

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimo sąlygas

Mokslinės išvados

Bendra Rocephin ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo santrauka

Rocephin sudėtyje yra ceftriaksono – cefalosporinų grupei priklausančio antibakterinio preparato, kuris *in vitro* naikina įvairias gramteigiamas ir gramneigiamas bakterijas. Rocephin slopina ląstelės sienelės sintezę (peptidoglikano sintezę) būtinus bakterinius fermentus ir taip sukelia bakterijų ląstelių žūtį.

Rocephin patvirtintas 19 ES valstybių narių, kuriose nacionaliniu lygmeniu patvirtintos skirtingos preparato charakteristikų santraukos. Rocephin vartojamas parenteraliai – atliekama injekcija į raumenis arba į veną ar infuzija. Vaistinis preparatas tiekiamas buteliukais, kuriuose yra miltelių injekciniam ar infuziniam tirpalui paruošti. Rocephin gali būti 250 mg, 500 mg, 1 g ir 2 g stiprumo. Ne visose valstybėse narėse tiekiami visų stiprumų preparatai. Tirpiklio buteliukuose yra sterilus vanduo injekcijoms arba 1 % lidokaino hidrochlorido tirpalas.

Kadangi valstybių narių dėl Rocephin ir susijusių pavadinimų priimti nacionaliniai sprendimai skyrėsi, Europos Komisija pranešė EMA apie oficialų kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį, kurio tikslas – panaikinti nacionaliniu lygmeniu patvirtintų pirmiau minėtų preparatų informacinių dokumentų skirtumus ir taip juos suderinti visoje ES.

Kad parengtų suderintus preparato informacinius dokumentus, rinkodaros leidimo turėtojas apsvarstė visose ES valstybėse narėse, kuriose galioja Rocephin registracija, šiuo metu naudojamas registruotas preparato charakteristikų santraukas, paskelbtą literatūrą ir visą su Rocephin vartojimo saugumu susijusią informaciją, kuri pateikiama bendrovės vaistų saugumo duomenų bazėje ir įtraukta į atitinkamus bendrovės pagrindinės specifikacijos (angl. *Core Data Sheet*, CDS) skyrius.

Toliau pateikta besiskiriančių preparato charakteristikų santraukos skyrių derinimo išvadų santrauka.

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

Bakterinis meningitas

Atsižvelgdamas į klinikinių tyrimų duomenis ir gausią klinikinę meningitu sergančių suaugusiųjų ir vaikų gydymo ceftriaksonu patirtį, CHMP pritarė suderintai „bakterinio meningito“ indikacijai.

Apatinių kvėpavimo takų infekcijos

Dabartinėse gairėse reikalaujama, kad indikacijos, jeigu galima, būtų konkrečios, nes pripažinta, kad įvairios ligos, kurios apibendrinamos kaip apatinių kvėpavimo takų infekcijos, turi skirtingą etiologiją, todėl joms gali reikėti skirtingo gydymo. Pavyzdžiui, atsižvelgiant į tai, ar plaučių uždegimas įgytas ligoninėje, ar ne, gaunama papildomų duomenų, kokie patogenai sukėlė ligą, taip pat nustatytos hospitalinio ir ambulatorinio plaučių uždegimo apibrėžtys.

- Ambulatorinis plaučių uždegimas

Keliuose neseniai atliktuose klinikiniuose naujesnių antibakterinių vaistinių preparatų, įskaitant ceftaroliną ir ceftobiprolį, tyrimuose ceftriaksonas naudotas kaip lyginamasis preparatas. Atlikus tyrimus, nustatyta, kad ir vartojant ceftriaksoną, ir lyginamąjį preparatą, pasiekta panašių sėkmingų rezultatų. Rinkodaros leidimo turėtojas taip pat pateikė vieno tyrimo su vaikais, kuriame dalyvavo 48 pacientai nuo dviejų mėnesių iki penkerių metų amžiaus, rezultatus.

Apskritai, CHMP nuomone, ceftriaksonas, ES licencijavimo tyrimuose naudojamas kaip lyginamasis preparatas, tinka suaugusiųjų ir vaikų ambulatoriniam plaučių uždegimui gydyti.

- Hospitalinis plaučių uždegimas

Apskritai, CHMP nuomone, ceftriaksono tinkamumo hospitaliniam plaučių uždegimui gydyti įrodymų pakako suderintai indikacijai patvirtinti atsižvelgiant į tai, kad hospitalinis plaučių uždegimas įtrauktas į apatinių kvėpavimo takų infekcijų arba „plaučių uždegimo“ indikacijas, kurios šiuo metu licencijuotos daugumoje valstybių narių.

- Staigus lėtinio bronchito paūmėjimas

Ceftriaksonas gali būti naudingas gydant staigų lėtinio bronchito paūmėjimą, tačiau atliktas pagrindžiamasis tyrimas buvo nedidelis. Vis dėlto ceftriaksonas gali būti skiriamas, jeigu reikia intraveninio gydymo. Apsvarstęs visus argumentus, CHMP nusprendė, kad indikaciją „Staigus lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimas“ galima patvirtinti.

Pilvo ertmės infekcijos

CHMP atkreipė dėmesį, kad didžioji dalis klinikinių duomenų gauta iš tyrimų, kurių pavadinime, nepaisant to, kad šie tyrimai apėmė daug įvairių ligų, nurodytos komplikotos pilvo ertmės infekcijos. Ceftriaksono indikacija pilvo ertmės infekcijų gydymui buvo priimta, nors dėl komplikotų pilvo ertmės infekcijų apibrėžties vis labiau nesutariama, be to, daugelis gydytojų praktikų šio termino nepripažįsta. Be to, „*Bakterinėms infekcijoms gydyti indikuotinių vaistinių preparatų vertinimo rekomendacijų*“ (CPMP/EWP/558/95, 2 red.) papildymo projekte kalbama tik apie pilvo ertmės infekcijas. Todėl CHMP pilvo ertmės infekcijų indikacijos formuluotę laikė priimtina.

Šlapimo takų infekcijos, įskaitant pielonefritą

CHMP laikėsi nuomonės, kad apskritai iš atsitiktinės atrankos kontroliuojamų tyrimų gautų duomenų pakanka šlapimo takų infekcijų (įskaitant pielonefritą) indikacijai pagrįsti. Nenumatoma, kad parenteralinis antibakterinis preparatas būtų skiriamas ar tinkamas iš tiesų nekomplikuotoms šlapimo takų infekcijoms gydyti. Todėl CHMP į šią indikaciją įtraukė tik komplikotas šlapimo takų infekcijas, įskaitant pielonefritą.

Kaulų ir sąnarių infekcijos

Iš klinikinių tyrimų gauta duomenų, kuriais galima pagrįsti kaulų ir sąnarių infekcijų gydymo indikaciją. Todėl, atsižvelgdamas į turimus duomenis ir tai, kad daugumoje valstybių narių ceftriaksonas patvirtintas kaulų ir sąnarių infekcijoms gydyti, CHMP pritarė suderintai kaulų ir sąnarių infekcijų gydymo indikacijai.

Odos ir minkštųjų audinių infekcijos

Atsižvelgiant į turimus duomenis, ceftriaksono antimikrobinis aktyvumas vartojant jį pagal nekomplikuotų odos ir minkštųjų audinių infekcijų indikaciją laikomas netinkamu šiam preparatui. Pateikti klinikiniai duomenys gauti daugiausia iš tyrimų, kurių pavadinime buvo nurodytos komplikotos odos ir minkštųjų audinių infekcijos, todėl duomenų pakanka, kad būtų galima suderinti ceftriaksono vartojimo odos ir minkštųjų audinių infekcijoms gydyti indikaciją. Todėl CHMP pritarė pasiūlytai formuluotei „komplikuotos odos ir minkštųjų audinių infekcijos“.

Bakterinis endokarditas

Visi rinkodaros leidimo turėtojo pateikti klinikinių tyrimų duomenys gauti iš atvirų retrospektyvių arba nekontroliuojamų stebėjimo tyrimų, kuriuose dalyvavo nedaug pacientų. Iš esmės gera skvarba į audinius, antibakterinis aktyvumas, su farmakokinetika, taip pat farmakokinetika ir farmakodinamika susiję aspektai yra tinkamas mokslinis pagrindas vartoti ceftriaksoną gydant bakterinį endokarditą.

Bakteremija

Iš įvairioms indikacijoms pagrįsti pateiktų duomenų matyti, kad į klinikinius tyrimus įtraukta pakankamai pacientų, sergančių bakteremija, taigi galima daryti išvadą, kad ceftriaksoną pagal patvirtintas indikacijas galima vartoti sergant bakteremija. Atkreiptas dėmesys, kad ši siūloma įtraukti indikacija suderinta su anksčiau panašioms antibiotikams taikyti sutarta formuluote.

Infekcijos nusilpus organizmo gynybiniam mechanizmui

Rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlyta indikacija „Infekcijos, kuriomis susergama nusilpus pacientų organizmo gynybiniam mechanizmui“ laikyta nepakankamai pagrįsta. Todėl pasiūlyta peržiūrėta indikacija „Ceftriaksonas gali būti vartojamas kontroliuojant neutropeniją sergančius pacientus, patiriančius karščiavimą, kuris, kaip įtariama, kilo dėl bakterinės infekcijos“, kurią CHMP laikė priimtina.

Ūminis vidurinės ausies uždegimas

Apskritai iš kontroliuojamų klinikinių tyrimų gauta įrodymų, kad ceftriaksonas yra veiksmingas gydant ūminį vidurinės ausies uždegimą.

Perioperacinė infekcijų profilaktika

Yra įrodymų, kad ceftriaksonas veiksmingas perioperacinei infekcijų profilaktikai atliekant kelių rūšių operacijas, kaip antai širdies, ortopedines, šlapimo ir lytinių organų operacijas, taip pat transuretrinę prostatos rezekciją.

Gonorėja, gonokokinis artritas, gonokokinė akių infekcija

Įrodyta, kad ceftriaksonas, vartojant vienkartinę dozę, turi gerą klinikinį poveikį gydant gonorėją. CHMP manė, kad šios ligos atmainų – gonokokinio artrito ir gonokokinės akių infekcijos – gydymui, kaip atskiroms indikacijoms, pagrįsti nepakanka duomenų, todėl jos pašalintos iš preparato charakteristikų santraukoje nurodytų konkrečių indikacijų sąrašo.

Sifilis, įskaitant neurosifilį

Klinikinių duomenų ceftriaksono veiksmingumui gydant sifilį pagrįsti yra mažai. Dar mažiau duomenų yra apie pacientus, sergančius neurosifiliu. Atsižvelgdamas į pateiktus duomenis, CHMP laikėsi nuomonės, kad ceftriaksonas yra naudingas gydant sifilį.

Laimo boreliozė

Įrodyta, kad ceftriaksonas naudingas gydant ir ankstyvąją (II stadijos), ir vėlyvąją (III stadijos) išplitusią Laimo boreliozę, jį rekomenduojama vartoti ir dabartinėse klinikinėse gairėse. Todėl rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymą į šią indikaciją įtraukti ligos II ir III stadijų nomenklatūrą CHMP laikė priimtinu.

Kitos indikacijos

CHMP pritarė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymui pašalinti sinusito, faringito ir prostatito gydymo indikacijas dėl patikimų klinikinių preparato vartojimo šioms ligoms gydyti tyrimų trūkumo. Pašalinta žaibiškosios purpuros gydymo indikacija, nes sutarta, kad ši liga yra konkrečių infekcijų, kurios jau įtrauktos į indikacijų sąrašą, apraiška.

4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo būdas

Dozavimas

Dozių rekomendacijos lentelės formatu pateiktos pagal kiekvienai indikacijai skirtus dozavimo grafikus šioms amžiaus grupėms: suaugusiesiems ir vyresniems nei 12 metų amžiaus vaikams (≥ 50 kg), naujagimiams, kūdikiams ir vaikams nuo 15 dienų iki 12 metų amžiaus (< 50 kg) ir 0–14 dienų amžiaus naujagimiams.

Rocephin gali būti skiriamas atliekant bent 30 minučių trukmės intraveninę infuziją (tinkamiausias vartojimo būdas), lėtą 5 minučių trukmės intraveninę injekciją arba gilią injekciją į raumenis. Kaip sutarta su rinkodaros leidimo turėtoju, CHMP laikėsi nuomonės, kad rekomendacijai švirkšti ceftriaksoną po oda pagrįsti nepakanka duomenų.

Remiantis pateiktais duomenimis, jeigu nėra reikšmingai pažeista inkstų ar kepenų funkcija, abiejų populiacijų pacientams – jaunesniems ir vyresniems suaugusiesiems – rekomenduojamos tos pačios dozės.

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė tyrimų rezultatus, rodančius, kad pacientų, sergančių inkstų ar kepenų funkcijos nepakankamumu, dėl kurio gali kilti ūmių infekcijų komplikacijų, organizme ceftriaksono farmakokinetika reikšmingai nesikeitė. Tačiau sunkaus inkstų ar kepenų funkcijos nepakankamumo atvejais, siekiant užtikrinti preparato veiksmingumą ir saugumą, rekomenduojama atidi klinikinė stebėseną.

4.3 skyrius. Kontraindikacijos

Kryžminės alergijos penicilinams ir antros ar trečios kartos cefalosporinams atvejų yra mažai. Tačiau ceftriaksoną vartoti draudžiama, jeigu pacientui anksčiau buvo pasireiškusi sunki staigi padidėjusio jautrumo reakcija į bet kurį kitą betalaktamo grupės antibiotiką ar cefalosporiną.

Šiame skyriuje taip pat nurodyta, kad ceftriaksono tirpalų, kurių sudėtyje yra lidokaino, niekada negalima vartoti į veną.

4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Informacija apie *C. difficile* ir su antibiotikais susijusį kolitą performuluota pagal ankstesnes 30 straipsnyje betalaktamo grupės antibiotikams nustatytas derinimo procedūras, taip pat įtraukta informacija apie padidėjusio jautrumo reakcijas ir sąveiką su preparatais, kurių sudėtyje yra kalcio. Rocephin kontraindikuotinas neišnešiotiems ir išnešiotiems naujagimiams, kuriems yra bilirubino encefalopatijos išsivystymo rizika arba kuriems atliekamos intraveninės infuzijos su kalciumu.

Jeigu kaip tirpiklis naudotas lidokaino tirpalas, ceftriaksono tirpalą galima vartoti tik švirkščiant į raumenis.

Taip pat į šį skyrių įtraukti nepageidaujami reiškiniai, kaip antai tulžies pūslės akmenligė, tulžies stazė ir inkstų akmenligė, ir kryžminė nuoroda į 4.8 skyrių („Nepageidaujami reiškiniai“).

4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Siekiant laikytis gairių dėl preparato charakteristikų santraukos, sakinyse, kuriame minimas nesuderinamumas su amsakrinu, vankomicinu, flukonazolu ir aminoglikozidais (įtrauktas į ES preparato charakteristikų santrauką), perkeltas į 6.2 skyrių („Nesuderinamumas“).

Sakinys apie sąveikos, panašios į disulfiramo ir alkoholio, nebuvimą pašalintas, nes nepakanka įrodymų, kad būtų galima atmesti tokią galimybę.

CHMP prašymu įtraukta informacija apie sąveiką su antikoaguliantais ir rekomendacija dažnai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).

4.6 skyrius. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Iš teiginių apie nėštumą matyti, kad žmonių patirties šioje srityje yra mažai, tyrimai su gyvūnais nerodo embriotoksinio ar teratogeninio poveikio, o nėštumo laikotarpiu preparatą reikia vartoti atsargiai.

Padaryti teksto apie žindymo laikotarpį pakeitimai – nurodyta, kad negalima atmesti viduriavimo ir gleivinių grybelinės infekcijos rizikos ir kad dėl šių reiškinių gali tekti nutraukti žindymą.

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė įrodymus, kad ceftriaksono dozės iki 700 mg/kg neturėjo reikšmingo poveikio vaisingumui ar vaisiaus vystymuisi, o atlikti tyrimai laikomi patikimais. Todėl papildomų patikrų neprireikė.

Pakeistą formuluotę CHMP laikė priimtina.

4.7 skyrius. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytas tekstas priimtas su nedideliais pakeitimais.

4.8 skyrius. Nepageidaujamas poveikis

Duomenys apie nepageidaujamų reakcijų į Rocephin dažnį paimti iš klinikinių tyrimų.

Rinkodaros leidimo turėtojas nepageidaujamus reiškinius, kurių nebuvo pastebėta atliekant tyrimus, priskyrė papildomai kategorijai „Nežinoma“ ir pridėjo paaiškinamąją išnašą.

Pagal darbo pasidalijimo tvarką rengiant periodiškai atnaujinamą Rocephin saugumo protokolą (PSUR), atlikta visų su konvulsijomis susijusių atvejų peržiūra ir į siūlomos preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyriuje pateikiamą nepageidaujamų reiškinių suvestinę lentelę įtrauktas terminas „konvulsijos“.

Nepageidaujamos reakcijos į Rocephin, apie kurias dažniausiai pranešama, yra eozinofilija, leukopenija, trombocitopenija, viduriavimas, išbėrimas ir padidėjęs kepenų fermentų kiekis.

4.9. Perdozavimas

Rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytą tekstą, kad perdozavimo simptomų – pykinimo, vėmimo ir viduriavimo – negalima sumažinti hemodialize ar peritonine dialize ir kad specialaus priešnuodžio nėra, CHMP laikė priimtiniu. Nustatyta, kad perdozavimo gydymas turi būti simptominis.

5.2 skyrius. Farmakokinetinės savybės

Pateikta informacija apie absorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą ir šalinimą. Ceftriaksonas visų pirma pasiskirsto tarpląstelinėje erdvėje. Ceftriaksonas nėra metabolizuojamas sistemingai – jį neaktyviais metabolitais paverčia žarnyno flora. Ceftriaksonas šalinamas nepakitęs per inkstus (vykstant glomerulinei filtracijai) ir tulžį. Visiško ceftriaksono pasišalinimo iš suaugusiųjų organizmo pusėjimo trukmė – apie 8 valandas. Visiškas ir inkstų ceftriaksono (viso, t. y. ir laisvo, ir su baltymais surišto) plazmos klirensas priklauso nuo dozės, o laisvo ceftriaksono inkstų klirensas nuo dozės nepriklauso.

Taip pat įtrauktos ypatingos pacientų populiacijos, pvz., pacientai, sergantys inkstų ar kepenų funkcijos nepakankamumu, ir vaikai. Pagyvenusiems pacientams pusėjimo trukmė pailgėja, o vyresnių nei 75 metų amžiaus žmonių organizme vidutinė vaisto pasišalinimo pusėjimo trukmė paprastai du ar tris kartus ilgesnė nei jaunų suaugusiųjų. Tačiau paprastai pokyčiai nėra dideli ir, esant pakankamai inkstų ir kepenų funkcijai, dozės mažinti nereikia.

5.3. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė preparato charakteristikų santraukos 5.3 skyriaus tekstą suformuluoti atsižvelgiant į neiklinikinių Rocephin tyrimų duomenis, kurie gali būti naudingi saugiam preparato klinikiniam vartojimui užtikrinti. Atsižvelgdamas į papildomus pakeitimus, kuriais siekta užtikrinti, kad formuluotė atitiktų gairėse dėl preparato charakteristikų santraukos (2009 m.) pateiktas rekomendacijas, CHMP šį skyrių laikė priimtiniu.

Pakuotės lapelis

Naudotojo patogumui atitinkami preparato charakteristikų santraukos pakeitimai, pritarus CHMP, taip pat įtraukti į pakuotės lapelį. Nacionaliniu lygmeniu atliktas teksto suprantamumo tyrimas.

Pagrindas keisti rinkodaros leidimo (-ų) sąlygas

Remdamasis pirmiau pateiktais argumentais, CHMP mano, kad Rocephin ir susijusių pavadinimų vaistų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, o suderinti preparato informaciniai dokumentai tinkami patvirtinti.

Kadangi

- komitetas apsvaustė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį;
- komitetas apsvaustė nustatytus Rocephin ir susijusių pavadinimų preparatų informacinių dokumentų skirtumus, susijusius su terapinėmis indikacijomis, dozavimu ir vartojimo būdu bei kitais preparato charakteristikų santraukos skyriais;
- komitetas peržiūrėjo rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus esamų klinikinių tyrimų, literatūroje paskelbtus duomenis ir visą bendrovės vaistų saugumo duomenų bazėje pateikiamą su Rocephin vartojimo saugumu susijusią informaciją, kuriais grindžiamas siūlomas suderintas preparato informacinių dokumentų tekstas;
- komitetas pritarė rinkodaros leidimo turėtojų siūlomam suderintam preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio tekstui.

CHMP rekomendavo keisti Rocephin ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapeliai pateikti III priede, rinkodaros leidimų sąlygas.