

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Targocidi ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkõikuvõte

Teikoplaniin on glükopeptiidantibiootikum, mida toodetakse *Actinoplanes teichomyceticus*e fermenteerimise teel ja millel on *in vitro* bakteritsiidne toime aeroobsete ja anaeroobsete gram-positiivsete bakterite vastu. See on kompleksne antibiootikum, mis koosneb kuuest tihedalt seotud glükopeptiidkomponendist (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 ja A2-5, mis moodustavad A2 rühma, ning A3), nagu on määratletud Euroopa Farmakopöa (Ph. Eur.) teikoplaniini monograafias. Mõned komponendid on tegelikult väiksematest ühenditest koosnevad rühmad, nimelt A2-1, A2-3, A2-5 ja A3. Komponente eraldatakse kõrgsurve-vedelikkromatograafia (HPLC) abil nende polaarsuse järgi.

Teikoplaniin inhibeerib tundlike organismide kasvu, sekkudes rakuseina biosünteesi erinevas kohas kui beetalaktaamantibiootikumid. Peptidoglükaani süntees blokeeritakse spetsiifilise seondumise tõttu D-alanüül-D-alaniinjääkidega.

Et liikmesriigid olid Targocidi ja sarnaste nimetuste müügiloo kohta vastu võtnud erinevaid otsuseid, tegi Euroopa Komisjon Euroopa Ravimiametile direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohase ametliku esildise eesmärgiga tuvastada lahknevused liikmesriikides heakskiidetud ravimite omaduste kokkuvõtetes ja ühtlustada need kogu Euroopa Liidus.

- **Kvaliteediküsimused**

Müügiloo hoidja kasutas võimalust ühtlustada esildismenetluse raames Targocidi ja sarnaste nimetuste kvaliteediandmete dokumendid.

Ühtlustatud dokumendid esitati toimeaine (teikoplaniin) ja järgmiste seda ainet sisaldavate ravimite kohta: Targocid 100, 200 mg ja 400 mg süste/infusioonilahuse pulber ja Targocid 100, 200 mg ja 400 mg süste/infusioonilahuse pulber ja lahusti.

Toimeaine teave esitati toimeaine põhitoomikus. Esitati üksikasjalik teave algmaterjalide, fermentatsiooni ja puhastusprotsessi kohta ja see leiti olevat vastuvõetav.

Vaja oli ühtlustada ka toimeaine täpne kirjeldus, kuna mõnes liikmesriigis olid individuaalsete komponentide jaoks heaks kiidetud rangemad piirmäärad kui praeguses Euroopa Farmakopöa monograafias. Teikoplaniini komponentide spektrit iseloomustati üksikasjalikumalt. Kõigi individuaalsete komponentide piirmäärad määrati kindlaks partii vabastamise andmete alusel ja stabiilsuskatsete ajal. Teikoplaniini toimeaine potentsust testiti vastavalt Euroopa Farmakopöa monograafia antibiootikumide mikrobioloogilise analüüsi suunistele. Võib järeldada, et partii tulemused näitavad tootmisprotsessi head järjepidevust.

Toimeaine jaoks esitati kehtiv TSE sertifikaat.

Valmisravimi väljatöötamise, tootmise ja kontrolli teave on esitatud rahuldaval moel. Valmisravimi toimikut uuendati ning sellesse lisati sobivusuringud mitmesugust tüüpi lahustite, PVC-kottide ja süstaldega koos kasutamisaegsete stabiilsusandmetega.

Teikoplaniini valmisravimi tugevuste väljendamisel ja määramisel lähtutakse tavaliselt massist (nt 200 mg ja 400 mg), kuid arvestades toimeaine varieeruvust määrab toimeaine kvantitatiivse koguse valmisravimis hoopis valmisravimi potentsus, mis on määratud mikrobioloogilise analüüsiga ja väljendatud rahvusvaheliste ühikutena (IU) (nt 200 000 IU või 400 000 IU). Seetõttu uuendati ravimiteavet, et see sisaldaks toimeaine kvalitatiivset ja kvantitatiivset teavet massiühikute ja rahvusvaheliste ühikutena: üks vial sisaldab 200 mg (või 400 mg) teikoplaniini, mis vastab 200 000 IU-le (või 400 000 IU-le).

Ravimi kõlblikkusaega toetavad vastavad stabiilsusandmed.

Testide tulemused näitavad ravimi oluliste kvaliteeditunnuste järjepidevust ja samalaadsust, millest omakorda jäeldub, et neil ravimitel on ühesugune ja rahuldav toime.

- **Kliinilised probleemid**

Lõik 4.1. Näidustused

Kliiniline arendustegevus keskendus gram-positiivsete bakterite tundlikkusele teikoplaniini suhtes, mitte spetsiifilistele näidustustele. Inimravimite komitee bakternakkuste raviks näidustatud ravimite hindamise suunise (CPMP/EWP/558/95 rev 2) kohaselt peeti seda näidustuste edasisel määramisel vastuvõetavaks.

Teikoplaniini efektiivsust gram-positiivsete infektsioonide ravis on uuritud mitmes kliinilises uuringus, mis esitati esmasel müügiloa taotlemisel koos kirjandusviidetega. Kliiniliste uuringute hulka kuulusid kaks avatud mittevõrdlevat raviuuringut, Euroopa mitmekeskuseline uuring (EG-87-42) ja USA avatud mitmekeskuseline uuring (N-86-04) ning teikoplaniiniga tehtud võrdlusuuringute ülevaade (EG-87-35). Enamikul patsientidest, kes osalesid uuringus EG-87-42 (mis oli kahest mittevõrdlevast uuringust suurem), esines erinevatel kohtadel gram-positiivsete infektsioonide kahtlus, enamikul esinesid naha ja pehmete kudede infektsioonid, septitseemia ning luu- ja liigeseinfektsioonid. Samuti esinesid mõned endokardiidi, hingamisteede infektsioonide ja kuseteede infektsioonide juhud.

Gram-positiivsete mikroorganismide põhjustatud infektsioonide ravi

Inimravimite komitee arutas järgmisi gram-positiivsete mikroorganismide põhjustatud infektsioone:

- **Naha ja pehmete kudede infektsioonid**

Teikoplaniini kliinilist ja bakterioloogilist efektiivsust naha ja pehmete kudede infektsioonide korral (37,4% kõigist infektsioonikohtadest) näidati uuringus EG-87-42 (Euroopa mitmekeskuseline uuring).

Inimravimite komitee järeldas, et teikoplaniin on näidustatud naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonide korral, st rasketel juhtudel, kuid mitte kergete naha ja pehmete kudede infektsioonide korral kooskõlas Briti antimikroobse kemoterapia ühingu (BSAC) suunistega, mis ei soovita süsteemseid antibiootikume naha ja pehmete kudede kergete infektsioonide raviks.

- **Luu- ja liigeseinfektsioonid**

Teikoplaniini kliinilist ja bakterioloogilist efektiivsust näidati nii Euroopa mitmekeskuselises uuringus kui ka USA avatud mitmekeskuselises uuringus.

Inimravimite komitee oli nõus jätma alles luu- ja liigeseinfektsioonide näidustuse, kui ei mainita konkreetselt osteomüeliiti, septilist artriiti ja proteeside infektsioone.

- **Pneumoonia ja hingamisteede infektsioonid**

Euroopa mitmekeskuselises uuringus EG-87-42 esines umbes 9% osalejatest alumiste hingamisteede infektsioone. Kliinilise tervistumise ja paranemise sagedus oli umbes 90% ja bakterioloogiline tõhusus 76%. Müügiloa hoidja arutas ka muid uuringuid.

Müügiloa hoidja esitatud erinevate uuringute tulemused näitavad, et teikoplaniinil on oma koht pneumoonia ravis. Inimravimite komitee nõustus, et teikoplaniin võib olla näidustatud pneumoonia (haigla- ja keskkonnatekkese pneumoonia) raviks, piiramata selle kasutamist patogeeni alusel. Siiski lisati ravimi piiratud antibakteriaalse toimespektri tõttu ristviide lõigule 4.4, milles selgitatakse ravimi piiratud antibakteriaalset toimespektrit ja arukat kasutamist.

- **Baktereemia/septitseemia/sepsis**

Kuna „sepsis“ on tavaliselt esmase infektsioonikoha sekundaarne seisund, ei peetud seda eraldi näidustusena vastuvõetavaks ja see kustutati seetõttu näidustuste hulgast. Selle asemel lisati inimravimite komitee bakteriaalnakkuste raviks näidustatud ravimite hindamise suunise (CPMP/EWP/558/95 rev 2) alusel baktereemia näidustus.

- Kuseteede infektsioonid

Teikoplaniini kliinilist ja bakterioloogilist efektiivsust kuseteede infektsioonide korral (8% kõigist infektsioonikohtadest) näidati uuringus EG-87-42 (Euroopa mitmekeskuseline uuring). Et kudeteede infektsioone põhjustavad peamiselt gram-negatiivsed infektsioonid, oli müügiloa hoidja arvamusel, et teikoplaniinil on piiratud roll kuseteede infektsioonide ravis. Seetõttu piirati näidustust tüsistunud kuseteede infektsioonidega, mille inimravimite komitee heaks kiitis.

- Infektsioosne endokardiit

Müügiloa hoidja ei ole selle näidustuse toetamiseks teinud eriuuringuid. Siiski hõlmasid esmase müügiloa toetamiseks tehtud avatud uuringud (EG-87-42 ja N-86-04) mõningaid endokardiidi juhte. Uuringus EG-87-42 oli endokardiidi kliiniline lõpptulemus 83% (v.a patsiendid, keda ei saanud hinnata).

Müügiloa hoidja on esitanud publikatsioonidest pärinevad tõendid, mis toetavad teikoplaniini kasutamist koos teiste antimikroobsete ainetega, nagu aminoglükosiidid. Seetõttu nõustus inimravimite komitee müügiloa hoidja ettepanekuga, et teikoplaniini tohib kasutada koos teiste antimikroobsete ainetega, kui see on kohane (vt ristviitega lõik 4.4).

- Pideva ambulatoorse peritoneaaldialüüsiga seotud peritoniit

On tõendeid, mis viitavad, et teikoplaniin on selle näidustuse korral efektiivne. Pideva ambulatoorse peritoneaaldialüüsiga seotud peritoniidiga täiskasvanutel ja lastel tehtud randomiseeritud kontrollitud uuringute Cochrane meta-analüüs näitas, et kuigi intraperitoneaalsete glükopeptiidide raviskeemide ja esimese põlvkonna tsefalosporiinide raviskeemide kasutamisel ei erinenud esmase vastuse ja relapside sagedused, oli glükopeptiidide raviskeemide korral täieliku tervistumise tõenäosus suurem ja esmase ravi ebaõnnestumine oli teikoplaniiniga vähem tõenäoline kui vankomütsiiniga (Wiggins et al. 2008)¹. Arvestades kogu olemasolevat teavet, nõustus inimravimite komitee, et see näidustus peab jääma ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttesse.

Gram-positiivsete mikroorganismide põhjustatud infektsioonide profülaktika

Korraldati neli profülaktika võrdlusuuringut.

Uuringud, mis korraldati profülaktilise kasutamise toetamiseks südamekirurgias, viitavad, et teikoplaniin ei ole operatsioonijärgsete infektsioonide ennetamisel efektiivne.

Teikoplaniini profülaktilise kasutamise näidustus ortopeedilises kirurgias ei olnud piisavalt põhjendatud. Andmeid ei peetud piisavalt veenvaks, sest avatud võrdlusuuringud ei näidanud, et teikoplaniin oleks parem kui võrdlusravimid. Seetõttu ei pidanud inimravimite komitee teikoplaniini profülaktilise kasutamise näidustust vastuvõetavaks.

Samuti ei esitatud andmeid, mis toetaksid teikoplaniini kasutamist infektsioosse endokardiidi ennetamiseks.

Seoses hambakirurgia profülaktikaga viitavad tulemused, et teikoplaniin võib olla kasulik. Siiski ei soovitata müügiloa hoidja sõnul praegustes infektsioosse endokardiidi ravisuunistes seda näidustust, mistõttu inimravimite komitee pidas otstarbekaks selle näidustuse kustutada.

Clostridium difficile infektsiooniga seotud kõhulahtisuse ja koliidi ravi

Teikoplaniini kliinilises arendusprogrammis tehti kolm avatud mittekontrollitud uuringut, milles teikoplaniini intravenooset ravimvormi manustati suu kaudu antibiootikumidega seotud kõhulahtisuse ja *C. difficile* põhjustatud pseudomembranoosse koliidi raviks. Kokku (ühendatud andmed) raviti 72 infektsiooniepisoodi 71 täiskasvanud patsiendil. Nende kolme uuringu tulemused näitasid, et teikoplaniin andis üldise kliinilise ja bakterioloogilise vastuse peaaegu 90%-l positiivse kultuuri ja

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

toksiiniga patsientidest. Teikoplaniini farmakokineetikat *Clostridium difficile* ravis uuriti uuringus DRC342-DLI073. Inimravimite komitee pidas seda näidustust vastuvõetavaks, kuna tundub, et teikoplaniin ei imendu suurel määral seedetraktist.

Lapsed

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.1 ei sisalda kõigis liikmesriikides lapsi. Enamikus neist on annustamine lastel, imikutel ja vastsündinutel mainitud lõigus 4.2.

Neli kliinilist uuringut pakkus andmeid laste kohta, keda raviti erinevate pediatriliste raviskeemidega, ja ühes uuringus osales seitse vastsündinut. Need uuringud olid väikesed ning kliiniline kogemus teikoplaniiniga vastsündinutel, imikutel ja lastel on piiratud. Siiski viitavad olemasolevad andmed, et teikoplaniin manustatuna intravenoosselt või intramuskulaarselt 10 mg/kg iga 12 tunni järel 1 kuni 5 annuses (küllastusannus), seejärel 6–10 mg/kg üks kord ööpäevas, on efektiivne gram-positiivsete infektsioonide, nagu septitseemia, naha ja pehmete kudede infektsioonide, luu- ja liigesinfektsioonide, alumiste hingamisteede infektsioonide, neutroopenia ja palaviku ravis lastel. Sarnaselt täiskasvanute uuringule oli kliiniline tervistumine > 80%.

Kuna teikoplaniini juba kasutatakse lastel enamikus liikmesriikides ja kliinilised suunised soovitavad seda lastel kasutada, toetas inimravimite komitee kasutusnäidustust lastel ning vastsündinutel ja imikutel.

Lõik 4.2. Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Arvatakse, et teikoplaniini antimikroobne toime sõltub sellest, et minimaalsed kontsentratsioonid ületavad konkreetsete patogeene vähimaid inhibeerivaid kontsentratsioone (MIC-väärtusi), ja samuti aja kestusest, millal minimaalsed kontsentratsioonid jäävad MIC-ist kõrgemaks. Müügiloa hoidja on välja pakkunud, et enamiku infektsioonide korral tuleb hoida minimaalset plasmakontsentratsiooni tasemel 10 mg/l (möödetuna kõrgrurve-vedelikkromatograafiaga), kusjuures raskete infektsioonidega kaasneva endokardiidi, septilise artriidi ja osteomüeliidi korral tuleb kaaluda kõrgemaid kontsentratsioone 15–30 mg/l.

Yamada et al² korraldatud Monte Carlo simulatsioonide alusel on müügiloa hoidja välja pakkunud küllastusannuse 6 mg/kg kaks korda ööpäevas 3 manustamiskorraga enamiku infektsioonide jaoks ja 12 mg/kg kaks korda ööpäevas 3 kuni 5 manustamiskorraga luu- ja liigeseinfektsioonide ja infektsioosse endokardiidi jaoks. Küllastussannus 12 mg/kg kaks korda ööpäevas vastab praegu Prantsusmaa ja Soome ravimi omaduste kokkuvõttes soovitatule. Ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.4 ja 4.8 on lisatud hoiatus, et patsiente tuleb spetsiaalselt jälgida kõrvaltoimete suhtes suurema annuse 12 mg/kg kaks korda ööpäevas manustamisel.

Kuna küllastusannuse 12 mg/kg kaks korda ööpäevas (24 mg/kg/ööpäevas) kohta on ohutusandmeid vähe, nõustus müügiloa hoidja inimravimite komitee taotlusega korraldada sobiv müügiloa väljastamise järgne ohutusuuring (PASS) küllastusannuse 12 mg/kg kaks korda ööpäevas (24 mg/kg/ööpäevas) ohutuse hindamiseks. Müügiloa hoidja nõustus samuti inimravimite komitee taotlusega esitada riskijuhtimiskava (mis sisaldab ohutusuuringu plaani), et uurida eriti nefrotoksilisuse suurenenud esinemissageduse ja teiste raskete kõrvaltoimete võimalikku olulist riski küllastusannuse 12 mg/kg kaks korda ööpäevas (24 mg/kg/ööpäevas) korral.

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.

Mõne liikmesriigi praeguse praktika kohaselt jäeti alles säilitusannus 6–12 mg/kg üks kord ööpäevas olenevalt infektsiooni tüübist – 6 mg/kg tüsistunud naha, pehmete kudede ja kuseteede infektsioonide ja pneumoonia korral ning 12 mg/kg üks kord ööpäevas luu- ja liigeseinfektsioonide ja endokardiidi korral.

Ravi üldine kestus teikoplaniiniga ei ole täpselt esitatud, sest seda tuleb individuaalselt kohandada olenevalt infektsiooni tüübist ja raskusest, patsiendi kliinilisest ravivastusest ja sellistest teguritest nagu patsiendi vanus ja neerutalitlus. Inimravimite komitee leidis, et infektsioosse endokardiidi korral on 21 päeva minimaalne kasutusperiood ja üle nelja kuu kestvat ravi tuleb vältida.

Manustamisviis

Kuigi farmakokineetilisi tõendeid ei ole esitatud, pidas inimravimite komitee vastuvõetavaks boolussüsti alternatiivi 30-minutilisele infusioonile, et soodustada ambulatoorset kasutamist. Targocidi ei manustata intraventrikulaarselt ja seda mainitakse erihoiatuses lõigus 4.4.

Seerumikontsentratsiooni mõõtmine

Inimravimite komitee pidas vastuvõetavaks teavet teikoplaniini minimaalse seerumikontsentratsiooni mõõtmise kohta kõrgsurve-vedelikkromatograafia (HPLC) ja fluorestsents-polarisatsiooni immuunanalüüsi (FPIA) meetodil. Et küllastusannust tuleb kavakohaselt manustada 3 kuni 5 korda, on ravimi omaduste kokkuvõttes märgitud, et minimaalseid seerumikontsentratsioone tuleb jälgida pärast küllastusannuse režiimi lõpetamist. Minimaalsete seerumikontsentratsioonide mõõtmist soovitatakse ka vähemalt kord nädalas säilitusravi ajal.

Lapsed

Algse toimiku neljas avaldatud uuringus ulatusid teikoplaniini annustusrežiimid uuringutes 6 mg/kg üksikannusest kuni küllastusannuseni 10 mg/kg iga 12 tunni järel 3 annusena, millele järgnes säilitusannus 10 mg/kg ööpäevas.

Kuigi farmakokineetika-farmakodünaamika modelleerimist ei ole tehtud, põhineb annustamine lastel Monte Carlo simulatsioonidel, mille tegid Lucas jt 2004. aastal³ ja Reed 1997. aastal⁴ ning mida inimravimite komitee pidas vastuvõetavaks.

Neerutalitluse kahjustusega täiskasvanud ja eakad patsiendid

Lisati vajadus kohaldada annust neerukahjustusega patsientidel alates neljandast ravipäevast teikoplaniiniga.

Lõik 4.3. Vastunäidustused

Müügiloa hoidja muutis lõiku 4.3, lisades ainult ülitundlikkuse teikoplaniini (või ravimi mis tahes abiaine) suhtes.

Lõik 4.4. Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müügiloa hoidja pakkus ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte jaoks välja keskse ohutusprofiili sõnastuse, mis kiideti heaks perioodilise ohutusaruande tööjaotusmenetluse GR/H/PSUR/0001/001 käigus. Kogu ravimi omaduste kokkuvõttes sisalduv oluline ohutusteave on selles loetletud tähtsuse järjekorras: ülitundlikkusreaktsioonid, infusiooniga seotud reaktsioonid (nn punase mehe sündroom), rasked bulloossed reaktsioonid (sh Stevens-Johnsoni sündroom (SJS) ja epidermise toksiline nekrolüüs (TEN)), võimalike kõrvaltoimete hoiatus küllastusannusega 12 mg/kg kaks korda ööpäevas (24 mg/kg/ööpäevas), trombotsütopeenia, nefrotoksilisus, ototoksilisus ja superinfektsioon. Tulenevalt

³ 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.

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

teatatud fataalsetest juhtudest muutis müügiloa hoidja ülitundlikkusreaktsioonide hoiatust, rõhutades ristiülitundlikkuse võimalust vankomütsiiniga. Inimravimite komitee kiitis muudatuse heaks. Puuduvad toetavad andmed, et lisada väide „krambid pärast intraventrikulaarset manustamist“. Siiski lisati sellesse lõiku hoiatus, et „Teikoplaniini ei tohi manustada intraventrikulaarselt“.

Lõik 4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete puudumine teikoplaniini ja muude antibiootikumide, hüpertensioonivastaste, kardiotroopsete, antidiabeetiliste ravimite ja anesteetikumide vahel on lisatud väljapakutud ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttesse.

Müügiloa hoidja ei korraldanud teikoplaniiniga farmakokineetilisi ravimite koostoimete uuringuid ega otsinud ka kirjanduses avaldatud andmeid. Müügiloa hoidja lisas ravimi omaduste kokkuvõttele spetsiifiliste koostoimete uuringute puudumise avalduse, millega inimravimite komitee on nõustunud.

Seoses teikoplaniini koostoimetega on teada, et suurenenud kõrvaltoimete potentsiaali tõttu tuleb teikoplaniini manustada ettevaatlikult patsientidele, kes saavad samal ajal nefrotoksilisi või ototoksilisi ravimeid, nagu aminoglükosiidid, amfoteritsiin B, tsüklosporiin ja furosemiid. Müügiloa hoidja pakkus selle teabe välja ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttes ja inimravimite komitee pidas seda vastuvõetavaks.

Lõik 4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Müügiloa hoidja muutis teksti nii, et see vastab kesksele ohutusprofiilile ja inimravimite komitee ravimite inimreproduktiooni ja imetamise suhtes tehtava riskihindamise suunisele: andmetest ravimiteabeni (EMA/CHMP/203927/2005). Et taotleja ei esitanud andmeid, et näidata toime puudumist rinnaga toidetavatele vastsündinutele või imikutele, kustutati lause „Toimet rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei oodata, kuna teikoplaniin ei imendu suu kaudu“. Inimravimite komitee ja ravimi omaduste kokkuvõtte suunise kohaselt lisas taotleja ka fertiilsuse teabe.

Inimravimite komitee pidas väljapakutud sõnastust vastuvõetavaks.

Lõik 4.7. Toime reaktsioonikiirusele

Inimravimite komitee pidas vastuvõetavaks keskse ohutusprofiili sõnastust, mis lepiti kokku perioodilise ohutusaruande tööjaotusmenetluse (GR/H/PSUR/0001/001) käigus.

Lõik 4.8. Kõrvaltoimed

Üldiselt on keskses ohutusprofiilis loetletud kõrvaltoimed, mis lepiti kokku perioodilise ohutusaruande tööjaotusmenetluse GR/H/PSUR/0001/001 käigus, lisatud ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8, kasutades MedDRA eelistermineid ja organsüsteemi klasse.

Kõigi loetletud kõrvaltoimete sagedused arvutati andmete põhjal, mis saadi esialgu esitatud ettevõttesisestest kliinilistest uuringutest, ning need lisati kesksesse ohutusprofiili perioodilise ohutusaruande tööjaotusmenetluses GR/H/PSUR/0001/001 liikmesriikide heakskiidul. Inimravimite komitee pidas väljapakutud muudatusi sisaldavat ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtet vastuvõetavaks.

Müügiloa hoidja on käsitlenud ka lõigus 4.2 väljapakutud küllastusannuse mõju kõrvaltoimete võimalikule esinemisele. Kuna küllastusannuse 12 mg/kg kaks korda ööpäevas (24 mg/kg/ööpäevas) kasutamine ei ole hästi tuntud, on ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 lisatud selge avaldus, et patsiente tuleb eriti hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes, kui kasutatakse suuremaid annuseid, st 12 mg/kg kaks korda ööpäevas (24 mg/kg/ööpäevas). Lisaks, nagu märgitud eespool, nõutakse müügiloa hoidjalt müügiloa väljastamise järgse ohutusuuringu (PASS) korraldamist, et hinnata selle suurema annuse ohutust.

Lõik 4.9. Üleannustamine

Teikoplaniini üleannustamise tõttu tekkinud spetsiifilisi reaktsioone ei ole täiskasvanud populatsioonis tuvastatud. Lastel ei ole teatatud kõrvaltoimetest enamikul teikoplaniini üleannustamise juhtudest; erutust ja oksendamist võivad põhjustada kaasuvad ravimid või kliiniline olukord. Inimravimite komitee pidas vastuvõetavaks keskse ohutusprofiili sõnastust, mis lepiti kokku perioodilise ohutusaruande tööjaotusmenetluse (GR/H/PSUR/0001/001) käigus.

Lõik 5.1. Farmakodünaamilised omadused

Antibakteriaalset spektrit uuendati inimravimite komitee bakternakkuste raviks näidustatud ravimite hindamise suunise (CPMP/EWP/588/95 rev 2) kohaselt.

EUCASTi MIC-piirväärtuste praeguses versioonis on *Staphylococcus aureus*'e resistentsuse piirväärtust vähendatud kuni > 2 mg/ml, et vältida teatamist glükopeptiididele keskmiselt resistentsetest *Staphylococcus aureus*'e (GISA) isolaatidest, sest rasked infektsioonid GISA isolaatidega ei ole ravitavad vankomütsiini või teikoplaniini suurendatud annustega.

Enterococcus spp. suhtes on resistentsuse piirväärtust teikoplaniini jaoks vähendatud kuni > 2 mg/ml, et vältida ekslikku teatamist Van-A vahendatud resistentsusega isolaatidest. Koagulaasnegatiivsete stafülokokkide jaoks on resistentsuse piirväärtus > 4 mg/ml.

Teikoplaniini mikrobioloogiline spekter katab stafülokokke, sh metitsilliinile tundlikku või resistentset *Staphylococcus aureus*'t, *Streptococcus pneumoniae*'d ja muid streptokokke, peamiselt *Streptococcus pyogenes*'t, *Viridans*'i rühma kuuluvaid streptokokke ja *Enterococcus faecalis*'t.

Äsjased hävimisaja uuringud kinnitavad, et teikoplaniini *in vitro* bakteritsiidset toimet on optimaalselt testitud CLSI suuniste järgi, mille puhul tolerantsus määratakse 24 tunni järel.

Lõik 5.2. Farmakokineetilised omadused

Teikoplaniini ravimi omaduste kokkuvõtte farmakokineetika lõigu ühtlustamine põhineb andmetel, mis esitati algses müügiloa taotluses, ja uuematel andmetel, mis saadi kirjanduse otsingust. Müügiloa hoidja väljapakutud üldine vorming vastab ravimi omaduste kokkuvõtte ELi suunistele ning inimravimite komitee peab seda seetõttu vastuvõetavaks. Samuti on lisatud farmakokineetika lineaarsus ja eripopulatsioone puudutav avaldus ülalmainitud ELi suuniste järgi.

Lõik 5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Väljapakutud ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtet uuendati sihtorganite ja reproduktsioonitoksilisuse lisateabega. Teatatud prekliinilised ohutusandmed toetavad väljapakutud muudatusi ning need on esitatud toksikoloogilise ja farmakoloogilise dokumentatsiooni ekspertaruandes. Inimravimite komitee nõudel parandati reproduktsioonitoksilisuse lõigu sõnastust veelgi.

Pakendi infoleht

Ravimi omaduste kokkuvõtte kõigi muudatuste põhjal tehti mitu muudatust pakendi infolehes. Esildismenetluse käigus testiti loetavust ja esitati selle tulemused. Inimravimite komitee nõustus pakendi infolehe lõpliku sõnastusega.

Riskivähendusmeetmed

Müügiloa väljastamise järgne ohutusuuring (PASS)

Kuna küllastusannuse 12 mg/kg kaks korda ööpäevas (24 mg/kg/ööpäevas) kasutamise kohta on ohutusandmeid vähe, nõudis inimravimite komitee müügiloa hoidjalt, et ta korraldaks müügiloa väljastamise järgse ohutusuuringu küllastusannuse 12 mg/kg kaks korda ööpäevas ohutuse hindamiseks. Ohutusuuring on määratud müügiloa tingimuseks.

Müügiloa hoidja esitab uuringuplaani hindamiseks Euroopa Ravimiametile ja ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomiteele (PRAC) kooskõlas GVP VIII mooduliga (lisa I). Uuringuplaanid, kokkuvõtted ja lõplikud uuringuaruanded tuleb esitada vormingus, mis on sätestatud komisjoni rakendusmääruse (EL) nr 520/2012 III lisas. Uuringuplaan tuleb sisestada ELi müügiloa väljastamise järgsete uuringute elektroonilisse registrisse (ELi PASS-register) enne andmete kogumise alustamist.

Selle mitteinterventsioonilise uuringu plaan tuleb esitada kahe kuu jooksul pärast komisjoni otsust.

Riskijuhtimiskava

Inimravimite komitee nõuab müügiloa hoidjalt riskijuhtimiskava esitamist kuue kuu jooksul pärast komisjoni otsust, et piisavalt tegelda olulise võimaliku riskiga, nimelt nefrotoksilisuse ja teiste raskete kõrvaltoimete suurenenud esinemissagedusega küllastusannuse 12 mg/kg kaks korda ööpäevas (24 mg/kg/ööpäevas) kasutamise korral. Riskijuhtimiskava peab sisaldama ohutusuringu plaani.

Müügiloa tingimuste muutmise alused

Müügiloa hoidja ettepanekute hindamisest ja komitee aruteludest lähtudes kiitis inimravimite komitee heaks Targocidi ja sarnaste nimetuste ühtlustatud ravimiteabe, mis koosneb ravimi omaduste kokkuvõttest, pakendi märgistusest ja pakendi infolehest.

Samuti kiideti heaks ühtlustatud 3. moodul.

Eespool kirjeldatust lähtudes leiab inimravimite komitee, et Targocidi ja sarnaste nimetuste kasulikkus on suurem kui kaasnevad riskid ning ravimiteabe ühtlustatud dokumendid võib heaks kiita.

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohast esildist;
- inimravimite komitee vaatas läbi Targocidi ja sarnaste nimetuste ravimiteabe näidustuste, annustamise ja manustamisviisi lõikudes, vastunäidustustes, kasutamise erihoiatustes ja ettevaatusabinõudes ning samuti ravimi omaduste kokkuvõtte ülejäänud osades tuvastatud lahknevused;
- inimravimite komitee vaatas läbi müügiloa hoidja esitatud olemasolevate kliiniliste uuringute andmed, ravimiohutuse järelevalve andmed ja teaduskirjanduse andmed, mis põhjendavad esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte ühtlustamise ettepanekut;
- inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamise ettepanekuga;

soovitab inimravimite komitee muuta Targocidi ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügiluba III lisas esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe alusel.

Lisaks soovitab inimravimite komitee kehtestada müügiloale IV lisas esitatud tingimused.