku ta' teicoplanin jkopri l-istafilokokki inkluż *Staphylococcus aureus* suxxettibbli jew reżistenti għal methicillin, *Streptococcus pneumoniae* u streptokokki oħra prinċipalment inkluż *Streptococcus pyogenes*, streptokokki fil-grupp ta' Viridans u *Enterococcus faecalis*.

Studji riċenti *time-kill* jikkonfermaw li l-attività batteriċida *in vitro* ta' teicoplanin tiġi ttestjata bl-aħjar mod skont il-linji gwida tas-CLSI, b'tolleranza definita f'24 siegħa.

#### **Sezzjoni 5.2 – It-tagħrif farmakokinetiku**

L-armonizzazzjoni tas-sezzjoni farmakokinetika fl-SmPC ta' teicoplanin hija bbażata fuq id-dejta pprovduta l-ewwel fl-applikazzjoni inizjali tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, u dejta aktar reċenti miġbura minn riċerka tal-letteratura. Il-format ġenerali propost mill-MAH huwa konformi mal-linja gwida tal-UE dwar l-SmPC u għalhekk meqjus aċċettabbli mis-CHMP. Il-linearità tal-farmakokinetika kif ukoll dikjarazzjoni li tindirizza popolazzjonijiet speċjali ġiet inkluża wkoll, f'konformità mal-linja gwida tal-UE msemmija hawn fuq.

#### **Sezzjoni 5.3 – It-tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

L-SmPC armonizzat propost ġie aġġornat b'informazzjoni addizzjonali dwar l-organi fil-mira u t-tossicità riproduttiva. Id-dejta dwar is-sigurtà preklinika rrapportata tappoġġa dawn l-emendi proposti u hija pprovduta fir-rapport espert dwar id-dokumentazzjoni tossikoloġika u farmakoloġika. Emendi ulterjuri lill-kitba tas-sezzjoni tat-tossicità riproduttiva ġew inklużi, kif mitlub mis-CHMP.

#### **Il-Fuljett ta' Tagħrif (PL)**

Wara t-tibdil kollu fl-SPC hemm bosta tibdil korrispondenti lill-Fuljett ta' Tagħrif. Sar Ittestjar għal-*Leggibilità* u ġie pprezentat matul il-proċedura ta' riferiment. Il-kliem finali tal-PL ġie maqbul mis-CHMP.



## **L-attivitajiet għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

### L-istudju dwar is-sikurezza wara l-awtorizzazzjoni (PASS)

Peress li d-dejta ta' sigurtà għad-doża ta' tagħbija ta' 12mg/kg darbtejn kuljum (24mg/kg/kuljum) hija limitata, il-MAH intalab mis-CHMP iwettaq studju dwar is-sikurezza wara l-awtorizzazzjoni (PASS) biex tiġi evalwata s-sigurtà tal-ogħla doża ta' tagħbija ta' 12mg/kg darbtejn kuljum. Dan il-PASS huwa impost bħala kundizzjoni għall-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

Il-MAH għandu jissottometti l-protokoll tal-studju għall-valutazzjoni lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini u lill-PRAC f'konformità mal-ħtiġijiet tal-modulu VIII tal-GVP (Addendum I). Il-protokoll, l-astratti u r-rapporti finali tal-istudju għandhom jiġu pprezentati fil-format stabbilit fl-Anness III tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) Nru 520/2012. Il-protokoll tal-istudju għandu jiddaħhal fir-registru elettroniku tal-UE ta' studji wara l-awtorizzazzjoni (Registru PAS tal-UE) qabel il-bidu tal-ġbir tad-dejta.

Il-protokoll tal-istudju ta' dan il-PASS mhux ta' intervent għandu jiġi pprezentat fi żmien xahrejn mid-Deċiżjoni tal-Kummissjoni.

## **Il-pjan għall-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Is-CHMP talab lill-MAH jissottometti RMP fi żmien 6 xhur mid-Deċiżjoni tal-Kummissjoni sabiex b'mod adegwat jindirizza r-riskji potenzjali importanti, b'mod partikolari, il-frekwenza akbar ta' nefrotossicità u reazzjonijiet serji oħra b'doži ta' tagħbija ta' 12mg/kg darbtejn kuljum (24mg/kg/kuljum). Il-protokoll tal-PASS għandu jiġu inkluż ukoll fl-RMP.

## **Ir-raġunijiet għall-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq**

Bħala konklużjoni, abbażi tal-valutazzjoni tal-proposti pprezentati mill-MAH u d-diskussjonijiet tal-Kumitat, is-CHMP adotta l-informazzjoni armonizzata dwar il-prodott li tikkonsisti mis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC), it-tikkettar u l-fuljetti ta' tagħrif, għal Targocid u ismijiet assoċjati.

Ġie adottat ukoll Modulu 3 armonizzat.

Abbażi ta' dan ta' hawn fuq, is-CHMP jikkunsidra li l-proporzjon tal-benefiċċju/riskju ta' Targocid u ismijiet assoċjati huwa favorevoli u d-dokumenti armonizzati tal-Infurmazzjoni dwar il-Prodott jistgħu jiġu approvati.

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE
- Il-Kumitat ikkunsidra d-diverġenzi identifikati fl-informazzjoni dwar il-prodott għal Targocid u ismijiet assoċjati fir-rigward tas-sezzjonijiet tal-indikazzjonijiet terapewtiċi, il-pożoloġija u l-metodu ta' kif għandu jingħata, il-kontraindikazzjonijiet u t-twissijiet speċjali u l-prekawzjonijiet għall-użu, kif ukoll il-bqija tas-sezzjonijiet tal-SmPC.
- Il-Kumitat irrevoda d-dejta disponibbli sottomessa mill-MAH mill-istudji kliniċi eżistenti, id-dejta ta' farmakoviġilanza u l-letteratura ppubblikata li jiġġustifikaw l-armonizzazzjoni proposta tal-SmPC.
- Il-Kumitat qabel mal-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif propost mill-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li għalihom is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Targocid u ismijiet assoċjati (ara Anness I).

Barra minn hekk, is-CHMP irrakkomanda kundizzjonijiet għall-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-suq stabbiliti fl-Anness IV.