

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u> <u>nimi, osoite</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (Pitoisuus)</u>
Iso-Britannia	Aventis Pharma Ltd. (tai nimellä Marion Merrell tai Aventis Pharma) One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Iso-Britannia tai nimellä Sanofi-aventis tai Sanofi One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Iso-Britannia	TARGOCID®	200 mg	injektiokuiva-aine	lihakseen/laskimoon	200 mg/3 ml
Iso-Britannia	Aventis Pharma Ltd. (tai nimellä Marion Merrell tai Aventis Pharma) One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Iso-Britannia tai nimellä Sanofi-aventis tai Sanofi One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Iso-Britannia	TARGOCID®	400 mg	injektiokuiva-aine	lihakseen/laskimoon	400 mg/3 ml

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Targocid ja muita kaupunimiä (ks. liite I)

Teikoplaniini on glykopeptidiantibiootti, jota valmistetaan fermentoimalla *Actinoplanes teichomyceticus* -bakteeria. Se tehoaa *in vitro* aerobisiin ja anaerobisiin grampositiivisiin bakteereihin. Antibiootti muodostuu useasta osasta eli kuudesta toisiinsa liittyvästä glykopeptidikomponentista (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 ja A2-5, jotka muodostavat A2-ryhmän, sekä A3), kuten nykyisessä Euroopan farmakopean monografiassa on määritetty. Osa näistä komponenteista, eli A2-1, A2-3, A2-5 ja A3, on itse asiassa pienien piikkien ryhmiä. Nämä komponentit erotetaan suuren erotuskyvyn nestekromatografialla (HPLC) polaarisuuden mukaan.

Teikoplaniini estää herkkien organismien kasvua estämällä solunseinämän biosynteesiä eri kohdassa kuin beetalaktaamiantibiootit. Peptidoglykaanisynteesiä estää spesifi sitoutuminen D-alanyyli-D-alaniinin jäämiin.

Koska jäsenvaltioissa oli tehty erilaisia päätöksiä Targocidin ja muiden kaupunimien hyväksynnästä, Euroopan komissio ilmoitti EMAlle direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen virallisen lausuntomenettelyn aloittamisesta, jotta kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvedojen eroavuudet voidaan poistaa ja valmisteyhteenvedot voidaan yhtenäistää Euroopan unionissa.

- **Laatuongelmat**

Myyntiluvan haltija tarttui tilaisuuteen yhdenmukaistaa Targocidin ja muiden kaupunimien laatuun liittyvä asiakirja-aineisto lausuntomenettelyn yhteydessä.

Yhtenäistetty asiakirja-aineisto toimitettiin vaikuttavan aineen (teikoplaniini) ja muiden tätä ainetta sisältävien valmisteiden osalta: Targocid 100, 200 mg ja 400 mg infuusio- tai injeksiokuiva-aine, liuosta varten, sekä Targocid 100, 200 mg ja 400 mg infuusio- tai injeksiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Vaikuttavan aineen tiedot toimitettiin päätiedot sisältävänä asiakirjana (ASMF). Yksityiskohtaiset tiedot lähtöaineista, fermentoinnista ja puhdistusprosessista toimitettiin ja hyväksyttiin.

Vaikuttavan aineen tietojen yhtenäistäminen oli tarpeen, sillä yksittäisille ainesosille oli hyväksytty joissakin jäsenvaltioissa tiukemmat rajat kuin nykyisessä Euroopan farmakopean monografiassa on määritetty. Teikoplaniinin komponenttien kirjon luonnehdintaa on tarkennettu. Yksittäisten ainesosien rajat määritettiin erätietojen perusteella erän vapauttamisen yhteydessä ja stabiilisuustestien yhteydessä. Teikoplaniinin vaikuttavan aineen voimakkuus on testattu Euroopan farmakopean monografiassa annettujen antibioottien mikrobiologisten kokeiden mukaisesti. Erätulosten voidaan katsoa todistavan valmistusprosessin hyvän yhtenäisyyden.

Vaikuttavasta aineesta esitettiin voimassa oleva TSE-todistus.

Tiedot valmiin tuotteen kehittämisestä, valmistuksesta ja valvonnasta on esitetty hyväksyttävästi. Valmisteen lopulliseen asiakirja-aineistoon lisättiin erityyppisillä laimentimilla, PVC-pusseilla ja ruiskuilla tehdyt yhteensopivuustutkimukset sekä käytönaikaiset stabiilisuustiedot.

Valmiin teikoplaniinivalmisteen vahvuudet on ilmoitettu perinteisesti, ja määräysperusteena on massa (esim. 200 mg ja 400 mg), mutta vaikuttavan aineen vaihtelun vuoksi vaikuttavan aineen kvantitatiivinen määrä valmiissa tuotteessa määräytyy valmiin tuotteen mikrobiologisten kokeiden perusteella määritetyn voimakkuuden mukaan, ja se annetaan kansainvälisinä yksikköinä (esim. 200 000 KY tai 400 000 KY). Siksi tuotetiedot päivitettiin lisäämällä vaikuttavan aineen laadulliset ja

määrälliset tiedot massana ja kansainvälisinä yksikköinä: yksi ampulli sisältää 200 mg (tai 400 mg) teikoplaniinia, mikä vastaa 200 000 KY:tä (tai 400 000 KY:tä).

Valmisteen kestoaikaa tukevat asianmukaiset säilyvyystiedot.

Tehtyjen testien tulokset täyttävät keskeiset laatuvaatimukset riittävän yhtenäisesti ja yhdenmukaisesti, minkä perusteella voidaan päätellä, että kyseisten valmisteiden toimivuus on hyväksyttävää ja yhtenäistä.

- **Kliiniset kysymykset**

Kohta 4.1 – Käyttöaiheet

Kliinisessä kehityksessä keskityttiin grampositiivisten bakteerien herkkyyteen teikoplaniinille tiettyjen käyttöaiheiden sijaan. Käyttöaiheiden määrittämistä pidettiin hyväksyttävänä CHMP:n bakteeri-infektioiden hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden arviointia koskevan ohjeen (Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections, CPMP/EWP/558/95 rev 2) mukaisesti.

Teikoplaniinin tehoa grampositiivisten infektioiden hoidossa on tutkittu useissa kliinisissä tutkimuksissa, jotka toimitettiin ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen yhteydessä kirjallisuusviitteiden kera. Kliinisiin tutkimuksiin lukeutui kaksi avointa ei-vertailevaa hoitotutkimusta eli eurooppalainen monikeskustutkimus (EG-87-42) ja yhdysvaltalainen avoin monikeskustutkimus (N-86-04) sekä katsaus teikoplaniinia koskevista vertailevista tutkimuksista (EG-87-35). Enemmistöllä potilaista, jotka osallistuivat tutkimukseen EG-87-42 (kahdesta ei-vertailevasta tutkimuksesta laajempi), epäiltiin grampositiivisia infektioita eri alueilla. Suurin osa näistä oli ihon ja pehmytkudosten infektioita, sepsisiä sekä luuston ja nivelten infektioita. Lisäksi oli muutama endokardiitti, hengitystieinfektio ja virtsatieinfektio.

Grampositiivisten mikro-organismien aiheuttamien infektioiden hoito

Lääkevalmistekomitea käsitteli seuraavia grampositiivisten mikro-organismien aiheuttamia infektioita:

- **Ihon ja pehmytkudosten infektiot**

Teikoplaniinin kliininen ja bakteriologinen teho ihon ja pehmytkudosten infektioiden hoidossa (37,4 prosenttia kaikista infektioista) osoitettiin eurooppalaisessa monikeskustutkimuksessa EG-87-42.

Lääkevalmistekomitea katsoi BSAC:n (British Society for Antimicrobial Chemotherapy) ohjeistuksen mukaisesti, että teikoplaniinin käyttöaiheeksi voidaan hyväksyä komplisoituneiden eli vakavien ihon ja pehmytkudosten infektioiden hoito, mutta ei lievien, sillä ohjeissa ei suositella systeemisten antibioottien käyttöä lievien ihon ja pehmytkudosten infektioiden hoitoon.

- **Luuston ja nivelten infektiot**

Teikoplaniinin kliininen ja bakteriologinen teho osoitettiin eurooppalaisessa monikeskustutkimuksessa ja yhdysvaltalaisessa avoimessa monikeskustutkimuksessa.

Luuston ja nivelten infektioita koskeva käyttöaihe on säilytetty lääkevalmistekomitean päätöksen mukaisesti nimeämättä erikseen osteomyeliittiä, septistä artriittiä ja prosteesi-infektioita.

- **Keuhkokuume ja hengitystieinfektiot**

Noin 9 prosentilla potilaista, jotka osallistuivat eurooppalaiseen monikeskustutkimukseen EG-87-42, oli alahengitysteiden infektio. Kliininen paranemisen ja oireiden lieventymisen aste oli noin 90 prosenttia, ja bakteriologinen onnistumisaste 76 prosenttia. Myyntiluvan haltija käsitteli myös muita tutkimuksia.

Myyntiluvan haltijan käsittelemien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että teikoplaniinilla on paikkansa keuhkokuumeen hoidossa. Lääkevalmistekomitea katsoi, että teikoplaniinin käyttöaiheeksi voidaan hyväksyä keuhkokuume (sairaalakeuhkokuume ja sairaalan ulkopuolelta saatu keuhkokuume)

ilman, että käyttöä täytyy rajoittaa patogeenin mukaan. Koska antibakteerinen kirjo on kuitenkin rajallinen, lisättiin viittaus kohtaan 4.4, jossa käsitellään rajallista antibakteerista kirjoa ja valmisteen järkevää käyttöä.

- **Bakteremia/septikemia/sepsis**

Koska sepsis on yleensä primaarisen infektion aiheuttama sekundaari-infektio, sen ei katsottu soveltuvan itsenäiseksi käyttöaiheeksi, joten se poistettiin käyttöaiheiden luettelosta. Sen sijaan bakteremia lisättiin CHMP:n bakteeri-infektioiden hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden arviointia koskevan ohjeen (Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections, CPMP/EWP/558/95 rev 2) mukaisesti.

- **Virtsatieinfektiot**

Teikoplaniinin kliininen ja bakteriologinen teho virtsatieinfektioiden hoidossa (8 prosenttia kaikista infektiosta) osoitettiin eurooppalaisessa monikeskustutkimuksessa EG-87-42. Koska virtsatieinfektioiden aiheuttajat ovat pääasiassa gramnegatiivisia infektiota, myyntiluvan haltija katsoi, että teikoplaniinin merkitys virtsatieinfektioiden hoidossa on rajallinen. Siksi käyttöaiheeksi rajattiin komplisoituneet virtsatieinfektiot, ja lääkevalmistekomitea hyväksyi käyttöaiheen.

- **Infektioendokardiitti**

Myyntiluvan haltija ei ole teettänyt nimenomaista tutkimusta tämän käyttöaiheen tueksi. Muutama endokardiittitapaus oli kuitenkin mukana avoimissa tutkimuksissa (EG-87-42 ja N-86-04), jotka tehtiin alkuperäisen myyntilupahakemuksen tueksi. Tutkimuksessa EG-87-42 endokardiitin kliininen hoitotulos oli 83 prosenttia (pois lukien potilaat, joiden arviointia ei pidetty mahdollisena).

Myyntiluvan haltija on toimittanut julkaisuista peräisin olevia todisteita, jotka tukevat teikoplaniinin käyttöä yhdessä muiden mikrobilääkkeiden, kuten aminoglykosidien, kanssa. Siksi lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen, että teikoplaniinia on käytettävä tarvittaessa yhdessä muiden mikrobilääkkeiden kanssa, kuten kohdassa 4.4 viitataan.

- **CAPD-hoitoon liittyvä peritoniitti**

Todisteet viittaavat teikoplaniinin tehoon tässä käyttöaiheessä. Satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten, joihin osallistui CAPD-hoitoon liittyvää peritoniittia sairastavia aikuisia ja lapsia, Cochranen meta-analyseissä primaarivasteen ja uusiutumistasen välillä ei ollut eroa intraperitoneaalisisa glykopeptideihin perustuvissa ja ensimmäisen sukupolven kefalosporiineihin perustuvissa hoito-ohjelmissa, mutta täydellinen parantuminen oli todennäköisempää glykopeptidihoidossa, ja primaarihoito epäonnistui vähemmän todennäköisesti teikoplaniinia kuin vankomysiinia käytettäessä (Wiggins et al. 2008)¹. Kaikkien saatavissa olevien tietojen perusteella lääkevalmistekomitea päätti, että tämä käyttöaihe jätetään yhtenäistettyyn valmisteyhteenvetoon.

Grampositiivisten mikro-organismien aiheuttamien infektioiden ehkäisy

Ehkäisevästä hoidosta tehtiin neljä vertailevaa tutkimusta.

Tutkimukset, jotka toimitettiin ehkäisevän käytön tueksi sydänleikkauksissa, viittaavat siihen, että teikoplaniini ei estänyt tehokkaasti leikkauksenjälkeisiä infektiota.

Teikoplaniinin ehkäisevää käyttöä ortopedisissä leikkauksissa ei perusteltu riittävästi. Tietoja ei pidetty riittävän vankkoina, sillä tutkimukset olivat avoimia ja vertailevia, eikä teikoplaniini osoittautunut niissä vertailukohteita paremmaksi. Siksi lääkevalmistekomitea ei pitänyt teikoplaniinin ehkäisevää käyttöä hyväksyttävänä.

Mitään tietoja ei toimitettu teikoplaniinin käytön tueksi infektioendokardiitin ehkäisyssä.

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

Hammaskirurgisten toimenpiteiden osalta tulokset viittaavat siihen, että teikoplaniini voi olla hyödyllinen ehkäisevässä käytössä. Tätä käyttöaihetta ei kuitenkaan suositella nykyisissä infektioidokardiitin hoitoa koskevissa ohjeissa, kuten myyntiluvan haltija huomautti, joten lääkevalmistekomitea piti tämän käyttöaiheen poistamista hyväksyttävänä.

Clostridium difficile -infektioon liittyvän ripulin ja koliitin hoito

Teikoplaniinin kliinisen kehitysohjelman yhteydessä tehtiin kolme avointa kontrolloimatonta tutkimusta, joissa laskimoon annettavaa teikoplaniinia annettiin suun kautta potilaille, joilla oli *C. difficile* aiheuttama antibioottiripuli ja pseudomembranoottinen koliitti. Kaikkiaan (yhdistetyt tiedot) 72 infektiotapauksia hoidettiin 71 aikuispotilaalla. Näiden kolmen tutkimuksen tulokset osoittivat, että teikoplaniinilla saadaan lähes 90 prosentin kliininen ja bakteriologinen vaste, kun potilaan viljely ja toksiinikoe olivat positiivisia. Teikoplaniinin farmakokinetiikkaa *Clostridium difficile* hoidossa selvitettiin tutkimuksessa DRC342-DLI073. Lääkevalmistekomitea piti tätä käyttöaihetta hyväksyttävänä, sillä teikoplaniinin imeytyminen maha-suolikanavasta on ilmeisesti vähäistä.

Pediatriset potilaat

Valmisteyhteenvedon kohdassa 4.1 ei mainita pediatria potilaita kaikissa jäsenvaltioissa. Lapsille ja vastasyntyneille tarkoitettu annostus mainitaan useimmiten kohdassa 4.2.

Neljästä kliinisestä tutkimuksesta saatiin tietoa lapsista, joita oli hoidettu pediatrisen protokollan mukaan, ja yhteen tutkimukseen osallistui seitsemän vastasyntyntä. Nämä tutkimukset olivat suppeita, ja teikoplaniinin käytöstä vastasyntyneillä, imeväisillä ja lapsilla on vähän kliinistä kokemusta. Käytettävissä olevat tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että kun teikoplaniinia annettiin laskimonsisäisesti tai suun kautta ensin aloitusannoksena 1–5 kertaa 10 mg/kg 12 tunnin välein ja sen jälkeen 6–10 mg/kg kerran päivässä, se tehoi lasten grampositiivisiin infektioiden, kuten septikemiaan, ihon ja pehmytkudosten infektioiden, luuston ja nivelten infektioiden, alahengitysteiden infektioiden sekä neutropeniaan ja kuumeeseen. Kliininen paranemisaste oli yli 80 prosenttia, mikä vastaa aikuisten tutkimusten tuloksia.

Koska teikoplaniinia käytetään jo lapsilla useimmissa jäsenvaltioissa ja kliiniset ohjeet suosittelivat sen käyttöä lapsilla, lääkevalmistekomitea tuki teikoplaniinin käyttöä lapsilla, vastasyntyneillä ja imeväisillä.

Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

Annostus

Teikoplaniinin antimikrobisen vaikutuksen arvellaan edellyttävän, että vähimmäispitoisuudet ylittävät tiettyjen patogeenien pienimmät bakteerien kasvun estävät lääkepitoisuudet (MIC). Myös sillä on merkitystä, miten kauan vähimmäispitoisuudet pysyvät MIC-arvoja korkeampina. Myyntiluvan haltija ehdotti, että useimmissa infektiotapauksissa pitoisuuden plasmassa on oltava vähintään 10 mg/l (korkean erotuskyvyn nestekromatografilla mitattuna) ja että suurempaa pitoisuutta 15–30 mg/l on harkittava, jos potilaalla on vakava endokardiitti, septinen artriitti tai osteomyeliitti.

Myyntiluvan haltija ehdotti Yamadan ja kumppaneiden Monte Carlo -simulaatioiden² perusteella useimpien infektioiden aloitusannokseksi 3 kertaa 6 mg/kg kahdesti päivässä ja luuston ja nivelten infektioiden sekä infektioidokardiitin aloitusannokseksi 3–5 kertaa 12 mg/kg kahdesti päivässä. Aloitusannos 12 mg/kg kahdesti päivässä vastaa valmisteyhteenvedon nykyistä suositusta Ranskassa ja Suomessa. Valmisteyhteenvedon kohtiin 4.4 ja 4.8 on lisätty varoitus, että potilaita on tarkkailtava

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.

erityisesti haittavaikutusten varalta, kun käytetään suurempaa annosta eli 12 mg/kg kahdesti päivässä.

Koska aloitusannoksesta 12 mg/kg kahdesti päivässä (24 mg/kg/vrk) on vähän turvallisuustietoa, myyntiluvan haltija on suostunut lääkevalmistekomitean pyyntöön tehdä asianmukainen myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus, jossa arvioidaan tämän suuremman aloitusannoksen (24 mg/kg/vrk) turvallisuutta. Myyntiluvan haltija myöntyi myös lääkevalmistekomitean pyyntöön toimittaa riskinhallintasuunnitelma (joka sisältää edellä mainitun turvallisuustutkimuksen tutkimussuunnitelman), jossa käsitellään erityisesti tärkeää nefrotoksisuuden mahdollisesti lisääntyneen esiintyvyyden riskiä ja muita vakavia haittavaikutuksia, jotka liittyvät annostukseen 12 mg/kg kahdesti päivässä (24 mg/kg/vrk).

Joissakin jäsenvaltioissa säilytettiin voimassa oleva käytäntö, jonka mukaan aloitusannos on 6–12 mg/kg kerran päivässä hoidettavan infektiotyypin mukaan: 6 mg/kg kerran päivässä komplisoituneissa ihon ja pehmytkudosten infektioissa, virtsatieinfektioissa ja keuhkokuumeessa ja 12 mg/kg kerran päivässä luuston ja nivelten infektioissa sekä endokardiitissa.

Teikoplaniinihoidon kokonaiskesto ei ole määritetty täsmällisesti, sillä se määritetään potilaskohtaisesti infektion vakavuuden ja taustalla olevan tekijän tyypin, potilaan kliinisen vasteen sekä potilaan ominaisuuksien, kuten iän ja munuaistoiminnan, mukaan. Lääkevalmistekomitea katsoi, että infektiotendokardiitissa hoidon vähimmäiskesto on 21 vuorokautta ja että yli 4 kuukauden hoitoa on vältettävä.

Antotapa

Vaikka farmakokineettisiä todisteita ei ole toimitettu, lääkevalmistekomitea piti bolusta hyväksyttävästi perusteltuna vaihtoehtona 30 minuutin infuusiolle, sillä se helpottaa käyttöä avohoidossa. Targocidia ei anneta intraventrikulaarisesti, mikä on mainittu erityisvaroituksena kohdassa 4.4.

Pitoisuuden mittaaminen seerumissa

Lääkevalmistekomitea piti hyväksyttävänä tietoja, jotka koskevat teikoplaniinin vähimmäispitoisuuden mittaamista seerumissa korkean erotuskyvyn nestekromatografilla (HPLC) ja fluoresenssipolarisaatioimmunologisella määrittelyllä (FPIA). Koska ehdotuksen mukaan aloitusannos annetaan 3–5 kertaa, valmisteyhteenvedossa todetaan, että vähimmäispitoisuuksia seerumissa on seurattava aloitusannosohjelman loppumisen yhteydessä. Lisäksi vähimmäispitoisuudet seerumissa on suositeltavaa mitata vähintään kerran viikossa ylläpitohoidon aikana.

Pediatriiset potilaat

Alkuperäiseen asiakirja-aineistoon kuului neljä julkaistua tutkimusta, joissa teikoplaniinin annostusohjelma vaihteli 6 mg/kg:n yksittäisannoksesta aloitusannokseen, jossa annettiin kolme 10 mg/kg:n annosta 12 tunnin välein ja sen jälkeen ylläpitoannoksena 10 mg/kg päivässä.

Farmakokineettistä ja farmakodynaamista mallinnusta ei ole tehty, mutta ehdotettu lapsille tarkoitettu annostus perustuu Lucasin ja kumppaneiden vuonna 2004³ ja Reedin vuonna 1997⁴ tekemiin Monte Carlo -simulaatioihin, mitä lääkevalmistekomitea piti hyväksyttävänä.

Aikuiset ja iäkkäät potilaat, joilla on heikentynyt munuaistoiminta

Lisättiin vaatimus annoksen säätämisestä teikoplaniinihoidon neljännessä päivästä lukien potilaille, joilla on heikentynyt munuaistoiminta.

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.

Kohta 4.3: Vasta-aiheet

Myyntiluvan haltija muutti kohtaa 4.3, jossa mainitaan vain yliherkkyys teikoplaniinille (tai apuaineille).

Kohta 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myyntiluvan haltija ehdotti, että yhtenäistetyssä valmisteyhteenvedossa käytetään keskeisessä turvallisuusprofiilissa (CSP) käytettyä sanamuotoa, josta päätettiin määräaikaisten turvallisuuskatsausten työnjakomenettelyn (GR/H/PSUR/0001/001) yhteydessä. Kaikki valmisteyhteenvedon tärkeät turvallisuustiedot on lueteltu tärkeysjärjestyksessä: yliherkkyysreaktiot, infuusion liittyvät reaktiot ("red man -oireyhtymä"), vakavat bulloosiset reaktiot (mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi), varoitus mahdollisista suurempaan aloitusannokseen 12 mg/kg kahdesti päivässä (24 mg/kg/vrk) liittyvistä haittavaikutuksista, trombosytopenia, nefrotoksisuus, ototoksisuus ja superinfektio. Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen muutetusta yliherkkyysreaktioita koskevasta varoituksesta, jossa huomioidaan ilmoitukset kuolemaan johtaneista tapauksista ja painotetaan mahdollista ristiylherkkyyttä vankomysiinille. Mitkään tiedot eivät tukeneet huomautusta kouristuksista intraventrikulaarisen annostelun yhteydessä. Siitä huolimatta tähän kohtaan on lisätty varoitus: "Teikoplaniinia ei saa antaa intraventrikulaarisesti".

Kohta 4.5: Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ehdotetussa yhtenäistetyssä valmisteyhteenvedossa on maininta, että teikoplaniinilla ei ole yhteisvaikutuksia muiden antibioottien, verenpainelääkkeiden, sydän- ja diabeteslääkkeiden eikä anestesia-aineiden kanssa.

Myyntiluvan haltija ei ole tehnyt farmakokineettisiä tutkimuksia lääkkeiden välisistä yhteisvaikutuksista, eikä kirjallisuudesta ole löytynyt tähän liittyviä julkaistuja tietoja. Myyntiluvan haltija lisäsi valmisteyhteenvedoon huomautuksen siitä, että nimenomaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, ja lääkevalmistekomitea hyväksyi lisäyksen.

Teikoplaniinin yhteisvaikutuksista tiedetään, että lisääntyneiden haittavaikutusten riskin vuoksi teikoplaniinin annossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilas saa samanaikaisesti nefrotoksista tai ototoksista lääkitystä, kuten aminoglykosideja, amfoterisiini B:tä, siklosporiinia tai furosemidia. Myyntiluvan haltija ehdotti tämän tiedon lisäämistä yhtenäistettyyn valmisteyhteenvedoon, ja lääkevalmistekomitea piti ehdotusta hyväksyttävänä.

Kohta 4.6: Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Myyntiluvan haltija on yhtenäistänyt tekstin keskeisen turvallisuusprofiilin (CSP) ja lääkevalmistekomitean ohjeen mukaan, joka koskee riskinarviointia lääkevalmisteiden vaikutuksista lisääntymiseen ja imetykseen (CHMP Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: From Data to labelling, EMEA/CHMP/203927/2005). Hakija ei ole toimittanut tietoja, jotka osoittaisivat, että imetettävään lapseen ei kohdistuisi vaikutusta. Siksi seuraava lause on poistettu: "Imetettävään lapseen ei odoteta kohdistuvan vaikutuksia, koska teikoplaniini ei imeydy suun kautta". Hakija on myös lisännyt hedelmällisyyttä koskevaa tietoa lääkevalmistekomitean ohjeen ja valmisteyhteenvedoa koskevan ohjeen mukaisesti.

Lääkevalmistekomitea piti ehdotettua sanamuotoa hyväksyttävänä.

Kohta 4.7: Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkevalmistekomitea katsoi voitavan käyttää keskeisen turvallisuusprofiilin (CSP) sanamuotoa, josta oli päätetty määräaikaista turvallisuuskatsauksia koskevan työnjakomenettelyn (GR/H/PSUR/0001/001) yhteydessä.

Kohta 4.8: Haittavaikutukset

Määräaikaisten turvallisuuskatsauksien työnjakomenettelyn (GR/H/PSUR/0001/001) yhteydessä hyväksytyt keskeisessä turvallisuusprofiilissa luetellut haittavaikutukset on lisätty ehdotetun yhtenäistetyn valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 MedDRAn suosittelemien termien mukaisesti ja luokiteltu elinluokittain.

Kaikkien lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on laskettu alun perin toimitettuihin tietoihin sisältyvien kliinisten tutkimusten tulosten perusteella ja sisällytetty keskeiseen turvallisuusprofiiliin määräaikaisten turvallisuuskatsauksien työnjakomenettelyn (GR/H/PSUR/0001/001) yhteydessä, minkä jäsenvaltiot hyväksyivät. Lääkevalmistekomitea hyväksyi ehdotetun yhtenäistetyn valmisteyhteenvedon, johon muutokset on tehty.

Myyntiluvan haltija käsitteli myös kohdassa 4.2. ehdotetun suuremman aloitusannoksen vaikutusta mahdollisten haittavaikutusten ilmenemiseen. Koska aloitusannos 12 mg/kg kahdesti päivässä (24 mg/kg/vrk) ei ole vakiintunut, valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 lisättiin selkeä ilmoitus siitä, että potilaita on seurattava erityisesti haittavaikutusten varalta, kun käytettävä aloitusannos on 12 mg/kg kahdesti päivässä (24 mg/kg/vrk). Lisäksi myyntiluvan haltijaa on pyydetty arvioimaan tämän suuremman annoksen turvallisuutta asianmukaisella myyntiluvan myöntämisen jälkeisellä turvallisuustutkimuksella, kuten edellä on todettu.

Kohta 4.9: Yliannostus

Uusia teikoplaniinin yliannostukseen liittyviä reaktioita ei ole havaittu aikuisväestössä. Lapsilla haittavaikutuksia ei useimmiten ilmoitettu teikoplaniinin yliannostuksen yhteydessä. Kiihtyneisyyteen ja oksenteluun vaikuttavat samanaikaiset hoidot ja kliininen tilanne. Lääkevalmistekomitea hyväksyi keskeisen turvallisuusprofiiliin määräaikaisten turvallisuuskatsauksien työnjakomenettelyn (GR/H/PSUR/0001/001) yhteydessä päätetyn sanamuodon.

Kohta 5.1: Farmakodynamiikka

Antibakteerinen kirjo on päivitetty CHMP:n bakteeri-infektioiden hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden arviointia koskevan ohjeen (Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections, CPMP/EWP/588/95 rev 2) mukaisesti.

EUCASTin nykyisessä versiossa annetuissa MIC-raja-arvoissa *Staphylococcus aureus* -bakteerin resistenssin raja-arvo on laskettu arvoon > 2 mg/ml, jotta ilmoitukset glykopeptideille resistenteistä *Staphylococcus aureus* (GISA) -isolaateista voidaan välttää, sillä vakavia GISA-infektioita ei voida hoitaa suurennetuilla vankomysiinin tai teikoplaniinin annoksilla.

Enterococcus-lajien osalta teikoplaniinin resistenssin raja-arvo on laskettu arvoon > 2 mg/ml, jotta virheelliset ilmoitukset Van-A-geenin välittämästä resistenssistä voidaan välttää. Koagulaasinegatiivisen stafylokokin (CoNS) resistenssin raja-arvo on > 4 mg/ml.

Teikoplaniinin mikrobiologinen kirjo kattaa stafylokit, mukaan lukien metisilliinille herkkä tai resistentti *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* sekä muut streptokokit, ja etenkin *Streptococcus pyogenes*, Viridans-ryhmän streptokokit ja *Enterococcus faecalis*.

Viimeaikaiset bakteerien tappamisen tutkimukset vahvistavat, että *in vitro* teikoplaniinin bakterisidinen vaikutus testataan optimaalisesti CLSI:n ohjeiden mukaan, ja toleranssiksi on määritetty 24 tuntia.

Kohta 5.2: Farmakokinetiikka

Teikoplaniinin valmisteyhteenvedon farmakokinetiikkaa käsittelevän kohdan yhtenäistäminen perustuu tietoihin, jotka toimitettiin alkuperäisen myyntilupahakemuksen yhteydessä, sekä tätä uudempiin tietoihin, jotka ovat peräisin kirjallisuudesta. Myyntiluvan haltijan ehdottama yleismuoto on EU:n valmisteyhteenvedosta antamien ohjeiden mukainen, joten lääkevalmistekomitea piti sitä hyväksyttävänä. Farmakokinetiikan lineaarisuus sekä maininta erityispotilasryhmistä on myös lisätty edellä mainitun EU-ohjeen mukaisesti.

Kohta 5.3: Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ehdotettu yhtenäistetty valmisteyhteenvedo on päivitetty lisäämällä tietoa kohde-elimistä ja lisääntymistoksisuudesta. Ilmoitetut prekliiniset turvallisuustiedot tukevat näitä ehdotettuja muutoksia. Ne on annettu asiantuntijalausunnossa, joka koskee toksikologista ja farmakologista dokumentointia. Lisääntymistoksisuutta käsittelevän kohdan sanamuotoa on muutettu lääkevalmistekomitean pyynnön mukaisesti.

Pakkausseloste

Kaikkien valmisteyhteenvedon muutosten vuoksi pakkausselosteeseen on tehtävä useita vastaavia muutoksia. Luettavuustesti tehtiin ja toimitettiin lausuntopyyntömenettelyn yhteydessä. Lääkevalmistekomitea hyväksyi pakkausselosteen lopullisen sanamuodon.

Riskien minimointitoimet

Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus (PASS)

Koska aloitusannoksesta 12 mg/kg kahdesti päivässä (24 mg/kg/vrk) on vähän turvallisuustietoa, lääkevalmistekomitea on pyytänyt myyntiluvan haltijaa tekemään myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen, jossa arvioidaan suuremman aloitusannoksen 12 mg/kg kahdesti päivässä turvallisuutta. Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus on myyntiluvan edellytys.

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tutkimussuunnitelma Euroopan lääkeviraston ja lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean (PRAC) arvioitavaksi hyvää lääketurvatoimintaa koskevan moduulin VIII (lisäys I) vaatimusten mukaisesti. Tutkimussuunnitelmat, tiivistelmät ja lopulliset tutkimusraportit toimitetaan täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 520/2012 liitteessä III määritetyssä muodossa. Tutkimussuunnitelma on tallennettava EU:n myyntiluvan myöntämisen jälkeisten tutkimusten sähköiseen rekisteriin (EU PAS -rekisteriin) ennen tietojen keräämisen aloittamista.

Tämän ei-interventionaalisen myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen tutkimussuunnitelma on toimitettava kahden kuukauden kuluessa komission päätöksestä.

Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Lääkevalmistekomitea on pyytänyt myyntiluvan haltijaa toimittamaan riskinhallintasuunnitelman kuuden kuukauden kuluessa komission päätöksestä, jotta tärkeitä mahdollisia riskejä ja varsinkin aloitusannokseen 12 mg/kg kahdesti päivässä (24 mg/kg/vrk) liittyvää nefrotoksisuuden ja muiden vakavien reaktioiden lisääntynyttä ilmenevyyttä voidaan käsitellä asianmukaisesti. Riskinhallintasuunnitelman on sisällettävä myös myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen tutkimussuunnitelma.

Perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan toimittamien ehdotusten arvioinnin ja komiteassa käydyn keskustelun perusteella Targocidin ja muiden kauppanimien yhtenäistetyt tuotetiedot, joihin kuuluu valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausselosteet.

Lisäksi hyväksyttiin yhtenäistetty moduuli 3.

Edellä esitetyn perusteella lääkevalmistekomitea pitää Targocidin ja muiden kauppanimien hyötysuhdetta suotuisana ja yhtenäistettyjä tuotetietoasiakirjoja hyväksyttävänä.

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea käsittelee lausuntopyyntöä direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisesti.