

## **II pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## Zinātniskie secinājumi

### **Targocid un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

Teikoplanīns ir glikopeptīdu grupas antibiotika, ko iegūst *Actinoplanes teichomyceticus* fermentācijas ceļā un kam *in vitro* piemīt baktericīda aktivitāte pret aerobām un anaerobām grampozitīvām baktērijām. Tā ir sarežģīta antibiotika, kas saskaņā ar spēkā esošajā Eiropas Farmakopejā (*Ph. Eur.*) iekļauto teikoplanīna monogrāfiju sastāv no sešiem cieši saistītiem glikopeptīda apakškomponentiem (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 un A2-5, kas veido A2, kā arī A3). Daži apakškomponenti patiesībā ir mazāku maksimumu grupas, proti, 2-1, A2-3, A2-5 un A3. Apakškomponentus atdala ar augstas izšķirtspējas šķidrums hromatogrāfiju atbilstoši to polaritātei.

Teikoplanīns nomāc jutīgu mikroorganismu augšanu, ietekmējot šūnu sienas biosintēzi citā vietā nekā beta-laktāma antibiotikas. Peptidoglikānu sintēze tiek bloķēta, specifiski piesaistoties pie D-alanil-D-alanīna atliekām.

Tā kā dalībvalstis par *Targocid* un sinonīmisku nosaukumu zāļu reģistrāciju bija pieņēmušas dažādus lēmumus, Eiropas Komisija informēja *EMA* par oficiālu pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. panta 2. punktu, lai novērstu atšķirības starp valstīs reģistrētiem zāļu aprakstiem iepriekš minētām zālēm un tādējādi saskaņotu zāļu aprakstu visā Eiropas Savienībā.

#### • **Kvalitātes jautājumi**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks izmantoja iespēju pārvērtēšanas procedūras ietvaros saskaņot *Targocid* un sinonīmisku nosaukumu zāļu kvalitātes dokumentāciju.

Saskaņoto dokumentāciju sagatavoja par aktīvo vielu (teikoplanīnu) un šo vielu saturošām zālēm: *Targocid* 100 mg, 200 mg un 400 mg pulveris injekciju/infūziju šķidrums pagatavošanai un *Targocid* 100 mg, 200 mg un 400 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju/infūziju šķidrums pagatavošanai.

Informācija par aktīvo vielu tika iesniegta kā aktīvās vielas pamatlīnija. Tika iesniegta sīka informācija par izejmateriāliem, fermentācijas un attīrīšanas procesu, un šo informāciju uzskatīja par pieņemamu.

Aktīvās vielas specifiskācijas saskaņošana bija nepieciešama, jo dažās dalībvalstīs atsevišķiem apakškomponentiem bija apstiprinātas stingrākas robežas nekā spēkā esošajā *Ph. Eur.* monogrāfijā. Bija labāk raksturots teikoplanīna apakškomponentu spektrs. Visu atsevišķo apakškomponentu robežas bija noteiktas, pamatojoties uz sērijas datiem izlaides brīdī un stabilitātes testēšanas laikā. Teikoplanīna aktīvās vielas iedarbību testē saskaņā ar *Ph. Eur.* monogrāfiju par antibiotiku mikrobioloģisko testu. Sērijas rezultāti ļauj secināt, ka ražošanas process tiek konsekventi ievērots.

Aktīvai vielai tika iesniegts derīgs *TSE* sertifikāts.

Informācija par gatavā produkta attīstību, ražošanu un kontroli tika iesniegta apmierinošā veidā. Gatavā produkta dokumentācija tika atjaunināta, iekļaujot saderības pētījumus ar dažāda veida šķīdinātājiem, PVH maisiem un šļircēm, kā arī datus par stabilitāti lietošanas laikā.

Teikoplanīna gatavā produkta stiprumu tradicionāli izsaka un paraksta masas veidā (piemēram, 200 mg un 400 mg), taču, ņemot vērā aktīvās vielas mainīgumu, aktīvās vielas kvantitatīvo daudzumu gatavā produktā nosaka gatavā produkta stiprums, kura novērtēšanai veic mikrobioloģisku pārbaudi un ko izskata SV (piemēram, 200 000 SV vai 400 000 SV). Tādēļ tika atjaunināta informācija par zālēm, lai norādītu kvalitatīvo un kvantitatīvo informāciju par aktīvo vielu masas un SV veidā: katrā flakonā ir 200 mg (vai 400 mg) teikoplanīna, kas atbilst 200 000 SV (vai 400 000 SV).

Zāļu uzglabāšanas laiku apliecina atbilstoši stabilitātes dati.

Veikto pārbaūžu rezultāti liecina par apmierinošu nozīmīgāko zāļu kvalitātes īpašību konsekvenci un viendabīgumu, un tas savukārt ļauj izdarīt secinājumu, ka zālēm vajadzētu būt apmierinošai un viendabīgai iedarbībai.

- **Klīniskie jautājumi**

#### **4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas**

Klīniskās izstrādes laikā uzmanība tika pievērsta grampozitīvo baktēriju jutībai pret teikoplanīnu, nevis specifiskām indikācijām. Saskaņā ar *CHMP* vadlīniju par bakteriālu infekciju ārstēšanai indicētu zāļu novērtēšanu (CPMP/EWP/558/95, 2. red.), to uzskatīja par pieņemamu turpmākai indikāciju noteikšanai.

Teikoplanīna iedarbīgums grampozitīvu infekciju ārstēšanā ir pētīts vairākos klīniskos pētījumos, kas bija iesniegti sākotnējās reģistrācijas procesā kopā ar literatūras atsaucēm. Klīniskie pētījumi ietvēra divus atklātus nesalīdzinošus terapeitiskus pētījumus, Eiropas daudzcentru pētījumu (EG-87-42) un ASV atklātu daudzcentru pētījumu (N-86-04), kā arī pārskatu par salīdzinošiem pētījumiem, kas veikti ar teikoplanīnu (EG-87-35). Lielākajai daļai EG-87-42 pētījumā (kas bija lielākais no diviem nesalīdzinošiem pētījumiem) iekļauto pacientu bija iespējamās grampozitīvas infekcijas dažādās ķermeņa daļās, lielākai daļai bija ādas un mīksto audu infekcijas (ĀMAI), septicēmija, kā arī kaulu un locītavu infekcijas. Bija arī daži endokardīta, elpceļu infekciju un urīnceļu infekciju gadījumi.

#### *Grampozitīvu mikroorganismu izraisītu infekciju ārstēšana*

*CHMP* apsprieda šādas grampozitīvu mikroorganismu izraisītas infekcijas:

- Ādas un mīksto audu infekcijas (ĀMAI)

Teikoplanīna klīnisko un bakterioloģisko iedarbīgumu ādas un mīksto audu infekciju gadījumā (37,4 % visu infekcijas vietu) pierādīja EG-87-42 pētījumā (Eiropas daudzcentru pētījumā).

*CHMP* secināja, ka saskaņā ar Britu Antibakteriālās ķīmijterapijas asociācijas (*British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC)*) vadlīniju, kas neiesaka sistēmisku antibiotiku lietošanu nelielu ĀMAI ārstēšanai, teikoplanīnam vajadzētu būt indicētam komplicētu ĀMAI gadījumā, t. i., smagos gadījumos, bet ne nelielu ĀMAI ārstēšanai.

- Kaulu un locītavu infekcijas

Teikoplanīna klīnisko un bakterioloģisko iedarbīgumu pierādīja gan Eiropas daudzcentru pētījumā, gan ASV atklātā daudzcentru pētījumā.

*CHMP* akceptēja kaulu un locītavu infekciju ārstēšanas indikācijas saglabāšanu bez specifiskas osteomielīta, septiskā artrīta un protēžu infekciju pieminēšanas.

- Pneimonija un elpceļu infekcijas

EG-87-42 pētījumā, Eiropas daudzcentru pētījumā, aptuveni 9 % iekļauto pētāmo personu bija dziļo elpceļu infekcijas. Klīniskās izārstēšanas un uzlabošanās biežums bija aptuveni 90 %, un bakterioloģiskās veiksmes rādītājs bija 76 %. Reģistrācijas apliecības īpašnieks apsprieda arī citus pētījumus.

Dažādu reģistrācijas apliecības īpašnieka apspriesto pētījumu rezultāti liecina, ka teikoplanīns ir piemērots pneimonijas ārstēšanai. *CHMP* piekrita, ka teikoplanīns var būt indicēts pneimonijas (slimnīcā un ambulatori iegūtas pneimonijas) ārstēšanai, neierobežojot tā lietošanu atkarībā no patogēna. Tomēr ierobežotā antibakteriālās darbības spektra dēļ tika iekļauta atsauce uz

4.4. apakšpunktu, kurā sniegta informācija par ierobežoto antibakteriālā pielietojuma spektru un racionālu lietošanu.

- Bakterēmija/septicēmija/sepse

Sepse parasti rodas pēc infekcijas primārā vietā, tādēļ uzskatīja, ka to nedrīkst norādīt kā vienīgo indikāciju un tādēļ to dzēsa no indikāciju saraksta. Tās vietā iekļāva bakterēmijas indikāciju saskaņā ar *CHMP* vadlīniju par bakteriālu infekciju ārstēšanai indicēto zāļu novērtēšanu (CPMP/EWP/558/95, 2. red.).

- Urīnceļu infekcijas (UCI)

EG-87-42 pētījumā (Eiropas daudzcentru pētījumā) tika pierādīts teikoplanīna klīniskais un bakterioloģiskais iedarbīgums urīnceļu infekciju gadījumā (8 % no visām infekcijas vietām). Ņemot vērā, ka gramnegatīvas infekcijas izraisa urīnceļu infekcijas, reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka teikoplanīnam ir ierobežota nozīme urīnceļu infekciju ārstēšanā. Tādēļ indikāciju ierobežoja līdz komplikētām urīnceļu infekcijām, ko *CHMP* akceptēja.

- Infekciozs endokardīts

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nebija veicis specifisku pētījumu šīs indikācijas atbalstam. Tomēr atklātos pētījumos (EG-87-42 un N-86-04), kas veikti sākotnējās reģistrācijas atbalstam, bija iekļauti daži endokardīta gadījumi. EG-87-42 pētījumā endokardīta klīniskais iznākums bija 83 % (neiekļaujot pacientus, kurus uzskatīja par nenovērtējamiem).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks bija iesniedzis pierādījumus no publikācijām, lai apstiprinātu teikoplanīna lietošanu kombinācijā ar citiem antibakteriāliem līdzekļiem, piemēram, aminoglikozīdiem. Tādēļ *CHMP* piekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumam, ka teikoplanīnu vajadzētu lietot kombinācijā ar citiem antibakteriāliem līdzekļiem, kad tas nepieciešams, kā norādīts arī 4.4. apakšpunktā.

- Peritonīts saistībā ar nepārtrauktu ambulatoru peritoneālo dialīzi (NAPD)

Iegūti pierādījumi, kas liecina, ka teikoplanīns ir efektīvs šīs indikācijas gadījumā. Kočrana (*Cochrane*) nejaušināto kontrolēto pētījumu (RKP) meta-analīzē pieaugušajiem un bērniem, kuriem ir ar nepārtrauktu peritoneālu dialīzi saistīts peritonīts, lai gan primārās atbildes reakcijas un recidīva rādītāji starp intraperitoneālām (IP) glikopeptīdu saturošām shēmām un pirmās paaudzes cefalosporīna shēmām neatšķīrās, ar glikopeptīda shēmām bija lielāka iespējamība sasniegt pilnīgu izārstēšanos, un primārās ārstēšanas neveiksmes iespējamība, lietojot teikoplanīnu, bija mazāka, nekā lietojot vankomicīnu (*Wiggins et al.* 2008)<sup>1</sup>. Ņemot vērā visu pieejamo informāciju, *CHMP* piekrita, ka šai indikācijai jāpaliek saskaņotajā zāļu aprakstā.

#### Grampozitīvu mikroorganismu izraisītu infekciju profilakse

Bija veikti četri salīdzinoši profilakses pētījumi.

Pētījumi, kas iesniegti, lai apliecinātu profilaktisku lietošanu sirds operācijas gadījumā, liecina, ka teikoplanīns nebija efektīvs līdzeklis pēcoperācijas infekciju novēršanai.

Indikācija lietot profilaktiski teikoplanīnu ortopēdiskas operācijas gadījumā nebija atbilstoši pamatota. Uzskatīja, ka dati nav pietiekami pārlicinoši, jo tie bija atklāti salīdzinoši pētījumi, kas neliecināja, ka teikoplanīns būtu labāks par salīdzināšanai izmantotajiem līdzekļiem. Tādēļ *CHMP* teikoplanīna profilaktiskas lietošanas indikāciju neuzskatīja par pieņemamu.

Dati, kas atbalstītu teikoplanīna lietošanu infekcioza endokardīta profilaksei, nebija iesniegti.

---

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

Attiecībā uz profilaksi stomatoloģisku operāciju gadījumā rezultāti jāva secināt, ka teikoplanīns varētu būt noderīgs. Tomēr, kā norādīja reģistrācijas apliecības īpašnieks, šī indikācija nav ieteikta spēkā esošajās vadlīnijās par infekcioza endokardīta ārstēšanu, un tādēļ *CHMP* šīs indikācijas dzēšanu uzskatīja par pieņemamu.

#### Ar *Clostridium difficile* infekciju saistītas caurejas un kolīta ārstēšana

Teikoplanīna klīniskās izstrādes programmā bija veikti trīs atklāti, nekontrolēti pētījumi ar teikoplanīna i.v. zāļu formu, ko lietoja iekšķīgi ar antibiotiku lietošanu saistītas caurejas (*ALSC*) un *C. difficile* izraisīta pseidomembranoza kolīta (*PMK*) ārstēšanai. Kopumā (apvienojot datus) 71 pieaugušam pacientam bija ārstētas 72 infekcijas epizodes. Šo trīs pētījumu rezultāti liecināja, ka teikoplanīns pacientiem ar pozitīvu uzsējuma un toksīnu analīzes rezultātu nodrošina vispārējo klīniskās un bakterioloģiskās atbildes reakcijas biežumu gandrīz 90 % apmērā. Teikoplanīna farmakokinētiku, ārstējot *Clostridium difficile* infekciju, pētīja *DRC342-DLI073* pētījumā. *CHMP* šo indikāciju uzskatīja par pieņemamu, jo šķiet, ka teikoplanīns būtiski neuzsūcas no kuņģa-zarnu trakta.

#### Bērni

Visās dalībvalstīs zāļu apraksta 4.1. apakšpunktā nav iekļauta informācija par šo zāļu lietošanu bērniem. Lielākajā daļā dalībvalstu devas bērniem un jaundzimušajiem ir norādītas 4.2. apakšpunktā.

Četri klīniskie pētījumi sniedza datus par bērniem, kuri ārstēti pēc specifiskiem pediatriskiem protokoliem, un vienā pētījumā bija iekļauti septiņi jaundzimušie. Šie pētījumi bija nelieli, un klīniskā pieredze par teikoplanīna lietošanu jaundzimušajiem, zīdaiņiem un bērniem ir ierobežota. Tomēr pieejamie dati liecina, ka, ievadot teikoplanīnu intravenozi vai intramuskulāri pa 10 mg/kg ik pēc 12 stundām 1–5 devu veidā (sākuma devas) un pēc tam pa 6–10 mg/kg vienreiz dienā, tas ir efektīvs grampozitīvu infekciju, piemēram, septicēmijas, ādas un mīksto audu infekciju, kaulu un locītavu infekciju, dziļo elpceļu infekciju, neitropēnijas un drudža ārstēšanai bērniem. Līdzīgi kā pētījumos ar pieaugušajiem, klīniskas izārstēšanās biežums bija > 80 %.

Tā kā teikoplanīnu jau lieto bērniem lielākajā daļā dalībvalstu un klīniskās vadlīnijas iesaka tā lietošanu bērniem, *CHMP* apstiprināja teikoplanīna lietošanu bērniem, kā arī jaundzimušajiem un zīdaiņiem.

#### **4.2. apakšpunkts – Devas un lietošanas veids**

##### Devas

Uzskata, ka teikoplanīna antibakteriālā aktivitāte ir atkarīga no koncentrācijas, kas pārsniedz MIK pret konkrētiem patogēniem, kā arī no laika, kad minimālā koncentrācija pārsniedz MIK. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja lielākajā daļā infekciju uzturēt minimālo koncentrāciju plazmā 10 mg/l (nosakot ar augstas izšķirtspējas šķidrums hromatogrāfiju) un smagu infekciju gadījumā lietot augstākas, t. i., 15–30 mg/ml koncentrācijas endokardīta, septiska artrīta un osteomielīta ārstēšanai.

Pamatojoties uz *Yamada et al.* veiktajām Montekarlo simulācijām<sup>2</sup>, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja sākuma devu 6 mg/kg divreiz dienā trīs paņēmienos pret lielāko daļu infekciju un 12 mg/kg divreiz dienā 3 – 5 paņēmienos pret kaulu un locītavu infekcijām un infekciozo endokardītu. Sākuma deva 12 mg/kg divreiz dienā atbilst pašlaik Francijā un Somijā zāļu aprakstā norādītajai sākuma devai. Zāļu apraksta 4.4. un 4.8. apakšpunktā ir iekļauts brīdinājums, ka, lietojot par 12 mg/kg divreiz dienā lielākas devas, pacienti īpaši jāuzrauga, lai konstatētu iespējamās nevēlamās blakusparādības.

<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.

Tā kā drošuma dati par 12 mg/kg divreiz dienā (24 mg/kg dienā) piesātinošo devu ir ierobežoti, reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita *CHMP* lūgumam veikt atbilstošu pēcreģistrācijas drošuma pētījumu (PRDP), lai novērtētu lielākas sākuma devas – 12 mg/kg divreiz dienā (24 mg/kg dienā) drošumu. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita arī *CHMP* lūgumam iesniegt riska pārvaldības plānu (kurā būtu iekļauts pēcreģistrācijas drošuma pētījuma protokols), īpaši lai atbilstoši novērstu iespējamo palielinātas nefrotoksicitātes un citi būtisku nevēlamu blakusparādību biežuma risku, lietojot sākuma devu 12 mg/kg divreiz dienā (24 mg/kg dienā).

Dažās dalībvalstīs šobrīd jau ir šāda prakse, tādēļ saglabāja balstdevu 6–12 mg/kg vienreiz dienā atkarībā no infekcijas veida: 6 mg/kg vienreiz dienā komplikētu ādas, mīksto audu un urīnceļu infekciju, kā arī pneimonijas gadījumā un 12 mg/kg vienreiz dienā kaulu un locītavu infekciju un endokardīta gadījumā.

Kopējais teikoplanīna terapijas ilgums nav precīzi norādīts, jo tas jāpielāgo individuāli atbilstoši infekcijas veidam un smaguma pakāpei, pacienta klīniskai atbildes reakcijai un tādiem pacienta faktoriem kā vecums un nieru darbība. *CHMP* uzskatīja, ka infekcioza endokardīta gadījumā minimālais lietošanas ilgums būtu 21 diena un ka ir jāizvairās no šo zāļu lietošanas ilgāk par četriem mēnešiem.

#### Lietošanas veids

Lai gan netika iesniegti farmakokinētiski pierādījumi, *CHMP* uzskatīja, ka pamatojums bolus injekcijas veikšanai 30 minūšu ilgas infūzijas vietā, lai atvieglotu zāļu lietošanu ambulatoriem pacientiem, nav pieņemams. *Targocid* neievada intraventrikulāri, un tas ir norādīts kā īpašs brīdinājums 4.4. apakšpunktā.

#### Koncentrācijas noteikšana serumā

Informāciju par teikoplanīna minimālās koncentrācijas serumā noteikšanu ar augstas izšķirtspējas šķidrums hromatogrāfiju (AIŠH) un fluorescences polarizācijas imūntestu (FPIT) *CHMP* uzskatīja par pieņemamu. Tā kā sākuma devu ir ierosināts lietot 3–5 reizes, zāļu aprakstā norādīts, ka, pabeidzot sākuma devas lietošanu, jākontrolē minimālā koncentrācija serumā. Minimālo koncentrāciju serumā ieteicams noteikt vismaz vienreiz nedēļā arī balstterapijas laikā.

#### Bērni

Sākotnējās dokumentācijas četros publicētos pētījumos teikoplanīna lietošanas shēma dažādos pētījumos bija no 6 mg/kg reizes devas līdz 10 mg/kg sākuma devai ik pēc 12 stundām trīs reizes, pēc tam lietojot balstdevu 10 mg/kg dienā.

Lai gan bija veikta FK-FD modelēšana, ierosinātā deva bērniem ir balstīta uz *Lucas et al* 2004. gadā<sup>3</sup> un *Reed* 1997. gadā<sup>4</sup> veiktajām Montekarlo simulācijām, ko *CHMP* uzskata par pieņemamu.

#### Pieaugušie un gados vecāki pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Tika iekļauta prasība pielāgot devu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem no ceturtais teikoplanīna terapijas dienas.

### **4.3. apakšpunkts – Kontrindikācijas**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks bija grozījis 4.3. apakšpunktu, iekļaujot tikai paaugstinātu jutību pret teikoplanīnu (vai kādu no palīgvielām).

<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.

#### **4.4. apakšpunkts – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja saskaņotajā zāļu aprakstā izmantot pamata drošuma profila (*core safety profile; CSP*) formulējumu, kas pašlaik tiek izmantots PADZ darba dalīšanas procedūras GR/H/PSUR/0001/001 kontekstā. Visa zāļu aprakstā iekļautā nozīmīgā informācija par drošumu ir norādīta nozīmīguma secībā: paaugstinātas jutības reakcijas, ar infūziju saistītas reakcijas (sarkanā cilvēka sindroms), smagas bullozas reakcijas (arī Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS) un toksiska epidermas nekrolīze (TEN)), brīdinājums par iespējamām nevēlamām blakusparādībām, lietojot lielāku sākuma devu 12 mg/kg divreiz dienā (24 mg/kg dienā), trombocitopēnija, nefrotoksicitāte, ototoksicitāte un superinfekcija. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja un *CHMP* akceptēja modificētu brīdinājumu par paaugstinātas jutības reakcijām, lai sniegtu informāciju par ziņotajiem gadījumiem ar letālu iznākumu un lai akcentētu krusteniskas paaugstinātas jutības iespējamību pret vankomicīnu. Dati, kas pamatotu frāzes "krampji pēc intraventrikulāras ievadīšanas" iekļaušanu, nebija pieejami. Tomēr šajā apakšpunktā iekļāva brīdinājumu, ka "teikoplanīnu nedrīkst ievadīt intraventrikulāri".

#### **4.5. apakšpunkts – Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Ierosinātajā saskaņotajā zāļu aprakstā iekļāva informāciju par mijiedarbības neesamību starp teikoplanīnu un citām antibiotikām, antihipertensīviem, kardiotropiskiem, pret diabēta un anestēzijas līdzekļiem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nebija veicis farmakokinētisku zāļu mijiedarbības pētījumu ar teikoplanīnu, kā arī nebija atradis publicētus datus literatūrā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks zāļu aprakstā norādīja, ka specifiski mijiedarbības pētījumi nav veikti, un *CHMP* tam piekrita.

Attiecībā uz mijiedarbību ar teikoplanīnu zināms, ka iespējamu pastiprinātu nevēlamo blakusparādību dēļ teikoplanīns ir piesardzīgi jālieto pacientiem, kuri vienlaikus saņem nefrotoksiskas vai ototoksiskas zāles, piemēram, aminoglikozīdus, amfotericīnu B, ciklosporīnu un furosemīdu. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja iekļaut šo informāciju saskaņotajā zāļu aprakstā, un *CHMP* tam piekrita.

#### **4.6. apakšpunkts – Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks saskaņoja tekstu, lai tas atbilstu pamatinformācijai par drošumu (*CSP*) un *CHMP* vadlīnijai "Zāļu radītās ietekmes uz cilvēka reproduktīvo spēju un zīdīšanu riska novērtēšana: no datiem līdz marķējumam" (EMA/CHMP/203927/2005). Pieteikuma iesniedzējs nebija iesniedzis datus, lai pierādītu, ka nav raksturīga ietekme uz jaundzimušajiem vai zīdaiņiem, kurus baro ar krūti, tādēļ dzēsa teikumu "Ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kurus baro ar krūti, nav gaidāma, jo teikoplanīns neuzsūcas pēc iekšķīgas lietošanas". Saskaņā ar *CHMP* vadlīniju un vadlīniju par zāļu aprakstiem pieteikuma iesniedzējs iekļāva arī informāciju par fertilitāti.

*CHMP* ierosināto tekstu uzskatīja par pieņemamu.

#### **4.7. apakšpunkts – Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pamatinformācijā par drošumu (*CSP*) izmantoto formulējumu, kas apstiprināts PADZ darba dalīšanas procedūrā (GR/H/PSUR/0001/001), *CHMP* uzskatīja par pieņemamu.

#### **4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības**

Kopumā, izmantojot MedDRA ieteiktos terminus (IT) un klasifikāciju atbilstoši orgānu sistēmu grupām (OSG), saskaņotā zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā iekļāva nevēlamās blakusparādības, kas minētas pamatinformācijā par drošumu (*CSP*), kas saskaņota PADZ darba dalīšanas procedūras GR/H/PSUR/0001/001 laikā.

Visu minēto nevēlamo blakusparādību biežumu aprēķināja, izmantojot pieejamos klīnisko pētījumu rezultātus, kas iekļauti pirmajā iesniegumā. Šie rezultāti bija iekļauti pamatinformācijā par drošumu (*CSP*) PADZ darba dalīšanas procedūras GR/H/PSUR/0001/001 laikā, un tos bija apstiprinājušas

dalībvalstīs. Ierosināto saskaņoto zāļu aprakstu, kas atspoguļo šīs izmaiņas, *CHMP* uzskatīja par pieņemamu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja ar lielākas sākuma devas (kas ierosināta 4.2. apakšpunktā) ietekmi uz iespējamām zāļu nevēlamām zāļu blakusparādībām. Tā kā sākuma deva 12 mg/kg divreiz dienā (24 mg/kg dienā) nav labi pārbaudīta, zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā skaidri norādīja, ka, lietojot lielāko devu 12 mg/kg divreiz dienā (24 mg/kg dienā), pacienti ir īpaši jāuzrauga. Turklāt, kā minēts iepriekš, reģistrācijas apliecības īpašniekam lūdza veikt atbilstošu pēcreģistrācijas drošuma pētījumu, lai novērtētu šīs lielākās devas drošumu.

#### **4.9. apakšpunkts – Pārdozēšana**

Jaunas specifiskas teikoplanīna pārdozēšanas izraisītas reakcijas pieaugušajiem netika konstatētas. Pediātriskajā populācijā vairumā teikoplanīna pārdozēšanas gadījumu nevēlamu ietekmi nekonstatēja. Uzbudinājumu un vemšanu var būt izraisījušas vienlaikus lietotās zāles vai klīniskā situācija. Pamatinformācijā par drošumu (*CSP*) izmantoto formulējumu, kas apstiprināts PADZ darba dalīšanas procedūrā (GR/H/PSUR/0001/001), *CHMP* uzskatīja par pieņemamu.

#### **5.1. apakšpunkts – Farmakodinamiskās īpašības**

Saskaņā ar *CHMP* piezīmi pie vadlīnijas par bakteriālu infekciju ārstēšanai indicēto zāļu novērtēšanu (*CHMP/EWP/588/95*, 2. red.) atjaunināja antibakteriālās darbības spektru.

Pašreizējā Eiropas Antibakteriālās uzņēmības pārbaudes komitejas (*EUCAST*) MIK robežvērtību versijā rezistences robežvērtību *Staphylococcus aureus* samazināja līdz > 2 mg/ml, lai izvairītos no ziņojumiem par *Staphylococcus aureus* (GISA) izolātiem ar mērenu rezistenci pret glikopeptīdiem, jo nopietnas GISA izolātu izraisītas infekcijas nav ārstējamas ar palielinātām vankomicīna vai teikoplanīna devām.

Attiecībā uz *Enterococcus* sugām teikoplanīna rezistences robežvērtību samazināja līdz > 2 mg/ml, lai izvairītos no kļūdainiem ziņojumiem par izolātiem ar Van-A gēna noteiktu rezistenci. Koagulāzes negatīviem stafilokokiem (CoNS) rezistences robežvērtība ir >4 mg/ml.

Teikoplanīna mikrobioloģiskais spektrs ietver pret meticilīnu rezistentu vai jutīgu *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* un citus streptokokus, kas ietver galvenokārt *Streptococcus pyogenes*, *Viridans* grupas streptokokus un *Enterococcus faecalis*.

Nesen veikti pētījumi par nonāvēšanas laiku apliecina, ka teikoplanīna baktericīdā aktivitāte *in vitro* saskaņā ar Klīnisko un laboratorijas standartu institūta (*CLSI*) vadlīnijām ir optimāli pārbaudīta, toleranci nosakot pēc 24 stundām.

#### **5.2. apakšpunkts – Farmakokinētiskās īpašības**

Teikoplanīna zāļu apraksta farmakokinētikas sadaļas saskaņošana ir veikta, balstoties uz datiem, kas pirmo reizi iekļauti sākotnējā reģistrācijas apliecības pieteikumā, un uz jaunākiem datiem, kas iegūti, veicot meklēšanu literatūrā. Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātais vispārējais formāts atbilst Eiropas Savienības vadlīnijai par zāļu aprakstiem, un tādēļ *CHMP* to uzskata par pieņemamu. Saskaņā ar iepriekš minēto Eiropas Savienības vadlīniju ir iekļauta informācija par farmakokinētikas linearitāti, kā arī par īpašām pacientu grupām.

#### **5.3. apakšpunkts – Preklīniskie dati par drošumu**

Ierosināto saskaņoto zāļu aprakstu papildināja ar informāciju par mērķa orgāniem un reproduktīvo toksicitāti. Ziņotie preklīniskie drošuma dati apliecina šo ierosināto grozījumu nepieciešamību un ir iekļauti eksperta ziņojumā par toksikoloģisko un farmakoloģisko dokumentāciju. Pēc *CHMP* lūguma ir veikti arī citi grozījumi tekstā par reproduktīvo toksicitāti.



## **Lietošanas instrukcija (LI)**

Pēc visu izmaiņu veikšanas zāļu aprakstā, ir vairākas atbilstošas izmaiņas, kas jāveic lietošanas instrukcijā. Pārvērtēšanas procedūras laikā bija veikts un iesniegts salasāmības tests. CHMP apstiprināja galīgo lietošanas instrukcijas tekstu.

### **Riska mazināšanas pasākumi**

#### Pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PRDP)

Tā kā drošuma dati par sākuma devu 12 mg/kg divreiz dienā (24 mg/kg dienā) ir ierobežoti, CHMP lūdz reģistrācijas apliecības īpašniekam veikt pēcreģistrācijas drošuma pētījumu (PRDP), lai novērtētu drošumu lielākai sākuma devai – 12 mg/kg divreiz dienā. Pēcreģistrācijas drošuma pētījums ir noteiks kā reģistrācijas apliecības nosacījums.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam saskaņā ar GVP VIII moduļa (I pielikuma) prasībām jāiesniedz pētījuma protokols novērtēšanai Eiropas Zāļu aģentūrā un PRAC. Protokoli, kopsavilkumi un galīgie pētījuma ziņojumi jāiesniedz Komisijas Īstenošanas regulas (ES) Nr. 520/2012 III pielikumā norādītajā formātā. Pētījuma protokols jāievada Eiropas Savienības pēcreģistrācijas pētījumu reģistrā (ES PRP reģistrā) pirms datu apkopošanas uzsākšanas.

Šā beziejaucšanās pēcreģistrācijas drošuma pētījuma protokols ir jāiesniedz divu mēnešu laikā pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas.

### **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

CHMP lūdz reģistrācijas apliecības īpašniekam iesniegt Riska pārvaldības plānu sešu mēnešu laikā pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas, lai atbilstoši novērtētu iespējamu nozīmīgu risku, īpaši nefrotoksicitātes un citu nopietnu reakciju palielināto sastopamību, lietojot sākuma devu 12 mg/kg divreiz dienā (24 mg/kg dienā). Riska pārvaldības plānā jāiekļauj arī pēcreģistrācijas drošuma pētījuma protokols.

### **Reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegto ierosinājumu novērtējumu un apspriedēm Komitejā, CHMP apstiprināja *Targocid* un sinonīmisku nosaukumu zāļu saskaņotu informāciju par zālēm, kas ietver zāļu aprakstu (ZA), marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju.

Apstiprināja arī saskaņotu 3. moduli.

Ņemot vērā iepriekš minēto, CHMP uzskata, ka *Targocid* un sinonīmisku nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga un saskaņotie zāļu informācijas dokumenti ir apstiprināmi.

Tā kā

- Komiteja ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu veikto pārvērtēšanas procedūru;
- Komiteja ņēma vērā konstatētās *Targocid* un sinonīmisku nosaukumu zāļu informācijas atšķirības attiecībā uz terapeitiskām indikācijām, devām un lietošanas veidu, kontraindikācijām un īpašiem brīdinājumiem un piesardzību lietošanā, kā arī pārējiem zāļu apraksta apakšpunktiem;