

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņām

Zinātniskie secinājumi

***Rocephin* un sinonīmisko nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

Rocephin satur ceftriaksonu, cefalosporīnu grupas antibakteriālu līdzekli, kam *in vitro* piemīt iedarbība pret vairākām grampozitīvām un gramnegatīvām baktērijām. *Rocephin* nomāc baktēriju enzīmus, kas ir nepieciešami šūnu sienas sintēzei (peptidoglikānu sintēzei), izraisot šūnu bojāeju.

Rocephin ir reģistrēts 19 Eiropas Savienības dalībvalstīs, un nacionāli apstiprinātie zāļu apraksti (ZA) ir dažādi. *Rocephin* lieto parenterāli intramuskulāras injekcijas vai arī intravenozas injekcijas vai infūzijas veidā. Zāles ir pieejamas flakonos kā pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai. Pieejamie stiprumi ir 250 mg, 500 mg, 1 g un 2 g. Visās Eiropas Savienības dalībvalstīs visi stiprumi tirdzniecībā nav pieejami. Šķīdinātāju flakoni satur vai nu sterilu ūdeni injekcijām vai 1 % lidokaīna hidrohlorīda šķīdumu.

Tā kā dalībvalstis par *Rocephin* un sinonīmisko nosaukumu zāļu reģistrāciju bija pieņēmušas dažādus lēmumus, Eiropas Komisija informēja EMA par oficiālu pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu, lai novērstu atšķirības starp valstīs reģistrētiem zāļu aprakstiem iepriekš minētajām zālēm un tādējādi saskaņotu zāļu aprakstu visā Eiropas Savienībā.

Lai sagatavotu saskaņotu zāļu aprakstu, reģistrācijas apliecības īpašnieks ņēma vērā pašlaik visās Eiropas Savienības dalībvalstīs reģistrētos spēkā esošos zāļu aprakstus, publikācijas literatūrā un kumulatīvo drošuma pieredzi ar *Rocephin*, kas aprakstīta uzņēmuma zāļu drošuma datu bāzē un atspoguļota atbilstošās uzņēmuma pamatdatu dokumenta (CDS) sadaļās.

Dažādu zāļu apraksta apakšpunktu saskaņošanas laikā izdarītie secinājumi ir apkopoti turpmāk.

4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas

Bakteriāls meningīts

Ņemot vērā klīnisko pētījumu datus un nozīmīgu klīnisko pieredzi par ceftriaksona lietošanu meningīta ārstēšanā pieaugušajiem un bērniem, CHMP piekrita saskaņotai indikācijai "bakteriāls meningīts".

Dziļo elpceļu infekcijas

Pašlaik spēkā esošās vadlīnijas nosaka, ka, ja iespējams, indikācijām jābūt specifiskām, jo atzīts, ka dažādiem klīniskiem traucējumiem, kas apvienoti zem nosaukuma dziļo elpceļu infekcijas, ir atšķirīga etioloģija, un tādēļ tiem var būt nepieciešama atšķirīga ārstēšana. Piemēram, fakts, vai pneimonija ir iegūta slimnīcā vai, nē, sniedz papildu informāciju par iesaistītajiem patogēniem un, pamatojoties uz to, ir izveidota hospitālas (HP) un sadzīvē iegūtas pneimonijas (SIP) definīcija.

- Sadzīvē iegūta pneimonija (SIP)

Vairākos nesen veiktos klīniskos pētījumos ar jaunākajiem antibakteriālajiem līdzekļiem, to vidū ceftarolīnu un ceftobiprolu, cetriaksons ir lietots kā salīdzinošs līdzeklis. Par veiksmīgu iznākumu, lietojot ceftriaksonu un salīdzinošās shēmas, ziņots vienlīdz bieži. Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza arī vienu bērniem veiktu pētījumu, kurā bija iekļauti 48 pacienti vecumā no diviem mēnešiem līdz pieciem gadiem.

Kopumā CHMP uzskatīja, ka ceftriaksons, kas Eiropas Savienības reģistrācijas pētījumos lietots kā salīdzinošs līdzeklis, ir piemērotas zāles sadzīvē iegūtas pneimonijas ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem.

- Hospitāla pneimonija (HP)

Kopumā, ņemot vērā, ka hospitāla pneimonija ir ietverta indikācijās “dziļo elpceļu infekcijas” vai “pneimonija”, kas pašlaik ir reģistrētas lielākajā daļā dalībvalstu. CHMP uzskatīja, ka pierādījumi par ceftriaksona lietošanu hospitālas pneimonijas gadījumā ir pietiekami, lai akceptētu saskaņoto indikāciju.

- Hroniska bronhīta akūts paasinājums (HBAP)

Ceftriaksonu var lietot hroniska bronhīta akūta paasinājuma gadījumā, lai gan atbalstošais pētījums bija neliels. Tomēr, ja nepieciešama intravenoza terapija, var lietot ceftriaksonu. CHMP uzskatīja, ka ir apstiprināma arī indikācija “hroniskas obstruktīvas plaušu slimības akūti paasinājumi”.

Intraabdominālas infekcijas (IAI)

CHMP ņēma vērā, ka lielākā daļa klīnisko datu ir iegūti no klīniskiem pētījumiem par komplikētu intraabdominālu infekciju (kIAI), lai gan šajos pētījumos bija ietverti daudz dažādi traucējumi. Tomēr intraabdominālu infekciju akceptēja par ceftriaksona indikāciju, jo aizvien pieaug komplikētas intraabdominālas infekcijas definīcijas atšķirības un šo terminu daudzi klīnikas speciālisti nepieņem. Turklāt *Piezīmes pie pamatnostādņēm par bakteriālu infekciju ārstēšanai indicētu zāļu novērtēšanu* (CPMP/EWP/558/95 rev 2) pielikuma projekts attiecas tikai uz intraabdominālām infekcijām. Tādēļ CHMP uzskatīja, ka intraabdominālas infekcijas indikācijas formulējums ir pieņemams.

Urīnceļu infekcijas (UCI), to vidū pielonefrīts

CHMP uzskatīja, ka kopumā nejaušinātos kontrolētos pētījumos ir iegūts pietiekami daudz datu, lai atbalstītu urīnceļu infekciju (to vidū pielonefrīta) indikāciju. Nav sagaidāms, ka parenterāli lietojamu antibakteriālu līdzekli parakstīs reāli nekomplikētu urīnceļu infekciju (nUCI) gadījumā, un tas šādos gadījumos arī nav piemērots. Tādēļ CHMP ierobežoja indikāciju, definējot to kā “komplikētas urīnceļu infekcijas (kUCI), to vidū pielonefrīts”.

Kaulu un locītavu infekcijas

Klīniskos pētījumos ir iegūti pierādījumi, kas apstiprina indikāciju kaulu un locītavu infekciju gadījumā. Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus un faktu, ka ceftriaksons lielākajā daļā dalībvalstu ir reģistrēts kaulu un locītavu infekciju ārstēšanai, CHMP akceptēja saskaņoto indikāciju “kaulu un locītavu infekcijas”.

Ādas un mīksto audu infekcijas (ĀMAI)

Ņemot vērā pieejamos datus, uzskata, ka ceftriaksona antibakteriālā aktivitāte nekomplikētas ādas un mīksto audu infekcijas gadījumā nav atbilstoša. Ir pietiekami dati, lai saskaņotu ceftriaksona indikāciju komplikētu ādas un mīksto audu infekcijas gadījumā, jo iesniegtie klīniskie dati iegūti galvenokārt no pētījumiem, kas veikti komplikētas ādas un mīksto audu infekcijas gadījumā. Tādēļ CHMP piekrita ierosinātajam formulējumam “komplikētas ādas un mīksto audu infekcijas”.

Bakteriāls endokardīts

Visi reģistrācijas apliecības īpašnieka klīniskie dati ir iegūti atklātos, retrospektīvos vai novērojuma rakstura nekontrolētos pētījumos, kuros iekļauts neliels skaits pacientu. Kopumā labā iekļūšana audos, antibakteriālā aktivitāte, farmakokinētiskie un farmakodinamiskie/farmakodinamiskie apsvērumi zinātniski pamato ceftriaksona lietošanu bakteriāla endokardīta ārstēšanā.

Bakterēmija

Dati, kas iesniegti dažādām indikācijām, liecina, ka klīniskos pētījumos bija iekļauts pietiekams skaits pacientu ar bakterēmiju, kas ļauj izdarīt secinājumu, ka ceftriaksonu var lietot reģistrēto indikāciju gadījumā, ja ir izveidojusies bakterēmija. Ņēma vērā, ka indikācijas ierosinājums ir saskaņots ar līdzīgām antibiotikām iepriekš apstiprināto formulējumu.

Infekcijas pavājinātas aizsargmehānismu darbības gadījumā

Uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājums "infekcijas pacientiem ar pavājinātu aizsargmehānismu darbību", nav pietiekami pamatots ar datiem. Tādēļ ierosināja pārskatītu indikāciju "Ceftriaksonu var lietot, lai ārstētu neitropēniskus pacientus, kuriem ir, iespējams, bakteriālas infekcijas izraisīts drudzis", un CHMP to uzskatīja par pieņemamu.

Akūts vidusauss iekaisums (AVI)

Kopumā ir pieejami kontrolētos klīniskos pētījumos iegūti pierādījumi, ka ceftriaksons ir efektīvs akūta vidusauss iekaisuma ārstēšanas līdzeklis.

Perioperatīvu infekciju profilakse

Pieejami pierādījumi par ceftriaksona iedarbīgumu, veicot perioperatīvu infekciju profilaksi vairāku operāciju veidu, piemēram, sirds, ortopēdiskas, uroģenitālās sistēmas operācijas un transuretrālas prostatas rezekcijas (TUPR), gadījumā.

Gonoreja, gonokoku artrīts, gonokoku acu infekcija

Pierādīts, ka ceftriaksonam piemīt labs klīniskais iedarbīgums gonorejas ārstēšanā, lietojot vienreizējas devas veidā. CHMP uzskatīja, ka nav pietiekami datu, lai pamatotu slimības variantus gonokoku artrītu un gonokoku acu infekciju kā atsevišķas indikācijas, un tādēļ tās kā specifiskas indikācijas dzēsa no zāļu apraksta.

Sifiliss, tostarp neirosifiliss

Pieejams ierobežots apjoms klīnisko datu, kas apliecina ceftriaksona iedarbīgumu sifilisa ārstēšanā. Datu par pacientiem ar neirosifilisu bija vēl mazāk. Ņemot vērā iesniegtos datus, CHMP uzskatīja, ka ceftriaksons ir noderīgs sifilisa ārstēšanā.

Laimas boreliozes

Pierādīts, ka ceftriaksonam piemīt labvēlīga ietekme gan agrīnā (2. stadija), gan vēlīnā (3. stadija) diseminētas Laimas boreliozes fāzē, un tas ir ieteikts pašlaik spēkā esošajās klīniskajās vadlīnijās. Tādēļ CHMP uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājums pievienot 2. un 3. stadijas nomenklatūru šai indikācijai ir pieņemams.

Citas indikācijas

CHMP piekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumam dzēst sinusīta, faringīta un prostatīta indikāciju, jo ir maz robustu klīnisko pētījumu šo traucējumu gadījumā. Dzēsa indikāciju "purpura fulminans", jo vienojās, ka šis traucējums ir specifiskas infekcijas izpausme. Visas šīs infekcijas jau ir ietvertas indikāciju sarakstā.

4.2. apakšpunkts – Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamās devas norādīja tabulas veidā atbilstoši dozēšanas shēmai katras indikācijas gadījumā: pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma (≥ 50 kg), jaundzimušajiem, zīdaiņiem un bērniem no 15 dienu līdz 12 gadu vecumam (< 50 kg) un 0–14 dienas veciem jaundzimušajiem.

Rocephin var ievadīt intravenozas infūzijas veidā vismaz 30 minūšu laikā (ieteicamais ievadīšanas veids) vai lēnas intravenozas injekcijas veidā piecu minūšu laikā, vai arī dziļas intramuskulāras injekcijas veidā. Vienojoties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku, CHMP uzskatīja, ka nav pietiekamu datu, kas apliecinātu ieteikumu ceftriaksonu ievadīt subkutāni.

Pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, abām populācijām (jaunākiem un vecākiem pieaugušajiem) ieteica vienādas devas, ja nieru un aknu darbība nav būtiski traucēta.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza pētījumus, kas apliecina, ka ceftriaksona farmakokinētika pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem (kas var rasties akūtu infekciju gadījumā) nav būtiski izmainīta. Taču smagu nieru un aknu darbības traucējumu gadījumā ieteikts stingri uzraudzīt klīnisko iedarbīgumu un drošumu.

4.3. apakšpunkts – Kontrindikācijas

Krusteniskas alerģijas sastopamība starp penicilīniem un 2. vai 3. paaudzes cefalosporīniem ir neliela. Taču ceftriaksonu nedrīkst lietot, ja pacientam anamnēzē ir smaga tūlītēja paaugstinātas jutības reakcija pret kādu citu beta laktāma grupas līdzekli vai kādu citu cefalosporīnu.

Šajā apakšpunktā arī norādīts, ka lidokaīnu saturošus ceftriaksona šķīdumus nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt intravenozi.

4.4. apakšpunkts – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izmainīja informācijas par *C. difficile* un ar antibiotikām saistītu kolītu formulējumu, lai tas atbilstu iepriekšējām saskaņā ar 30. pantu veiktajām beta laktāmu saskaņošanas procedūrām un lai iekļautu informāciju par paaugstinātas jutības reakcijām un mijiedarbību ar kalciju saturošiem līdzekļiem. *Rocephin* ir kontrindicēts priekšlaikus un laikā dzimušiem jaundzimušajiem, kuriem ir bilirubīna encefalopātijas risks vai kuriem intravenozu infūziju veidā ievada kalciju saturošus līdzekļus.

Ja kā šķīdinātāju izmanto lidokaīna šķīdumu, ceftriaksona šķīdumus drīkst ievadīt vienīgi intramuskulāras injekcijas veidā.

Iekļāva arī tādas nevēlamās blakusparādības kā žultsakmeņi, žults stāze un nierakmeņi ar krustenisku atsauci uz 4.8. apakšpunktu (nevēlamās blakusparādības).

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

Lai atbilstu vadlīnijai par zāļu aprakstiem, informāciju par nesaderību ar amsakrīnu, vankomicīnu, flukonazolu un aminoglikozīdiem (kas iekļauta Eiropas Savienības CSP), pārvietoja uz 6.2. apakšpunktu (nesaderība).

Informāciju par disulfirāmam līdzīgas mijiedarbības neesamību ar alkoholu dzēsa, jo nav pietiekamu pierādījumu, lai izslēgtu šādu mijiedarbību.

Pēc CHMP lūguma iekļāva informāciju par zāļu mijiedarbību ar antikoagulantiem, iesakot bieži kontrolēt INR (starptautisko standartizēto koeficientu).

4.6. apakšpunkts – Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Informācija par grūtniecību liecina, ka pieredze par cilvēkiem ir ierobežota, ka ar dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par embriotoksisku vai teratogēnu ietekmi un ka, lietojot grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Grozīja informāciju par barošanu ar krūti, minot faktu, ka nevar izslēgt caurejas un gļotādu sēnīšinfekcijas risku un ka šīs ietekmes dēļ barošana ar krūti var būt jāpārtrauc.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza datus, lai pierādītu, ka ceftriaksona devas līdz 700 mg/kg neradīja būtisku ietekmi uz fertilitāti vai embrija/augļa attīstību, un veiktos pētījumus uzskata par pietiekamiem. Balstoties uz šiem datiem, turpmāka pārskatīšana nebija nepieciešama.

CHMP grozīto formulējumu atzina par pieņemamu.

4.7. apakšpunkts – Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus

Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināto tekstu akceptēja ar nelielām formulējuma izmaiņām.

4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības

Datus *Rocephin* nevēlamo zāļu blakusparādību noteikšanai ieguva no klīniskiem pētījumiem.

Pētījumos nenovērotās nevēlamās blakusparādības reģistrācijas apliecības īpašnieks iedalīja papildu grupā "Nav zināms", pievienojot skaidrojošu piezīmi.

Rocephin Periodiski atjaunināmā ziņojuma par zāļu drošuma darba dalīšanas procedūrā veicot kumulatīvu ar krampjiem saistīto traucējumu pārskatīšanu, terminu "krampji" pievienoja ierosinātā zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā nevēlamo blakusparādību kopsavilkuma tabulā.

Biežāk novērotās *Rocephin* nevēlamās blakusparādības ir eozinofīlija, leikopēnija, trombocitopēnija, caureja, izsitumi un paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

4.9. apakšpunkts – Pārdozēšana

Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināto tekstu, ka pārdozēšanas simptomus (sliktu dūšu, vemšanu un caureju) nevar mazināt, veicot hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi un, ka nav specifiska antidota, *CHMP* uzskatīja par pieņemamu. Norādīts, ka pārdozēšanas ārstēšanai jābūt simptomātiskai.

5.2. apakšpunkts – Farmakokinētiskās īpašības

Sniedza informāciju par uzsūkšanos, izkliedi, metabolismu un elimināciju. Ceftriaksons izkļiedžas galvenokārt ekstracelulārajā telpā. Ceftriaksona sistēmiskais metabolisms nenotiek, bet tas pārveidojas par neaktīviem metabolītiem zarnu floras ietekmē. Ceftriaksons izdalās nemainītā veidā caur nierēm (glomerulārās filtrācijas ceļā) un ar žulti. Kopējā ceftriaksona eliminācijas pusperiods ir aptuveni 8 stundas. Ceftriaksona (kopējā, t. i., brīvā un ar olbaltumvielām saistītā ceftrikasona) kopējais un renālais plazmas klīrenss ir atkarīgs no devas, bet brīvā ceftriaksona renālais klīrenss nav atkarīgs no devas.

Iekļāva arī informāciju par īpašām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem, kā arī bērniem. Gados vecākiem cilvēkiem pusperiods palielinās, un par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem vidējais eliminācijas pusperiods parasti ir divas līdz trīs reizes lielāks nekā jaunākiem pieaugušajiem. Taču izmaiņas parasti ir nelielas un, ja nieru un aknu darbība ir apmierinoša, deva nav jāsamazina.

5.3. apakšpunkts – Preklīniskie dati par drošumu

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja zāļu apraksta 5.3. apakšpunkta formulējumu, kas atspoguļo atbilstošus neklīniskus ar *Rocephin* iegūtus datus, kas var būt informatīvi nekaitīgai klīniskai lietošanai. Ņemot vērā papildu grozījumus, kas nepieciešami, lai formulējums atbilstu vadlīnijās par zāļu aprakstiem (2009. gadā) sniegtajiem ieteikumiem, *CHMP* šo apakšpunktu uzskatīja par pieņemamu.

Lietošanas instrukcija (LI)

Lietotājam nozīmīgās zāļu aprakstā veiktās izmaiņas atspoguļoja arī lietošanas instrukcijā, un *CHMP* tās apstiprināja. Valstu līmenī veikts salasāmības tests.

Pamatojums reģistrācijas apliecības(-u) nosacījumu izmaiņām

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

Tā kā:

- Komiteja ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu veikto pārskatīšanas procedūru;
- Komiteja ņēma vērā konstatētās *Rocephin* un sinonīmisko nosaukumu zāļu atšķirības apakšpunktos "Terapeitiskās indikācijas", "Devas un lietošanas veids", kā arī pārējos zāļu apraksta apakšpunktos;
- Komiteja pārskatīja datus, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedzis no veiktajiem klīniskajiem pētījumiem, literatūras publikācijām un kopējās ar *Rocephin* iegūtās drošuma pieredzes, par ko ziņots uzņēmuma zāļu drošuma datu bāzē un kas pamato ierosināto zāļu informācijas saskaņošanu;
- Komiteja apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieku ierosināto zāļu aprakstu, marķējuma teksta un lietošanas instrukciju saskaņošanu;

CHMP ieteica mainīt reģistrācijas apliecību nosacījumus, un šim nolūkam *Rocephin* un sinonīmisko nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) apraksts, marķējuma un lietošanas instrukciju teksti ir iekļauti III pielikumā.