

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

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

Rocephin sisältää keftriaksonia, kefalosporiinantibioottia, joka vaikuttaa *in vitro* joihinkin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin bakteereihin. Rocephin estää soluseinämän synteesiin (peptidoglykaanin synteesiin) tarvittavia bakteerientsyymejä, mikä aiheuttaa solun kuoleman.

Rocephin on hyväksytty 19:ssä EU:n jäsenvaltiossa, ja siitä on laadittu erilaisia kansallisesti hyväksyttyjä valmisteyhteenvetoja. Rocephinia annetaan parenteraalisesti joko injektioimalla lihakseen tai suoneen tai infuusiolla. Lääkevalmistetta on saatavana ampulleissa injektio- tai infuusiokuiva-aineena. Saatavana olevat vahvuudet ovat 250 mg, 500 mg, 1 g ja 2 g. Kaikkia vahvuuksia ei ehkä ole kaupan kaikissa EU:n jäsenvaltioissa. Liuotinampulli sisältää joko steriiliä vettä injektioita varten tai 1-prosenttista lidokaiinihydrokloridiliuosta.

Koska jäsenvaltioissa oli tehty erilaisia päätöksiä Rocephinin ja muiden kauppanimien hyväksynnästä, Euroopan komissio ilmoitti Euroopan lääkevirastolle direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen virallisen lausuntomenettelyn aloittamisesta, jotta edellä mainittuja valmisteita koskevien kansallisesti hyväksyttyjen valmistetietojen eroavuudet voidaan poistaa ja siten yhtenäistää valmistetiedot koko EU:ssa.

Yhtenäisten tuotetietojen laatimista varten myyntiluvan haltija otti huomioon kaikkien jäsenvaltioiden rekisteröidyt valmisteyhteenvedot, joiden rekisteröinti on voimassa, julkaistun kirjallisuuden ja Rocephinin käytön turvallisuudesta kumulatiivisesti saadut kokemukset sellaisina kuin ne ilmoitetaan yhtiön lääketurvallisuustietokannassa ja esitetään yhtiön CDS-asiakirjan asianmukaisissa kohdissa.

Valmisteyhteenvedon eri kohtien yhtenäistämisen johtopäätöksistä esitetään tiivistelmä alla.

Kohta 4.1: Käyttöaiheet

Bakteeriperäinen aivokalvontulehdus

Kliinisistä kokeista saatujen tietojen ja keftriaksonista lasten ja aikuisten aivokalvontulehduksen hoidossa saadun huomattavan kliinisen kokemuksen perusteella lääkevalmistekomitea (CHMP) hyväksyi yhtenäisen käyttöaiheen "bakteeriperäinen aivokalvontulehdus".

Alahengitystieinfektiot

Nykyisten ohjeiden mukaan käyttöaiheiden on oltava mahdollisuuksien mukaan spesifejä, koska havaittiin, että alahengitystieinfektioiden luokkaan kootuilla sairauksilla on eri syitä, minkä vuoksi ne voivat edellyttää erilaista hoitoa. Esimerkiksi se, onko keuhkokuume saatu sairaalassa vai muualla, antaa lisävihjeitä siihen liittyvistä patogeeneistä, mikä on johtanut määritelmiin sairaalasyntyisestä keuhkokuumeesta ja avosyntyisestä keuhkokuumeesta.

- Avosyntyinen keuhkokuume

Keftriaksonia on käytetty vertailulääkkeenä monissa hiljattain tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin uudempiä antibakteerisia lääkkeitä, kuten keftarolinista ja keftobiprolista. Tutkimuksissa on havaittu hyviä hoitotuloksia sekä keftriaksonin että vertailulääkkeiden osalta. Myyntiluvan haltija toimitti myös tulokset yhdestä pediatriasta tutkimuksesta, johon osallistui 48 potilasta iältään kahdesta kuukaudesta viiteen vuoteen.

CHMP katsoi, että EU:n hyväksyntäkokeissa vertailuaineena käytetty keftriaksoni on aikuisten ja lasten avosyntyisen keuhkokuumeen hoitoon soveltuva aine.

- Sairaalasyntyinen keuhkokuume

CHMP katsoi, että todisteet keftriaksonin käytöstä sairaalasyntyisessä keuhkokuumeessa olivat riittäviä yhtenäisen käyttöaiheen hyväksymiseen, kun otetaan huomioon, että sairaalakeuhkokuume on sisällytetty käyttöaiheisiin "alahengitystieinfektiot" tai "keuhkokuume", jotka on tällä hetkellä hyväksytty useimmissa jäsenvaltioissa.

- Kroonisen keuhkoputkien tulehduksen äkilliset pahenemisvaiheet

Keftriaksonia voidaan käyttää kroonisen keuhkoputkien tulehduksen äkillistä pahenemista koskevilla tapauksissa, vaikka sitä tukeva tutkimus oli pieni. Keftriaksoni on kuitenkin hyödyllinen, kun tarvitaan laskimonsisäistä hoitoa. Siksi CHMP katsoi, että käyttöaihe "kroonisen ahtauttavan keuhkosairauden äkilliset pahenemisvaiheet" voidaan hyväksyä.

Vatsansisäiset infektiot

CHMP huomautti, että useimmat kliiniset tiedot ovat peräisin komplisoituneita vatsansisäisiä infektioita käsittelevistä kokeista, vaikka niihin sisältyi monia erilaisia sairauksia. Vatsansisäiset infektiot kuitenkin hyväksyttiin keftriaksonin käyttöaiheeksi, koska komplisoituneen vatsansisäisen infektion määritelmässä on paljon puutteita, eivätkä monet lääkärit ole hyväksyneet termiä. Lisäksi bakteeri-infektioiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden arvioinnista annetun ohjeen (*Note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections*, CPMP/EWP/558/95 rev 2) liiteluonnoksessa viitataan vain vatsansisäiseen infektiin. CHMP katsoi siksi, että vatsansisäisiä infektioita koskeva sanamuoto voidaan hyväksyä.

Virtsatieinfektiot, mukaan lukien pyelonefriitti

CHMP katsoi, että satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista on saatu kaiken kaikkiaan riittävästi tietoa virtsatieinfektioita (mukaan lukien pyelonefriitti) koskevan käyttöaiheen tueksi. Parenteraalisen antibakteerisen aineen määräämistä tai antamista ei edellytetä komplisoitumattomissa virtsatieinfektioissa. Siksi CHMP rajoitti käyttöaiheen komplisoituneisiin virtsatieinfektioihin, mukaan lukien pyelonefriitti.

Luu- ja nivelinfektiot

Jotkin kliinisistä tutkimuksista saadut todisteet tukevat luu- ja nivelinfektioita koskevaa käyttöaihetta. Saatavilla olevien tietojen perusteella ja koska useimmat jäsenvaltiot ovat hyväksyneet keftriaksonin luu- ja nivelinfektioiden hoitoon, CHMP hyväksyi yhtenäisen käyttöaiheen luu- ja nivelinfektioille.

Ihon ja pehmytkudoksen infektiot

Saatavilla olevien tietojen perusteella keftriaksonin antimikrobista vaikutusta komplisoitumattomien ihon ja pehmytkudoksen infektioiden käyttöaiheessa ei pidetä asianmukaisena tämän aineen osalta. Keftriaksonin käyttöaiheen yhtenäistämiseksi komplisoituneissa ihon ja pehmytkudoksen infektioiden käyttöaiheissa on riittävästi tietoja, koska esitettyt kliiniset tiedot ovat useimmiten peräisin tiedoista, jotka on ilmoitettu komplisoituneista ihon ja pehmytkudoksen infektioksi merkityistä tiedoista. Siksi CHMP hyväksyi ehdotetun sanamuodon "komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot".

Bakteeriendokardiitti

Kaikki myyntiluvan haltijan kliiniset tutkimustiedot ovat peräisin avoimista, takautuvista tai havainnoivista kontrolloimattomista tutkimuksista, joihin osallistui pieni määrä potilaita. Yleisesti hyvä kudoksiin imeytyminen, antibakteerinen vaikutus ja farmakokineettiset ja farmakokineettiset/farmakodynaamiset näkökohdat luovat tieteellisen perustan keftriaksonin käytölle bakteeriendokardiitin hoidossa.

Bakteremia

Eri käyttöaiheita varten esitetyistä tiedoista käy ilmi, että kliinisiin tutkimuksiin osallistui riittävästi potilaita, joilla on bakteremia, minkä perusteella voidaan päätellä, että keftriaksonia voidaan käyttää hyväksytyissä käyttöaiheissa, kun bakteremiaa ilmenee. Lisäksi todettiin, että ehdotusta käyttöaiheeksi mukautetaan vastaaville antibiooteille aiemmin sovitun sanamuodon mukaiseksi.

Heikentyneisiin puolustusmekanismeihin liittyvät infektiot

Tietojen ei katsottu tukevan riittävästi myyntiluvan haltijan ehdottamaa käyttöaihetta "infektiot potilailla, joiden puolustusmekanismit ovat heikentyneet". Siksi CHMP ehdotti tarkistetuksi käyttöaiheeksi sanamuotoa "Keftriaksonia voidaan käyttää kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoidossa, kun sen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta" ja piti sitä hyväksyttävänä.

Akuutti välikorvatulehdus

Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista on saatu todisteita siitä, että keftriaksoni on tehokas akuutin välikorvatulehduksen hoidossa.

Perioperatiivisten infektioiden ehkäisy

Keftriaksonin tehokkuudesta infektioiden perioperatiivisessa ehkäisyssä on todisteita monentyyppisestä kirurgiasta, esimerkiksi sydänkirurgiasta, ortopedisesta kirurgiasta, virtsa- ja sukupuolielinten kirurgiasta ja eturauhasen höyläysleikkauksesta.

Tippuri, gonokokkiartriitti, gonokokin aiheuttama silmätulehdus

Keftriaksonilla osoitettiin olevan hyvä kliininen tehokkuus tippurin hoidossa, kun sitä käytettiin kerta-annoksena. CHMP katsoi, että gonokokkiartriitin ja gonokokin aiheuttaman silmätulehduksen tautialaryhmien luokitteluun erillisinä käyttöaiheina ei ollut riittävästi perusteluja, ja ne poistettiin siksi spesifisinä käyttöaiheina valmisteyhteenvedosta.

Kuppa ja hermostokuppa

Keftriaksonin tehoa kupan hoidossa tukevia kliinisiä tietoja on saatavilla vain vähän. Tietoja potilaista, joilla on hermostokuppa, on sitäkin vähemmän. Toimitettujen tietojen perusteella CHMP katsoi, että keftriaksoni on hyödyllinen kupan hoidossa.

Lymen borrelioosi

Keftriaksonin on osoitettu olevan hyödyllinen sekä varhain (vaihe II) että myöhään (vaihe III) disseminoituneessa Lymen borreliosissa, ja sitä suositellaan nykyisissä kliinisissä ohjeissa. Näin ollen CHMP katsoi, että myyntiluvan haltijan ehdotus vaiheen II ja vaiheen III nimikkeistön lisäämisestä tähän käyttöaiheeseen voidaan hyväksyä.

Muut käyttöaiheet

CHMP hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen poskiontelotulehduksen, nielutulehduksen ja eturauhastulehduksen käyttöaiheiden poistamisesta, koska kyseisiä sairauksia koskevia luotettavia kliinisiä tutkimuksia ei ole. "Purpura fulminans" poistettiin käyttöaiheista, koska katsottiin, että sairaus on sellaisten spesifisten infektioiden ilmentymä, jotka kaikki jo sisältyvät käyttöaiheiden luetteloon.

Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

Annostus

Annossuosituksia on lueteltu taulukkomuodossa kunkin käyttöaiheen annosteluohjelmien mukaisesti seuraaville ryhmille: aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset (≥ 50 kg), vastasyntyneet,

imeväiset ja lapset, joiden ikä on 15 päivä – 12 vuotta (< 50 kg) ja 0–14 päivän ikäiset vastasyntyneet.

Rocephinia voidaan antaa laskimonsisäisenä infuusiona vähintään 30 minuutin ajan (suositeltu reitti) tai hitaana suonensisäisenä injektiona viiden minuutin ajan tai syvänä lihaksensisäisenä injektiona. Myyntiluvan haltijan kanssa sovitun mukaisesti CHMP katsoi, että keftriaksonin ihonalaista antamista koskevaa suositusta tukevia tietoja ei ole riittävästi.

Esitettyjen tietojen perusteella samoja annoksia on suositeltu molemmille potilasryhmille – nuorille ja vanhemmille aikuisille – edellyttäen, että munuaisten ja maksan toiminnot eivät ole heikentyneet.

Myyntiluvan haltija on esittänyt tutkimuksia, joissa osoitetaan, että keftriaksonin farmakokinetiikka ei ole muuttunut huomattavasti munuaisten ja maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla; molemmat voivat komplisoida akuutteja infektoita. Munuaisten ja maksan vakavan vajaatoiminnan yhteydessä on kuitenkin suositeltu tehniä turvallisuuden tiivistä kliinistä seurantaa.

Kohta 4.3: Vasta-aiheet

Penisilliinien ja toisen ja kolmannen sukupolven kefalosporiinien välisiä allergisia ristireaktioita esiintyy vähän. Keftriaksonin käyttö on kuitenkin vasta-aiheista, jos potilaalla on ollut aiemmin vakavia välittömiä yliherkkyyssreaktioita jollekin muulle betalaktaameihin kuuluvalla aineella tai jollekin muulle kefalosporiinille.

Tässä kohdassa todetaan myös, että lidokaiinia sisältäviä keftriaksoniliuoksia ei koskaan saa antaa laskimonsisäisesti.

Kohta 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

C. difficile -bakteeria ja antibiootteihin liittyvää koliittia koskevien tietojen sanamuotoa muutettiin betalaktaameja koskevien edellisten 30 artiklan mukaisten yhtenäistämismenettelyjen tavoin ja lisäämällä tähän kohtaan yliherkkyyssreaktiot ja yhteisvaikutukset kalsiumia sisältävien valmisteiden kanssa. Rocephin on vasta-aiheinen keskosina ja täysiaikaisina syntyneille vastasyntyneille, koska näille voi kehittyä bilirubiinienkefalopatia, ja kun vastasyntyneille annetaan kalsiumia sisältävää laskimonsisäistä infuusiota.

Jos lidokaiiniliuosta käytetään liuottimena, keftriaksoniliuoksia saa käyttää vain lihaksensisäisessä injektiossa.

Myös haittavaikutukset, kuten sappikivitauti, sappistaasi ja munuaiskivitauti on lisätty ristiviitteenä kohtaan 4.8 (haittavaikutukset).

Kohta 4.5: Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valmisteyhteenvedon laatimista koskevan ohjeistuksen noudattamiseksi maininta yhteensopimattomuuksista amsakriinin, vankomysiinin, fluokonatsolin ja aminoglykosidien (jotka sisältyvät EU:n keskeiseen turvallisuusprofiiliin) kanssa siirrettiin kohtaan 6.2 (Yhteensopimattomuudet).

Maininta disulfiraamiin liittyvän yhteisvaikutuksen puuttumisesta alkoholin kanssa on poistettu, koska sen poissulkemiseksi ei ole riittävästi todisteita.

CHMP:n pyynnöstä valmisteyhteenvedon lisättiin lääkkeiden välinen vuorovaikutus (DDI) antikoagulanttien kanssa sekä suositus siitä, että INR-arvoja (International Normalised Ratio) seurataan säännöllisesti.

Kohta 4.6: Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskautta koskevista maininnoista annetaan ymmärtää, että ihmisiä koskevia tietoja on vähän, mutta eläinkokeet eivät viittaa sikiötoksisiin tai teratogeenisiin vaikutuksiin. Raskaudenaikaisessa käytössä on kuitenkin noudatettava varovaisuutta.

Imetysaikaa koskevaan sanamuotoon tehtiin muutoksia siten, että siinä mainitaan, ettei ripulin ja limakalvojen sieninfektion riskiä voi sulkea pois ja että imettäminen on ehkä keskeytettävä kyseisten vaikutusten vuoksi.

Myyntiluvan haltija on toimittanut tietoja, jotka osoittavat, että kun keftriaksonia annettiin enintään 700 mg/kg, sillä ei ollut merkitsevää vaikutusta fertiiliteettiin tai alkion ja sikiön kehittymiseen, ja toteutettuja kokeita pidetään riittävinä. Tällä perusteella muita muutoksia ei katsottu aiheellisiksi.

CHMP katsoi, että muutettu sanamuoto voidaan hyväksyä.

Kohta 4.7: Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Myyntiluvan haltijan teksti hyväksyttiin pienin muutoksin sanamuotoon.

Kohta 4.8: Haittavaikutukset

Rocephinin haittavaikutusten yleisyyden määrittämistä koskevat tiedot saatiin kliinisistä tutkimuksista.

Myyntiluvan haltija on luokitellut haittavaikutukset, joita tutkimuksissa ei ole havaittu, uudelleen lisäluokkaan "Tuntematon", johon lisätään selittävä alaviite.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukkoon ehdotetun valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 on lisätty termi "kouristukset" Rocephinin määräämisen turvallisuuskatsauksen yhteistyömenettelyssä tehdyn kouristuksiin liittyviä vaikutuksia koskevan kumulatiivisen arvioinnin perusteella.

Yleisimmät Rocephinista ilmoitetut haittavaikutukset ovat eosinofilia, leukopenia, trombosytopenia, ripuli, ihottuma ja kohonneet maksaentsyymi-arvot.

Kohta 4.9: Yliannostus

CHMP hyväksyi myyntiluvan haltijan tekstin, jonka mukaan yliannostusoireita – pahoinvointia, oksentelua ja ripulia – ei voi vähentää hemodialyysillä tai peritoneaalidialyysillä ja että spesifistä vastalääkettä ei ole. Lausunnon mukaan yliannostuksen hoidon on oltava oireenmukaista.

Kohta 5.2: Farmakokinetiikka

Imeytymisestä, jakautumisesta, metaboliasta ja eliminaatiosta on annettu tietoja. Keftriaksoni jakautuu ensisijaisesti solunulkoiseen tilaan. Keftriaksoni ei metaboloidu systeemisesti vaan muuttuu inaktiivisiksi metaboliiteiksi suolistobakteerien vaikutuksesta. Keftriaksoni eliminoituu muuttumattomana munuaisten (glomerulaarisen suodattumisen) kautta ja erittymällä sappeen. Koko keftriaksonin eliminaation puoliintumisaika on aikuisilla noin 8 tuntia. Keftriaksonin kokonaisplasmapuhdistuma ja munuaisten plasmapuhdistuma (kokonaismäärästä eli vapaa ja proteiineihin sitoutunut) ovat annoksesta riippuvaisia, kun taas vapaan keftriaksonin munuaispuhdistuma ei ole.

Erityiset potilasryhmät, kuten potilaat, joilla on munuaisten ja maksan vajaatoimintaa, sekä lapset on myös otettu mukaan. Puoliintumisaika kasvaa iäkkäämmillä potilailla, ja yli 75-vuotiailla keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on tavallisesti 2–3 kertaa nuorten aikuisten puoliintumisaika. Muutokset ovat yleensä kuitenkin pieniä, eikä annosta tarvitse pienentää, jos munuaisten ja maksan toiminta on tyydyttävää.

Kohta 5.3: Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Myyntiluvan haltija on ehdottanut valmisteyhteenvedon kohtaan 5.3 sanamuotoa, jossa esitetään Rocephinia koskevat asiaankuuluvat ei-kliiniset tiedot, joista voi olla hyötyä turvallisessa kliinisessä käytössä. CHMP katsoi tämän kohdan olevan hyväksyttävä, koska sanamuotoon tehdyt lisämuutokset ovat valmisteyhteenvedon laatimista koskevassa ohjeistuksessa (2009) annettujen suositusten mukaisia.

Pakkausseloste

Kun valmisteyhteenvedon muutoksilla on merkitystä käyttäjälle, ne esitetään myös pakkausselosteessa, jonka CHMP on hyväksynyt. Kansallisella tasolla on toteutettu luottavuustesti.

Perusteet myyntiluvan (myyntilupien) ehtojen muuttamiselle

Edellä esitetyn perusteella CHMP pitää Rocephinin ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhdetta suotuisana ja yhtenäistettyjä tuotetietoasiakirjoja hyväksyttävinä.

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- komitea aloitti lausuntomenettelyn direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisesti;
- komitea käsitteli Rocephinista ja muista kauppanimistä havaittuja eroavaisuuksia, jotka liittyivät käyttöaiheita, annostusta ja antotapaa koskeviin kohtiin sekä muihin valmisteyhteenvedon kohtiin;
- komitea arvioi tiedot, jotka oli saatu myyntiluvan haltijan Rocephinista tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja sekä kumulatiivisista turvallisuuteen liittyvistä kokemuksista saadut yhtiön lääketurvallisuustietokannassa esitetyt tiedot, joilla perusteltiin ehdotusta valmisteyhteenvedon yhtenäistämisestä;
- komitea hyväksyi myyntiluvan haltijoiden ehdottaman valmisteyhteenvedon, myyntipäälysmerkintöjen ja pakkausselosteen yhtenäistämisen;

CHMP suosittelee niiden myyntilupien ehtojen muuttamista, joiden valmisteyhteenvedot, myyntipäälysmerkinnät ja pakkausseloste esitetään Rocephinia ja muita kauppainimiä (ks. liite I) koskevassa liitteessä III.