

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Ravimi Rocephin ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Rocephin sisaldab toimeainena tseftiaksooni, mis on tsefalosporiinide rühma kuuluv antibakteriaalne aine, mis toimib *in vitro* paljude grampositiivsete ja gramnegatiivsete bakterite vastu. Rocephin inhibeerib rakuseina sünteesiks (peptidoglükaani sünteesiks) vajalikke bakteriensüüme, hävitades sellega raku.

Rocephin on heaks kiidetud Euroopa Liidu 19 liikmesriigis ja riiklike menetluste kaudu antud müügilubade ravimi omaduste kokkuvõtted erinevad. Rocephini manustatakse parenteraalselt intramuskulaarse süstena või intravenoosse süste või infusioonina. Ravimit turustatakse süste- või infusioonilahuse valmistamise pulbrit sisaldavate viaalidena, tugevustes 250 mg, 500 mg, 1 g ja 2 g, millest kõiki kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides ei turustata. Lahustiviahid sisaldavad steriilset süstevett või lidokaiinvesinikkloriidi 1% lahust.

Et liikmesriikide otsused Rocephini ja sarnaste nimetuste müügiloo andmise kohta erinevad, teatas Euroopa Komisjon Euroopa Ravimiametile direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohase ametliku esildise algatamisest, et kõrvaldada erinevused riikliku müügiloo ravimite omaduste kokkuvõtetes ning seega ühtlustada need kogu Euroopa Liidus.

Ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte koostamisel arutas müügiloo hoidja praegu kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides kehtiva müügiloo ravimite heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtteid, avaldatud kirjandusandmeid ja Rocephini kumulatiivseid ohutusandmeid, mis on registreeritud ettevõtte ravimiohutuse andmebaasis ning esitatud ettevõtte põhiantmete lehe asjakohastes lõikudes.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõikude ühtlustamise tulemused on järgmised.

Lõik 4.1 Näidustused

Bakteriaalne meningiit

Arvestades kliiniliste uuringute andmeid ja ulatuslikku kliinilist kogemust tseftiaksooni kasutamisel meningiidi ravis täiskasvanutel ja lastel, leppis inimravimite komitee kokku ühtlustatud näidustuse „bakteriaalne meningiit”.

Alumiste hingamisteede infektsioonid

Praeguste suuniste kohaselt peavad näidustused olema võimaluse korral spetsiifilised, sest mõiste „alumiste hingamisteede infektsioonid” koondab mitmesuguseid kliinilisi seisundeid, millel on eri etioloogia ja mis võivad seepärast vajada erinevat ravi. Nii näiteks viitab pneumoonia tekkekoht (haiglas või mujal) võimalikele patogeenidele, mille tõttu eristatakse haigla- ja keskkonnatekkelist pneumooniat.

- Keskkonnatekkeline pneumoonia

Tseftiaksooni on kasutatud võrdlusravimina paljudes hiljutistes uute antibiootikumide, näiteks tseftaroliini ja tseftobiprooli kliinilistes uuringutes. Nendes on ravi olnud sarnaselt edukas nii tseftiaksooni kui ka võrreldavate ravimite kasutamisel. Müügiloo hoidja esitas ka ühe pediaatrilise uuringu andmed, milles osales 48 patsienti vanuses 2 kuud kuni 5 aastat.

Üldkokkuvõttes järeldas inimravimite komitee, et tseftiaksoon, mida on kasutatud võrdlusravimina Euroopa Liidus müügiloo saanud ravimite uuringutes, on sobiv ravim keskkonnatekkelise pneumoonia raviks lastel ja täiskasvanutel.

- Haiglatekkeline pneumoonia

Üldkokkuvõttes jäeldas inimravimite komitee, et tseftriaksooni kasutamise andmed haiglatekkelise pneumoonia ravis on piisavad, et heaks kiita ühtlustatud näidustus, kuivõrd haiglatekkeline pneumoonia sisaldub praegu enamikus liikmesriikides heakskiidetud näidustustes „alumiste hingamisteede infektsioon” või „pneumoonia”.

- Kroonilise bronhiidi ägenemine

Tseftriaksoon võib olla kasulik kroonilise bronhiidi ägenemise ravis, ehkki selle toetuseks esitatud uuring oli väikesemahuline. Tseftriaksoonil on siiski oma koht kliinilises praktikas, kui on vaja intravenoosset ravi. Kõiki asjaolusid arvestades jäeldas inimravimite komitee, et heaks saab kiita näidustuse „kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ägenemine”.

Kõhuõõne infektsioonid

Inimravimite komitee märkis, et enamik kliinilisi andmeid pärineb kõhuõõne tüsistunud infektsioonidega patsientide uuringutest, ehkki need hõlmasid väga erinevaid haigusseisundeid. Näidustust „kõhuõõne infektsioonid” peeti tseftriaksooni suhtes siiski põhjendatuks, sest kõhuõõne tüsistunud infektsioonide määratluses on üha enam vasturääkivusi ja seda ei peeta kliinilises praktikas sageli enam põhjendatuks. Samuti nimetab bakterinfektsioonide raviks näidustatud ravimite hindamise suunise lisa kavand (CPMP/EWP/558/95 rev 2) üksnes kõhuõõne infektsioone. Inimravimite komitee jäeldas seega, et näidustuse „kõhuõõne infektsioonid” sõnastus on vastuvõetav.

Kuseteede infektsioonid, sealhulgas püelonefriit

Inimravimite komitee oli arvamisel, et üldiselt on piisavalt randomiseeritud kontrollitud kliiniliste uuringute andmeid, mis toetavad kuseteede infektsioonide, sealhulgas püelonefriidi ravi näidustust. Ei ole eeldatav, et parenteraalselt manustatavat antibiootikumi määrataks või see oleks kohane kuseteede tüsistumata infektsioonide raviks. Inimravimite komitee piiras seega näidustuse sõnastuseks „kuseteede tüsistunud infektsioonid, sealhulgas püelonefriit”.

Luu- ja liigeseinfektsioonid

Kliinilistest uuringutest on mõningaid andmeid, mis toetavad luu- ja liigeseinfektsioonide ravi näidustust. Olemasolevate andmete alusel ning arvestades, et tseftriaksoon on enamikus liikmesriikides luu- ja liigeseinfektsioonide raviks heaks kiidetud, leppis inimravimite komitee kokku ühtlustatud näidustuseks „luu- ja liigeseinfektsioonid”.

Naha ja pehmekudede infektsioonid

Olemasolevate andmete alusel ei ole tseftriaksooni mikroobivastane toime naha ja pehmekudede tüsistumata infektsioonide näidustusel kasutamiseks kohane. Samas on piisavalt andmeid, et ühtlustada tseftriaksooni näidustus naha ja pehmekudede tüsistunud infektsioonide korral, sest enamik esitatud kliinilistest andmetest pärineb naha ja pehmekudede tüsistunud infektsioonidega patsientidega toimunud uuringutest. Sel põhjusel nõustus inimravimite komitee kavandatud sõnastusega „naha ja pehmekudede tüsistunud infektsioonid”.

Bakteriaalne endokardiit

Kõik müügiloa hoidja kliiniliste uuringute andmed pärinevad avatud, retrospektiivsetest või kontrollita vaatlusuuringutest, milles on osalenud väike arv patsiente. Arvestades tseftriaksooni üldiselt head tungimist kudedesse, antibakteriaalset toimet ning farmakokineetilisi ja farmakokineetika/farmakodünaamika seose andmeid, on selle kasutamine bakteriaalse endokardiidi korral teaduslikult põhjendatud.

Baktereemia

Mitme näidustuse toetuseks esitatud andmetest ilmneb, et kliinilistes uuringutes osales piisav arv baktereemiaga patsiente, millest võib järeldada, et tseftriaksooni tohib heakskiidetud näidustustel kasutada ka siis, kui patsiendil on baktereemia. Inimravimite komitee märkis, et kavandatud näidustuse sõnastus on sama, mis on teiste sarnaste antibiootikumide korral juba heaks kiidetud.

Infektsioonid nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidel

Müügiloa hoidja välja pakutud näidustuse sõnastust „infektsioonid nõrgestatud kaitsemehhanismidega patsientidel” ei peetud olemasolevate andmete alusel piisavalt tõendatuks. Inimravimite komitee pakkus seepärast välja ja pidas vastuvõetavaks näidustust sõnastusega „tseftriaksooni tohib kasutada neutropeenia ja oletatavast bakterinfektsioonist tingitud palavikuga patsientide raviks”.

Äge keskkõrvapõletik

Üldkokkuvõttes tõendavad kontrolliga kliiniliste uuringute andmed, et tseftriaksoon on ägeda keskkõrvapõletiku ravis efektiivne.

Perioperatiivsete infektsioonide profülaktika

On tõendatud, et mitme operatsioonitüübi korral, nagu südameoperatsioonid, ortopeedilised operatsioonid, kuseteede ja suguelundite operatsioonid ning eesnäärme transuretraalne reseksioon (TURP), on tseftriaksoon perioperatiivsete infektsioonide profülaktikas efektiivne.

Gonorröa, gonokokkartriit ja silma gonokokknakkus

Tseftriaksooni üheannuselise ravi korral on esinenud hea kliiniline efektiivsus gonorröa ravis. Samas leidis inimravimite komitee, et andmed gonorröa alamvormide, näiteks gonokokkartriidi ja silma gonokokknakkuse kohta on ebapiisavad, neid saaks esitada eraldi näidustustena, ning seepärast eemaldati need eraldi näidustused ravimi omaduste kokkuvõttest.

Süüfilis, sealhulgas neurosüüfilis

Kliinilised andmeid tseftriaksooni efektiivsuse toetuseks süüfilise ravis on vähe, andmeid neurosüüfilisega patsientide ravi kohta on veel vähem. Esitatud andmete alusel järeldas inimravimite komitee siiski, et tseftriaksoon on süüfilise ravis kasulik.

Lyme'i borrelioos

On näidatud, et tseftriaksoon on kasulik nii varase (II staadium) kui ka hilise (III staadium) dissemineerunud Lyme'i borrelioosi ravis ja ühtlasi soovivad selle kasutamist kehtivad ravisuunised. Sel põhjusel järeldas inimravimite komitee, et müügiloa hoidja pakutud täpsustus II ja III staadiumi lisamisena näidustusele on vastuvõetav.

Muud näidustused

Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja ettepanekuga tühistada sellised näidustused nagu sinusiit, farüngiit ja prostatiit usaldusväärsete kliiniliste uuringute puudumise tõttu. Samuti eemaldati näidustus „fulminantne purpur”, sest see haigusseisund on spetsiifiliste infektsioonide avaldumine, mis kõik on juba kaetud näidustustega.

Lõik 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annustamissoovitused on esitatud tabelina iga näidustuse kohta järgmistes vanuserühmades: täiskasvanud ja üle 12-aastased lapsed (≥ 50 kg); vastsündinud, imikud ja lapsed vanuses 15 päeva kuni 12 aastat (< 50 kg); vastsündinud vanuses 0–14 päeva.

Rocephini manustatakse vähemalt 30-minutise intravenoosse infusioonina (soovitatav manustamisviis), 5-minutise aeglase intravenoosse süstena või sügava intramuskulaarse süstena. Kokkuleppel müügiloo hoidjaga oli inimravimite komitee arvamisel, et ei ole piisavalt andmeid, et soovitada tseftriaksooni subkutaanset manustamist.

Esitatud andmete alusel on noortele ja eakatele täiskasvanutele soovitatavad samad annused, kui puudub neeru- ja maksafunktsiooni oluline kahjustus.

Müügiloo hoidja esitas uuringute andmed, mis näitavad, et tseftriaksooni farmakokineetika ei ole ägedate infektsioonide kulgu raskendada võivate neeru- ja maksakahjustusega patsientidel oluliselt muutunud. Ravimi efektiivsuse ning ohutuse aspektist on siiski soovitatav raske neeru- ja maksakahjustuse korral hoolikas kliiniline jälgimine.

Lõik 4.3 Vastunäidustused

Penitsilliinide ja 2. või 3. põlvkonna tsefalosporiinide vahelise ristallergia esinemissagedus on väike. Tseftriaksooni kasutamist tuleb siiski vältida, kui patsiendil on anamneesis raske vahetu ülitundlikkusreaktsioon mis tahes teisele beetalaktaamantibiootikumile või tsefalosporiinile.

Lõigus on ka teave, et lidokaiini sisaldavaid tseftriaksoonilahuseid ei tohi mingil juhul manustada intravenoosselt.

Lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Teave *C. difficile* ja antibiootikumraviga seotud koliidi kohta sõnastati ümber. Lähtuti beetalaktaamantibiootikumide varasematest direktiivi artikli 30 kohastest ravimiteabe ühtlustamise menetlustest ja lisati teave ülitundlikkusreaktsioonide kohta kaltsiumi sisaldavate toodete kasutamisel. Rocephin on vastunäidustatud enneaegsetel ja ajalistel vastsündinutel, kellel on bilirubiinentsefalopaatia tekke risk või kes saavad intravenoosseid infusioone kaltsiumi sisaldavate toodetega.

Kui lahustina kasutatakse lidokaiini, tohib tseftriaksoonilahust kasutada üksnes intramuskulaarseks süsteks.

Samuti lisati teave selliste kõrvalnähtude kohta nagu sapikivid, sapistaas ja neerukivid koos ristviitega lõigule 4.8 (kõrvaltoimed).

Lõik 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimi omaduste kokkuvõtte suunise kohaselt tõsteti teave sobimatuse kohta amsakriini, vankomütsiini, flukonasooli ja aminoglükosiididega (mis on Euroopa Liidu keskses ohutusprofiili dokumendis) lõiku 6.2 (sobimatus).

Eemaldati lause, et puudub disulfiraami koostoimega võrreldav koostoime alkoholiga, sest selle toime välistamiseks ei ole piisavalt andmeid.

Inimravimite komitee nõudel lisati teave ravimivaheliste koostoimete kohta antikoagulantidega koos soovitusel jälgida sageli suuruse INR (rahvusvaheline standardsuhe) väärtust.

Lõik 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Raseduse hoiatustest ilmneb, et kogemus inimestel on piiratud, loomkatsed ei ole näidanud embrüotoksilisi ega teratogeenseid toimeid ja ravimi kasutamisel raseduse ajal tuleb olla ettevaatlik.

Muudeti imetamise hoiatuste sõnastust, märkides, et ei saa välistada kõhulahtisuse ja limaskestade seeninfektsioonide riski, mistõttu võib olla vaja imetamine katkestada.

Müügiloa hoidja esitas andmed, mis tõendavad, et tseftriaksooni annustel kuni 700 mg kehamassi kg kohta ei olnud olulist mõju viljakusele ega loote arengule. Selle tõttu ei olnud muid muudatusi vaja.

Muudetud sõnastus oli inimravimite komiteele vastuvõetav.

Lõik 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Müügiloa hoidja pakutud tekst oli pärast vähest ümbersõnastamist vastuvõetav.

Lõik 4.8 Kõrvaltoimed

Andmed Rocephini kõrvaltoimete esinemissageduse kohta pärinesid kliinilistest uuringutest.

Müügiloa hoidja märkis kliinilistes uuringutes mittetähteldatud kõrvalnähtude esinemissageduseks „teadmata” ja lisas selgitava märkuse.

Rocephini perioodilise ohutusaruande tööjaotusmenetluses lisati pärast krampidega seotud sündmuste kumulatiivset analüüsi ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.8 kõrvalnähtude väljapakutud tabelisse nimetus „krambid”.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed Rocephini kasutamisel on eosinofiilia, leukopeenia, trombotsütopeenia, kõhulahtisus, lööve ja maksaensüümide sisalduse suurenemine.

Lõik 4.9 Üleannustamine

Inimravimite komitee pidas vastuvõetavaks müügiloa hoidja pakutud teabe lisamist, et hemodialüüs või peritoneaaldialüüs ei vähenda üleannustamise sümptomeid (iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus) ning tseftriaksoonil puudub spetsiifiline antidoot. Samuti märgitakse lõigus, et üleannustamise ravi on sümptomaatiline.

Lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused

Esitatud on imendumise, jaotumise, biotransformatsiooni ja eritumise teave. Tseftriaksoon jaotub eelkõige rakuvälisesse ruumi. Tseftriaksoon ei biotransformeeru organismis, vaid muutub seedetrakti mikrofloora toimel inaktiivseteks metaboliitideks. Tseftriaksoon eritub muutumatul kujul neerude (glomerulaarfiltratsiooni teel) ja sapi kaudu. Kogu tseftriaksooni eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 8 tundi. Tseftriaksooni (kogu tseftriaksooni, st vaba ja valkudega seotud tseftriaksooni) vereplasma üldine ja renaalne kliirens sõltub annusest, kuid vaba tseftriaksooni renaalne kliirens ei ole annusest sõltuv.

Samuti on lisatud teave patsientide eripopulatsioonide kohta, nagu neeru- ja maksakahjustusega patsiendid ning lapsed. Eakatel patsientidel on tseftriaksooni poolväärtusaeg üldiselt pikem ja näiteks üle 75-aastastel patsientidel on keskmine eritumise poolväärtusaeg 2–3 korda pikem kui noortel täiskasvanutel. Muutused on siiski üldiselt väikesed ning rahuldava neeru- ja maksafunktsiooniga patsientidel ei ole vaja annust vähendada.

Lõik 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Müügiloa hoidja pakkus välja ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 5.3 sõnastuse, mis kajastab Rocephini asjakohaseid prekliinilisi andmeid, mis võivad olla tähtsad ohutu kliinilise kasutamise aspektist. Koos muude muudatustega, mida tehti lõigu sõnastuse vastavusse viimiseks ravimi omaduste kokkuvõtte suunise (2009) soovitustega, pidas inimravimite komitee lõiku vastuvõetavaks.

Pakendi infoleht

Inimravimite komitee heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtte muudatuste alusel muudeti ka pakendi infolehte, kui muudatused olid ravimi kasutajale asjakohased. Liikmesriikides kontrolliti ka pakendi infolehte loetavust.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

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

Arvestades, et:

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohast esildist;
- komitee vaatas läbi Rocephini ja sarnaste nimetuste näidustuste, annustamise ja manustamisviisi lõikudes ning ravimi omaduste kokkuvõtte ülejäänud lõikudes tuvastatud erinevused;
- komitee vaatas läbi müügiloa hoidja esitatud andmed, mis pärinesid senistest kliinilistest uuringutest ja avaldatud kirjandusandmetest, samuti Rocephini tootja ravimiohutuse andmebaasist pärinevad kumulatiivsed ohutusandmed, millel põhinesid ravimiteabe ühtlustamise ettepanekud;
- komitee nõustus müügiloa hoidjate ettepanekuga ühtlustada ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht,

soovitab inimravimite komitee muuta Rocephini ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilubade tingimusi, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.