

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros teisės sąlygas

Mokslinės išvados

Bendra Targocid ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio įvertinimo santrauka

Teikoplaninas yra glikopeptidinis, vykstant *Actinoplanes teichomyceticus* fermentacijai gaminamas antibiotikas, kuriam būdingas *in vitro* baktericidinis poveikis aerobinėms ir anaerobinėms gramteigiamoms bakterijoms. Kaip nustatyta dabartinės Europos farmakopėjos (Ph. Eur.) teikoplanino monografijoje, tai – sudėtinis antibiotikas, kurį sudaro šešios glaudžiai susijusios glikopeptidų sudedamosios dalys (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4, A2-5 dalys, kurios sudaro A2 grupę, ir A3). Kai kurios sudedamosios dalys, t. y. A2-1, A2-3, A2-5 ir A3, iš tiesų yra mažesnių didžiausių koncentracijų grupės. Sudedamosios dalys atskiriamos pagal poliškumą taikant efektyviosios skysčių chromatografijos (HPLC) metodą.

Teikoplaninas inhibuoja jautrių mikroorganizmų augimą slopindamas ląstelės sienelės biosintezę kitoje vietoje nei betalaktaminiai antibiotikai. Peptidoglikano sintezė stabdoma specifiniu jungimusi su D-alanil-D-alanino likučiais.

Dėl valstybių narių priimtų skirtingų nacionalinių sprendimų, susijusių su Targocid ir susijusių pavadinimų rinkodaros teisės suteikimu, Europos Komisija, siekdama panaikinti nacionaliniu lygmeniu patvirtintų pirmiau minėtų preparatų charakteristikų santraukų skirtumus ir taip suderinti skirtingas preparatų charakteristikų santraukas visoje ES, Europos vaistų agentūrai pranešė apie oficialų kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį.

- **Su kokybe susiję klausimai**

Rinkodaros teisės turėtojas pasinaudojo proga, vykstant kreipimosi procedūrai, suderinti Targocid ir susijusių pavadinimų vaistų kokybės dokumentus.

Pateikti suderinti veikliosios medžiagos (teikoplanino) ir preparatų, kurių sudėtyje yra šios veikliosios medžiagos: Targocid 100, 200 ir 400 mg miltelių injekciniam / infuziniam tirpalui ir Targocid 100, 200 ir 400 mg miltelių ir tirpiklio injekciniam / infuziniam tirpalui kokybės dokumentai.

Informacija apie veikliąją medžiagą pateikta pagrindinėje veikliosios medžiagos byloje. Pateikta išsami informacija apie pradines medžiagas, fermentacijos ir gryninimo procesą pripažinta tinkama.

Kai kuriose valstybėse narėse patvirtinus griežtesnes, nei numatyta dabartinėje Ph. Eur. monografijoje, atskirų sudedamųjų dalių koncentracijų ribas prireikė suderinti veikliosios medžiagos specifikacijas. Geriau aprašytas teikoplanino sudedamųjų dalių spektras. Visų atskirų sudedamųjų dalių koncentracijų ribos nustatytos pagal išleidžiant seriją turėtus ir atlikus stabilumo tyrimus gautus duomenis. Veikliosios medžiagos teikoplanino poveikis tiriamas remiantis Ph. Eur. mikrobiologinių antibiotikų tyrimų monografija. Galima padaryti išvadą, kad serijos tyrimo rezultatais įrodyta, jog gamybos procesas suderintas tinkamai.

Pateiktas galiojantis veikliosios medžiagos tinkamumo dėl USE sertifikatas.

Informacija apie galutinio preparato tobulinimą, gamybą ir kontrolę pateikta tinkamai. Galutinio preparato dokumentai atnaujinti įtraukus suderinamumo su įvairių rūšių skiedikliais, PVC maišeliais ir švirkštais tyrimus bei pastovumo vartojant duomenis.

Galutinio teikoplanino preparato stiprumas paprastai nurodomas ir atitinkamo stiprumo preparatas išrašomas pagal masę (pvz., 200 ir 400 mg), tačiau, atsižvelgiant į veikliosios medžiagos koncentracijų skirtumus, jos kiekis galutinio preparato sudėtyje priklauso nuo mikrobiologiniais tyrimais nustatyto ir TV (tarptautiniais vienetais) (pvz., 200 000 arba 400 000 TV) išreikšto galutinio preparato poveikio. Todėl preparato informaciniai dokumentai atnaujinti įtraukus kokybinius ir kiekybinius su mase ir TV

susijusius veikliosios medžiagos duomenis: kiekviename buteliuke yra 200 (arba 400) mg teikoplanino, o tai atitinka 200 000 (arba 400 000) TV.

Preparato galiojimo laikas pagrįstas atitinkamais pastovumo duomenimis.

Atliktų tyrimų rezultatai rodo tinkamą svarbių preparato kokybės charakteristikų nuoseklumą ir vienodumą, o iš to atitinkamai galima daryti išvadą, kad šie preparatai turėtų veikti tinkamai ir vienodai.

- **Klinikiniai klausimai**

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

Preparato klinikinio tobulinimo metu daugiausia dėmesio skirta gramteigiamų bakterijų jautrumui teikoplaninui, o ne konkrečioms indikacijoms. Pagal CHMP bakterinėms infekcijoms gydyti skirtų vaistinių preparatų vertinimo gaires (CPMP/EWP/558/95, 2 red.) leidžiama indikacijas patikslinti.

Teikoplanino veiksmingumas gydant gramteigiamų bakterijų sukeltas infekcijas ištirtas keliuose klinikiniuose tyrimuose, kartu su literatūros sąrašu pateiktuose per pirminės rinkodaros teisės suteikimo procedūrą. Šie klinikiniai tyrimai – tai du atviri nelyginamieji terapiniai tyrimai – Europos daugiacentris tyrimas (EG-87-42) ir JAV atviras daugiacentris tyrimas (N-86-04), taip pat su teikoplaninu atliktų lyginamųjų tyrimų (EG-87-35) apžvalga. Daugumai į tyrimą EG-87-42 (iš dviejų nelyginamųjų tyrimų šis buvo didesnės apimties) įtrauktų pacientų buvo įtariamos įvairiose kūno vietose gramteigiamų bakterijų sukeltos infekcijos: dauguma jų sirgo odos ir minkštųjų audinių infekcijomis, septicemija bei kaulų ir sąnarių infekcijomis. Taip pat nustatyta keletas endokardito, kvėpavimo takų infekcijų ir šlapimtakių infekcijų atvejų.

Gramteigiamų mikroorganizmų sukeltų infekcijų gydymas

CHMP aptarė toliau nurodytas gramteigiamų mikroorganizmų sukeltas infekcijas.

- Odos ir minkštųjų audinių infekcijos

Klinikinis ir bakteriologinis teikoplanino veiksmingumas gydant odos ir minkštųjų audinių infekcijas (37,4 % visų infekcijų) įrodytas atlikus tyrimą EG-87-42 (Europos daugiacentrį tyrimą).

CHMP padarė išvadą, kad pagal Didžiosios Britanijos antimikrobinės chemoterapijos draugijos (BSAC) gaires, kuriose nerekomenduojama vartoti sisteminių antibiotikų nesunkioms odos ir minkštųjų audinių infekcijoms gydyti, teikoplaninas turėtų būti skiriamas gydant sunkias odos ir minkštųjų audinių infekcijas, t. y. sunkiais atvejais, bet ne gydant nesunkias odos ir minkštųjų audinių infekcijas.

- Kaulų ir sąnarių infekcijos

Klinikinis ir bakteriologinis teikoplanino veiksmingumas įrodytas atlikus abu tyrimus: ir Europos daugiacentrį tyrimą, ir JAV atvirą daugiacentrį tyrimą.

Kaip nutarė CHMP, kaulų ir sąnarių infekcijų gydymo indikacija palikta konkrečiai neminint osteomielito, septinio artrito ir protezų sukeltų infekcijų.

- Plaučių uždegimas ir kvėpavimo takų infekcijos

Apie 9 % tyrime EG-87-42 (Europos daugiacentriame tyrime) dalyvavusių tiriamųjų sirgo apatinių kvėpavimo takų infekcijomis. Klinikinio pasveikimo ir pagerėjimo pasiekta apie 90% atvejų, o baktericidinis poveikis siekė 76 %. Rinkodaros teisės turėtojas aptarė ir kitus tyrimus.

Įvairių rinkodaros teisės turėtojo aptartų tyrimų rezultatai rodo, kad teikoplaninas gali būti vartojamas plaučių uždegimui gydyti. CHMP pritarė, kad teikoplaninas gali būti skiriamas (hospitaliniam ir ambulatoriniam) plaučių uždegimui gydyti neribojant jo vartojimo pagal patogeną. Vis dėlto dėl riboto teikoplanino antibakterinės veiklos spektro į šį skyrių įtraukta kryžminė nuoroda į 4.4 skyrių, kuriame pateikiamos pastabos dėl jo riboto antibakterinės veiklos spektro ir racionalaus vartojimo.

- Bakteriemija, septicemija ir sepsis

Paprastai sepsis yra pirminės infekcijos komplikacija, todėl manyta, kad jo negalima laikyti atskira indikacija, ir jis išbrauktas iš indikacijų sąrašo. Pagal CHMP bakterinėms infekcijoms gydyti skirtų vaistinių preparatų vertinimo gaires (CPMP/EWP/558/95, 2 red.) vietoj sepsio įtraukta bakteriemijos indikacija.

- Šlapimtakių infekcijos

Atliekant tyrimą EG-87-42 (Europos daugiacentrį tyrimą) įrodytas teikoplanino kliniškinis ir bakteriologinis veiksmingumas gydant šlapimtakių infekcijas (8 % visų infekcijų). Atsižvelgdamas į tai, kad šlapimtakių infekcijos paprastai kyla susirgus gramneigiamų bakterijų sukeltomis infekcijomis, rinkodaros teisės turėtojas manė, kad teikoplanino vaidmuo gydant šlapimtakių infekcijas yra ribotas. Todėl į indikaciją įtrauktos tik sunkios šlapimtakių infekcijos, ir CHMP tai patvirtino.

- Infekcinis endokarditas

Šiai indikacijai pagrįsti rinkodaros teisės turėtojas neatliko jokio konkretaus tyrimo. Tačiau į atvirus tyrimus (EG-87-42 ir N-86-04), atliktus pirminei paraiškai gauti rinkodaros teisę pagrįsti, įtraukti keli endokardito atvejai. Tyrime EG-87-42 kliniškinis endokardito gydymo rezultatas buvo 83 % (neskaitant pacientų, kurie laikyti neįvertinamais).

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė iš įvairių leidinių paimtų įrodymų teikoplanino vartojimui su kitomis antimikrobinėmis medžiagomis, pvz., aminoglikozidais, pagrįsti. Todėl CHMP sutiko su rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymu prireikus (pagal kryžminę nuorodą į 4.4 skyrių) vartoti teikoplaniną su kitomis antimikrobinėmis medžiagomis.

- Su nuolatine ambulatorine peritonine dialize susijęs peritonitas

Yra duomenų, kad teikoplaninas pagal šią indikaciją yra veiksmingas. Iš tiesų, atliekant suaugusiųjų ir vaikų, sergančių su nuolatine ambulatorine peritonine dialize susijusiu peritonitu, atsitiktinės atrankos kontroliuojamų tyrimų Kochrano metaanalizę, nors pirminis atsakas ir ligos pasikartojimo dažnis gydant glikopeptidiniais preparatais ir pirmos kartos cefalosporino preparatais nesiskyrė, vartojant glikopeptidinius preparatus buvo didesnė galimybė visiškai pasveikti, o pirminio gydymo nesėkmės tikimybė buvo mažesnė vartojant teikoplaniną nei vartojant vankomiciną (K. J. Wiggins ir kiti 2008)¹. Atsižvelgdamas į visą turimą informaciją CHMP pritarė, kad ši indikacija turėtų būti palikta suderintoje preparato charakteristikų santraukoje.

Gramteigiamų mikroorganizmų sukeltų infekcijų profilaktika

Atlikti keturi lyginamieji profilaktikos tyrimai.

Tyrimai, pateikti profilaktiniam teikoplanino vartojimui atliekant širdies operaciją pagrįsti, rodo, kad teikoplaninas nebuvo veiksmingas vykdant pooperacinių infekcijų profilaktiką.

Profilaktinio teikoplanino vartojimo per ortopedines operacijas indikacija nepakankamai pagrįsta. Duomenys laikyti nepakankamai įtikinamais, nes buvo gauti atlikus atvirus lyginamuosius tyrimus, kuriais neįrodyta, kad teikoplaninas veiksmingesnis nei palyginamieji vaistai. Todėl CHMP nusprendė, kad profilaktinio teikoplanino vartojimo indikacija yra nepriimtina.

Teikoplanino vartojimui infekcinio endokardito profilaktikai pagrįsti duomenų nepateikta.

Tyrimų rezultatai parodė, kad teikoplaninas galėtų būti naudingas profilaktikai atliekant dantų operacijas. Tačiau, kaip nurodė rinkodaros teisės turėtojas, dabartinėse infekcinio endokardito gydymo gairėse ši indikacija nerekomenduojama, todėl CHMP nusprendė, kad šią indikaciją galima išbraukti.

¹ K. J. Wiggins, „Cochrane Collaboration“ parengta 2008 m. apžvalga ir metaanalizė.

Su Clostridium difficile infekcija susijęs viduriavimas ir kolitas

Įgyvendinant klinikinę teikoplanino tobulinimo programą atlikti trys atviri nekontroliuojami tyrimai su intravenine teikoplanino formule, skiriama vartoti per burną sergant su antibiotikais susijusiu viduriavimu ir *C. difficile* sukeltu pseudomembraniniu kolitu. Iš viso (pagal suvestinius duomenis) gydymas buvo taikomas 72 infekcijos, pasireiškusios 71 suaugusiam pacientui, atvejais. Šių trijų tyrimų rezultatai parodė, kad vartojant teikoplaniną tarp pacientų, kurių organizme rasta bakterijų ir toksinų, pasiekiamas beveik 90 % bendras klinikinis ir bakteriologinis atsako dažnis. Teikoplanino gydant *Clostridium difficile* sukeltas infekcijas farmakokinetika ištirta atlikus tyrimą DRC342-DLI073. Šią indikaciją CHMP laikė priimtina, nes teikoplaninas gana menkai įsisavinamas per virškinimo traktą.

Vaikų populiacija

Vaikų populiacija į preparato charakteristikų santraukos 4.1 skyrių įtraukta ne visose valstybėse narėse. Daugumoje jų dozavimas vaikams ir naujagimiams nurodytas 4.2 skyriuje.

Iš keturių klinikinių tyrimų gauti duomenys apie vaikus, gydytus pagal specialius vaikams skirtus protokolus, taip pat pateiktas vienas tyrimas, į kuri buvo įtraukti 7 naujagimiai. Šie tyrimai buvo mažos apimties, todėl klinikinė patirtis skiriant teikoplaniną naujagimiams, kūdikiams ir vaikams yra ribota. Tačiau turimi duomenys rodo, kad į veną arba į raumenis po 10 mg/kg kas 12 valandų (įsotinamoji dozė) švirksčiamas teikoplaninas (iš viso 1–5 dozės) yra veiksmingas gydant vaikus, sergančius gramteigiamų bakterijų sukeltomis infekcijomis, pvz., septicemija, odos ir minkštųjų audinių, kaulų ir sąnarių, apatinių kvėpavimo takų infekcijomis, taip pat neutropenija ir karštine. Kaip ir suaugusiųjų tyrimuose, klinikinio pasveikimo atvejų buvo mažiau kaip 80 %.

Kadangi daugumoje valstybių narių teikoplaninas jau vartojamas vaikams gydyti, o klinikinėse gairėse taip pat rekomenduojama jį vartoti vaikams, CHMP pritarė teikoplanino vartojimo gydant vaikus, taip pat naujagimius ir kūdikius indikacijai.

4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo būdas

Dozavimas

Manoma, kad teikoplanino antimikrobinis poveikis priklauso nuo to, ar jo mažiausios koncentracijos yra didesnės už konkrečių patogenų mažiausias slopinamąsias koncentracijas (MSK), taip pat nuo laiko, kurį mažiausios koncentracijos išlieka didesnės už MSK. Rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymu, gydant daugumą infekcijų turėtų būti išlaikyta 10 mg/l mažiausia koncentracija plazmoje (apskaičiuota taikant efektyviosios skysčių chromatografijos metodą), o sunkioms endokardito, septinio artrito ir osteomielito infekcijoms gydyti reikėtų naudoti 15–30 mg/l koncentracijas.

Remdamasis T. Yamada ir kitų mokslininkų² atliktomis Monte Carlo simuliacijomis rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė gydant daugumą infekcijų vartoti 6 mg/kg dozę du kartus per parą (iš viso 3 dozės), o gydant kaulų ir sąnarių infekcijas ir infekcinį endokarditą – 12 mg/kg du kartus per parą (iš viso 3–5 dozės). 12 mg/kg įsotinamoji dozė du kartus per parą atitinka šiuo metu Prancūzijos ir Suomijos preparato charakteristikų santraukose pateiktas rekomendacijas. Į preparato charakteristikų santraukos 4.4 ir 4.8 skyrius įtrauktas įspėjimas, kad pacientai turėtų būti ypač atidžiai stebimi dėl nepageidaujamų reakcijų, jeigu vartoja padidintą 12 mg/kg dozę du kartus per parą.

Kadangi duomenų apie du kartus per parą vartojamos 12 mg/kg (24 mg/kg per parą) įsotinosios dozės saugumą nepakanka, rinkodaros teisės turėtojas sutiko su CHMP prašymu atlikti tinkamą poregistracinį saugumo tyrimą, kad būtų įvertintas padidintos du kartus per parą vartojamos 12 mg/kg

² T. Yamada, T. Nonaka, T. Yano, T. Kubota, N. Egashira, T. Kawashiri, R. Oishi (2012). Supaprastinta teikoplanino dozavimo tvarka pacientų, suskirstytų pagal inkstų veiklą ir svorį taikant Monte Carlo simuliacijos metodą, grupėse. Tarptautinis žurnalas apie antimikrobines medžiagas (angl. *International Journal of Antimicrobial Agents*), 40 tomas (2012), 344–348 p.

(24 mg/kg per parą) įsotinamosios dozės saugumas. Rinkodaros teisės turėtojas taip pat sutiko su CHMP prašymu pateikti rizikos valdymo planą (į kurį bus įtrauktas poregistracinio saugumo tyrimo protokolas), kuriame, visų pirma, būtų tinkamai atsižvelgta į svarbią galimą riziką – padažnėjusias toksinio poveikio inkstams ir kitas sunkias nepageidaujamas du kartus per parą vartojant 12 mg/kg (24 mg/kg per parą) įsotinamąsias dozes.

Kaip šiuo metu daroma kai kuriose valstybėse narėse, nuspręsta palikti 6–12 mg/kg palaikomąją dozę kartą per parą atsižvelgiant į infekcijos rūšį: 6 mg/kg kartą per parą gydant sunkias odos, minkštųjų audinių ir šlapimtakijų infekcijas bei plaučių uždegimą ir 12 mg/kg gydant kaulų ir sąnarių infekcijas bei endokarditą.

Bendra gydymo teikoplaninu trukmė tiksliai nenurodyta, nes ją reikėtų koreguoti individualiai, pagal pagrindinės infekcijos rūšį ir sunkumą, paciento klinikinį atsaką ir individualius veiksnius, kaip antai paciento amžių ir inkstų funkciją. CHMP nuomone, gydant infekcinį endokarditą teikoplaniną reikėtų vartoti bent 21 dieną, tačiau reikėtų vengti tai daryti ilgiau kaip 4 mėnesius.

Vartojimo būdas

CHMP pritarė pateiktiems argumentams, jog tam, kad pacientams būtų patogiau gydytis ambulatoriškai, kaip alternatyvą 30 minučių infuzijai reikia nustatyti smūginę dozę, nors tam pagrįsti nepateikta jokių farmakokinetinių duomenų. Targocid nešvirksčiamas į smegenų skilvelius – šis faktas įtrauktas į 4.4 skyrių kaip specialus įspėjimas.

Koncentracijos kraujo serume nustatymas

CHMP nusprendė, kad informacija apie mažiausių teikoplanino koncentracijų kraujo serume nustatymą taikant efektyviosios skysčių chromatografijos ir fluorescencijos poliarizacijos imuninės analizės metodus yra priimtina. Įsotinamąją dozę siūloma vartoti 3–5 kartus, todėl preparato charakteristikų santraukoje nurodyta, kad baigus šį įsotinamųjų dozių kursą reikėtų stebėti mažiausias teikoplanino koncentracijas kraujo serume. Palaikomojo gydymo laikotarpiu taip pat rekomenduojama išmatuoti mažiausias teikoplanino koncentracijas kraujo serume bent kartą per savaitę.

Vaikų populiacija

Keturiuose pradinį dokumentų rinkinį sudarančiuose tyrimuose teikoplanino dozavimo tvarka skyrėsi: nuo 6 mg/kg vienetinės dozės iki kas 12 valandų iki 3 kartų vartojamos 10 mg/kg įsotinamosios dozės, po kurios kartą per parą vartojama 10 mg/kg palaikomoji dozė.

Nors farmakokinetikos ir farmakodinamikos modeliavimas neatliktas, siūloma dozavimo tvarka vaikams pagrįsta 2004 m. J. C. Lucaso ir kitų mokslininkų³ bei 1997 m. M. D. Reedo⁴ atliktomis Monte Carlo simuliacijomis ir CHMP ją laikė priimtina.

Suaugusieji ir pagyvenę pacientai, sergantys inkstų funkcijos nepakankamumu

Įtrauktas reikalavimas nuo ketvirtos gydymo teikoplaninu dienos koreguoti dozavimą pacientams, sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu.

4.3 skyrius. Kontraindikacijos

4.3 skyrių rinkodaros teisės turėtojas pakeitė tik įtraukdamas kontraindikaciją dėl padidėjusio jautrumo teikoplaninui (arba pagalbinėms medžiagoms).

³ J. C. Lucas, G. Karikas, M. Gazouli ir kiti. Teikoplanino farmakokinetika intensyviosios terapijos skyriuje gydomų vaikų ir kūdikių populiacijoje. Žurnalas apie farmacinius mokslinius tyrimus (angl. *Journal of Pharmaceutical Research*), 2004 m.; 21 tomas: 2064–2071 p.

⁴ M. D. Reed, T. S. Yamashita, C. M. Myers ir kiti. Teikoplanino farmakokinetika vaikų ir kūdikių populiacijoje. Žurnalas apie antimikrobinę chemoterapiją (angl. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*), 1997 m.; 39 tomas: 789–796 p.

4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė į suderintą preparato charakteristikų santrauką įtraukti dabartinį per darbo pasidalijimo vertinant periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus (PSUR) procedūrą Nr. GR/H/PSUR/0001/001 patvirtintą pagrindinių saugumo charakteristikų tekstą. Visa svarbi į preparato charakteristikų santrauką įtraukta saugumo informacija išdėstyta eilės tvarka pagal svarbą: padidėjusio jautrumo reakcijos, su infuzija susijusios reakcijos („raudono žmogaus sindromas“), sunkios buliozinės reakcijos (įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą ir toksinę epiderminę nekrolizę), įspėjimą dėl galimų nepageidaujamų reakcijų vartojant padidintą 12 mg/kg įsotinamąją dozę du kartus per parą (24 mg/kg per parą), trombocitopeniją, toksinį poveikį inkstams bei ausims ir superinfekciją. Kad išvengtų mirtinų atvejų ir atkreiptų dėmesį į didesnę kryžminio padidėjusio jautrumo vankomicinui galimybę, rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė pataisyti įspėjimą dėl padidėjusio jautrumo reakcijų ir CHMP jam pritarė. Negauta jokių duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti teiginio „konvulsijos po sušvirkštimo į smegenų skilvelius“ įtraukimą. Vis dėlto į šį skyrių įtrauktas toks įspėjimas: „Teikoplanino negalima švirkšti į smegenų skilvelius“.

4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Į siūlomą suderintą preparato charakteristikų santrauką įtraukta informacija, kad teikoplaninas nesąveikauja su kitais antibiotikais, vaistais nuo hipertenzijos, kardiotropiniais preparatais, vaistais nuo diabeto ir anestetiniais preparatais.

Rinkodaros teisės turėtojas neatliko jokių farmakokinetinių kitų preparatų sąveikos su teikoplaninu tyrimų ir nepateikė atitinkamų literatūroje paskelbtų duomenų. Į preparato charakteristikų santrauką rinkodaros teisės turėtojas įtraukė teiginį, kad nebuvo atlikta jokių specialių sąveikos tyrimų, ir CHMP šiam teiginiui pritarė.

Kalbant apie sąveiką su teikoplaninu, yra žinoma, kad dėl stipresnio nepageidaujamo poveikio galimybės pacientams, tuo pat metu vartojantiems toksinį poveikį inkstams ar ausims sukeliančius vaistus, pvz., aminoglikozidus, amfotericiną B, ciklosporiną ar furosemidą, teikoplaniną reikėtų skirti atsargiai. Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė šią informaciją įtraukti į suderintą preparato charakteristikų santrauką ir CHMP nusprendė, kad ji yra priimtina.

4.6 skyrius. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Rinkodaros teisės turėtojas suderino tekstą taip, kad jis atitiktų pagrindines saugumo charakteristikas ir CHMP Vaistinių preparatų keliamos rizikos žmonių reprodukcijai ir žindymui vertinimo gaires: nuo duomenų surinkimo iki ženklinimo (EMA/CHMP/203927/2005). Pareiškėjas nepateikė duomenų poveikio žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nebuvimui įrodyti, todėl sakinyse „Poveikio žindomiems naujagimiams ir kūdikiams nenumatoma, nes teikoplaninas neįsisavinamas per burną“ išbrauktas. Vadovaudamasis CHMP gairėmis ir gairėmis dėl preparato charakteristikų santraukos pareiškėjas taip pat įtraukė su vaisingumu susijusią informaciją.

CHMP nusprendė, kad pasiūlyta formuluotė yra priimtina.

4.7 skyrius. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

CHMP nusprendė, kad per darbo pasidalijimo vertinant PSUR procedūrą (GR/H/PSUR/0001/001) patvirtintas pagrindinių saugumo charakteristikų tekstas yra priimtinas.

4.8 skyrius. Nepageidaujamas poveikis

Apskritai per darbo pasidalijimo vertinant PSUR procedūrą patvirtintose pagrindinėse saugumo charakteristikose išvardyti nepageidaujami poveikiai į siūlomos suderintos preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyrių įtraukti vartojant MedDRA siūlomus terminus ir suskirsčius juos pagal organų sistemos klases.

Visų išvardytų nepageidaujamų reakcijų dažnis apskaičiuotas naudojant rinkodaros teisės turėtojo laboratorijose atliktų klinikinių tyrimų rezultatų, pateiktų su pirmine paraiška, duomenis, ir ši informacija per darbo pasidalijimo vertinant PSUR procedūrą Nr. GR/H/PSUR/0001/001 įtraukta į

pagrindines saugumo charakteristikas, kurias valstybės narės patvirtino. CHMP nusprendė, kad siūloma suderinta preparato charakteristikų santrauka su pakeitimais yra priimtina.

Rinkodaros teisės turėtojas taip pat atsižvelgė į padidintos įsotinosios dozės (pasiūlytos 4.2 skyriuje) poveikį galimam nepageidaujamų reakcijų į vaistą pasireiškimui. Kadangi ši 12 mg/kg įsotinama dozė du kartus per parą nėra plačiai vartojama, į preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyrių įtrauktas aiškus įspėjimas, kad pacientai turėtų būti ypač atidžiai stebimi dėl nepageidaujamų reakcijų, jeigu vartoja padidintą 12 mg/kg dozę du kartus per parą (24 mg/kg per parą). Be to, kaip nurodyta pirmiau, rinkodaros teisės turėtojo paprašyta atlikti tinkamą poregistracinį saugumo tyrimą, kad būtų įvertintas šios padidintos dozės saugumas.

4.9 skyrius. Perdozavimas

Nenustatyta jokių naujų specifinių reakcijų suaugusiesiems perdozavus teikoplanino. Vaikų populiacijoje daugeliu teikoplanino perdozavimo atvejų nepageidaujamų reakcijų neužregistruota; nerimo ir vėmimo reakcijų priežastį sunku nustatyti dėl gretutinio gydymo kitais vaistais ar klinikinės sveikatos būklės. CHMP nusprendė, kad per darbo pasidalijimo vertinant PSUR procedūrą (GR/H/PSUR/0001/001) patvirtintas pagrindinių saugumo charakteristikų tekstas yra priimtinas.

5.1 skyrius. Farmakodinaminės savybės

Pagal CHMP bakterinėms infekcijoms gydyti skirtų vaistinių preparatų vertinimo gaires (CPMP/EWP/558/95, 2 red.) patikslintas antibakterinio veikimo spektras.

Dabartinėje EUCAST MSK ribinių verčių lentelės versijoje *Staphylococcus aureus* atsparumo ribinė vertė sumažinta iki >2 mg/ml, kad nereikėtų pranešti apie glikopeptidams vidutiniškai atsparius *Staphylococcus aureus* (GISA) izoliatus, nes sunkios GISA infekcijos padidintomis vankomicino ar teikoplanino dozėmis negydomos.

Kalbant apie *Enterococcus spp.*, atsparumo teikoplaninui ribinė vertė sumažinta iki >2 mg/ml, kad būtų išvengta klaidingų pranešimų apie izoliatus, kuriems būdingas per Van-A geną perduodamas atsparumas. Koaguliazei neigiamų stafilokokų atsparumo ribinė vertė – >4 mg/ml.

Teikoplanino mikrobiologinis spektras apima stafilokokus, įskaitant meticilinui jautrius ar atsparius *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ir kitus streptokokus, daugiausia *Streptococcus pyogenes*, *Viridans* grupei priklausančius streptokokus ir *Enterococcus faecalis*.

Neseniai atliktais sunaikinimo laiko tyrimais patvirtinama, kad teikoplanino *in vitro* baktericidinį poveikį geriausia tirti pagal Klinikinių ir laboratorinių standartų instituto gaires, jo toleravimą nustatant po 24 valandų.

5.2 skyrius. Farmakokinetinės savybės

Teikoplanino preparato charakteristikų santraukos skyrius apie farmakokinetiką suderintas remiantis pirmą kartą su pirmine paraiška suteikti rinkodaros teisę pateiktais duomenimis ir vėliau, nagrinėjant mokslinę literatūrą, gautais duomenimis. Bendra rinkodaros teisės turėtojo siūloma informacijos pateikimo forma atitinka ES gaires dėl preparato charakteristikų santraukos, todėl CHMP nusprendė, kad ji yra priimtina. Vadovaujantis pirmiau minėtomis ES gairėmis taip pat nurodyta, kad preparato farmakokinetika linijinė, ir įtraukta informacija apie specialias populiacijas.

5.3 skyrius. Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Siūloma suderinta preparato charakteristikų santrauka atnaujinta įtraukus papildomą informaciją apie paveikiamus organus ir toksinį poveikį reprodukcijai. Šie siūlomi pakeitimai pagrįsti pateiktais iki klinikinių saugumo tyrimų duomenimis, kurie pateikiami ekspertų toksikologinių ir farmakologinių tyrimų dokumentinėje ataskaitoje. CHMP prašymu įtraukti papildomi skyriaus apie toksikologinį poveikį reprodukcijai teksto pakeitimai.

Pakuotės lapelis

Dėl preparato charakteristikų santraukos pakeitimų atlikti ir keli atitinkami pakuotės lapelio pakeitimai. Atliktas teksto suprantamumo patikrinimas, kurio rezultatai pateikti per kreipimosi procedūrą. CHMP patvirtino galutinį pakuotės lapelio tekstą.

Rizikos mažinimo veikla

Poregistracinis saugumo tyrimas

Kadangi duomenų apie du kartus per parą vartojamos 12 mg/kg (24 mg/kg per parą) įsotinosios dozės saugumą nepakanka, CHMP rinkodaros teisės turėtojo paprašė atlikti poregistracinį saugumo tyrimą, kad būtų įvertintas padidintos du kartus per parą vartojamos 12 mg/kg įsotinosios dozės saugumas. Šio tyrimo atlikimas – tai sąlyga, kurią reikia įvykdyti norint gauti rinkodaros teisę.

Rinkodaros teisės turėtojas pagal gerosios farmakologinio budrumo praktikos VIII modulio (I priedas) reikalavimus Europos vaistų agentūrai ir Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo konsultaciniam komitetui privalo pateikti įvertinti tyrimo protokolą. Protokolai, santraukos ir galutinės tyrimų ataskaitos teikiamos Komisijos įgyvendinimo reglamento (ES) Nr. 520/2012 III priede nustatyta forma. Prieš pradėdant rinkti duomenis tyrimo protokolas įtraukiamas į ES elektroninį poregistracinių tyrimų registrą.

Šio neintervencinio poregistracinio saugumo tyrimo protokolas pateikiamas per 2 mėnesius nuo Komisijos sprendimo priėmimo dienos.

Rizikos valdymo planas

CHMP rinkodaros teisės turėtojo paprašė per 6 mėnesius nuo Komisijos sprendimo priėmimo dienos pateikti rizikos valdymo planą, kuriame būtų tinkamai atsižvelgta į svarbią galimą riziką, visų pirma padažnėjusias toksinio poveikio inkstams ir kitas sunkias nepageidaujamas reakcijas du kartus per parą vartojant 12 mg/kg (24 mg/kg per parą) įsotinamąsias dozes. Į rizikos valdymo planą taip pat turėtų būti įtrauktas poregistracinių saugumo tyrimų protokolas.

Pagrindas keisti rinkodaros teisės sąlygas

Taigi remdamasis rinkodaros teisės turėtojo pateiktų pasiūlymų vertinimu ir komitete vykusiomis diskusijomis CHMP patvirtino suderintus preparato informacinius dokumentus, kuriuos sudaro Targocid ir susijusių pavadinimų preparatų charakteristikų santrauka, ženklėjimas ir pakuotės lapeliai.

Taip pat patvirtintas suderintas 3 modulis.

Remdamasis pirmiau išdėstytais argumentais CHMP mano, kad Targocid ir susijusių pavadinimų vaistų naudos ir rizikos santykis yra palankus, o suderinta preparato charakteristikų santrauka tinkama patvirtinti.

Kadangi

- komitetas apsvaustė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį;
- komitetas apsvaustė nustatytus Targocid ir susijusių pavadinimų preparatų informacinių dokumentų skirtumus, susijusius su terapinėmis indikacijomis, dozavimu ir vartojimo būdu, kontraindikacijomis, specialiais įspėjimais ir atsargumo priemonėmis bei kitais preparato charakteristikų santraukos skyriais;

- komitetas peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojo pateiktus esamų klinikinių tyrimų duomenis, farmakologinio budrumo duomenis ir paskelbtą literatūrą, kuriais grindžiamas preparato charakteristikų santraukos suderinimas;
- komitetas pritarė rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytam preparato charakteristikų santraukos, ženklinimo ir pakuotės lapelio suderinimui;

CHMP rekomendavo keisti Targocid ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis pateikiami III priede, rinkodaros teisių sąlygas.

CHMP taip pat rekomendavo iškelti IV priede pateiktas rinkodaros teisės suteikimo sąlygas.