

Приложение II

Научни заключения и основания за промени в условията на разрешението за употреба

Научни заключения

Общо резюме на научната оценка за Roserphin и свързани с него имена (вж. приложение I)

Roserphin съдържа цефтриаксон (*ceftriaxone*) – цефалоспориново противобактериално средство с *in vitro* активност срещу редица грам-положителни и грам-отрицателни бактерии. Roserphin инхибира бактериални ензими, необходими за синтеза на клетъчна стена (синтеза на пептидогликан), което причинява клетъчна смърт.

Roserphin е разрешен за употреба по национална процедура в 19 държави членки на ЕС с различни кратки характеристики на продукта (КХП). Roserphin се прилага парентерално чрез интрамускулна инжекция или интравенозна инжекция или инфузия. Лекарственият продукт се предлага във флакони под формата на прах за инжекционен или инфузионен разтвор. Предлагат се няколко различни количества на активното вещество в дозова единица – 250 mg, 500 mg, 1 g и 2 g. Не всички различни количества на активното вещество в дозова единица се предлагат във всички държави членки на ЕС. Флаконите с разтворител съдържат стерилна вода за инжекции или 1% разтвор на лидокаин хидрохлорид.

Поради разликите в решенията по национална процедура, взети от държавите членки относно разрешаването за употреба на Roserphin и свързани с него имена, Европейската комисия уведоми ЕМА относно официално сезиране по член 30 от Директива 2001/83/ЕО с цел да бъдат отстранени разминаванията и по този начин да се хармонизират в Европейския съюз одобрените по национална процедура информации за горепосочените продукти.

За изготвянето на хармонизирана информация за продукта ПРУ разглежда регистрираните понастоящем и активни КХП на всички държави членки на ЕС, публикуваната литература и кумулативния опит относно безопасността на Roserphin, както се съобщава в базата данни на фирмата относно безопасността на лекарствата и е отразено в съответните точки на листовката с указанията за употреба (CDS).

Заключенията от хармонизацията на различните точки от КХП са обобщени по-долу.

Точка 4.1 – Терапевтични показания

Бактериален менингит

Като има предвид данните от клиничните проучвания и значителния клиничен опит с цефтриаксон при лечението на менингит при деца и възрастни, CHMP се съгласява с хармонизираното показание „Бактериален менингит“.

Инфекции на долните дихателни пътища (LRTI)

Настоящите ръководства изискват показанията да бъдат конкретни, доколкото е възможно, тъй като е признато, че различните клинични състояния, обобщени като LRTI (инфекции на долните дихателни пътища), имат различна етиология и съответно може да изискват различно лечение. Например това дали пневмонията е придобита в болнични условия, дава допълнителни насоки относно участващите патогени и това води до определения за вътреболнична пневмония (HAP) и пневмония, придобита в обществото (CAP).

- Пневмония, придобита в обществото (CAP)

Цетриаксон е използван като сравнителен лекарствен продукт при няколко наскоро проведени клинични изпитвания на по-нови противобактериални лекарствени продукти, включително цефтаролин и цефтобипрол. В проучванията се съобщава за сходни нива на успех както на цефтриаксон, така и на сравнителния лекарствен продукт. Също така ПРУ предоставя едно педиатрично проучване, в което участват 48 пациенти на възраст от 2 месеца до 5 години.

Като цяло СНМР счита, че цефтриаксон, използван като сравнителен лекарствен продукт при проучвания за разрешаване за употреба в ЕС, е подходящ за лечение на САР при възрастни и деца.

- Вътреболнична пневмония (НАР)

Като цяло СНМР счита, че доказателствата за употребата на цефтриаксон при НАР са достатъчни за приемането на хармонизираното показание, като се има предвид, че НАР е включена в показанията за LRTI и пневмония, които понастоящем са одобрени в повечето държави членки.

- Остри пристъпи на хроничен бронхит (АЕСВ)

Цетриаксон може да използва при АЕСВ, въпреки че подкрепящото проучване е било малко. Въпреки това цефтриаксон има място там, където се налага интравенозно лечение. Като се има предвид всичко това, СНМР счита, че показанието „Остри пристъпи на хронична обструктивна белодробна болест“ може да бъде одобрено.

Интраабдоминални инфекции (IAI)

СНМР отбелязва, че повечето клинични данни са от проучвания, отнасящи се до усложнени IAI (сIAI), макар да включват голямо разнообразие от заболявания. Въпреки това IAI е прието като показание на цефтриаксон, тъй като има все повече несъответствия в определението за сIAI и много клинични специалисти не приемат термина. Също така проектоприложението към *Ръководство за оценка на лекарствени продукти, показани за лечение на бактериални инфекции (CPMP/EWP/558/95 rev 2)*, се отнася само за IAI. Затова СНМР счита за приемлива формулировката на показанието IAI.

Инфекции на пикочните пътища (UTI), включително пиелонефрит

СНМР счита, че като цяло има достатъчно данни от рандомизирани контролирани изпитвания в подкрепа на показанието UTI (включително пиелонефрит). Не се очаква парентерално противобактериално средство да бъде предписано или подходящо при действително неусложнени UTI (uUTI). Затова СНМР ограничава показанието до усложнени UTI (сUTI), включително пиелонефрит.

Инфекции на костите и ставите

Съществуват някои доказателства от клинични проучвания, подкрепящи показанието „Инфекции на костите и ставите“. Следователно, с оглед на наличните данни и факта, че цефтриаксон е разрешен за употреба в повечето държави членки при инфекции на костите и ставите, СНМР се съгласява с хармонизираното показание „Инфекции на костите и ставите“.

Инфекции на кожата и меките тъкани (SSTI)

С оглед на наличните данни антимикробната активност на цефтриаксон при показанието неусложнени SSTI (uSSTI) не се счита за подходяща за това средство. Съществуват достатъчно данни за хармонизиране на показанието на цефтриаксон при усложнени SSTI (сSSTI), тъй като представените клинични данни са предимно от случаи, определени като такива. Затова СНМР съгласува предложената формулировка „усложнени инфекции на кожата и меките тъкани“.

Бактериален ендокардит

Всички данни от клинични изпитвания, предоставени от ПРУ, произхождат от открити, ретроспективни или обсервационни неконтролирани проучвания, включващи малък брой пациенти. Доброто общо проникване в тъканите, антибактериалната активност, ФК и ФК/ФД съображения предоставят научна обосновка за употребата на цефтриаксон при лечение на бактериален ендокардит.

Бактериемия

От данните, представени за различните показания, става ясно, че в клиничните проучвания са включени достатъчен брой пациенти с бактериемия, което позволява да се заключи, че цефтриаксон може да се използва при разрешените показания в случай на бактериемия. Отбелязва се, че предложеното показание е съгласувано с вече одобрената формулировка за сходни антибиотици.

Инфекции при нарушен защитен механизъм

Не се счита, че предложението на ПРУ „Инфекции при пациенти с нарушен защитен механизъм“ е подкрепено от достатъчно данни. Затова е предложено преработеното показание „Цефтриаксон може да се използва при лечението на неутропенични пациенти с треска, за която има съмнение, че е причинена от бактериална инфекция“ и СНМР го счита за приемливо.

Остър среден отит (АОМ)

Като цяло има доказателства от контролирани клинични изпитвания, че цефтриаксон е ефективен при лечението на АОМ.

Профилактика на периперативни инфекции

Съществуват доказателства за ефикасността на цефтриаксон при периперативна профилактика на инфекции при няколко вида хирургична намеса, например сърдечна, ортопедична, пикочно-полова хирургия и трансуретрална резекция на простатата (TURP).

Гонорея, гонококов артрит, гонококова очна инфекция

Показано е, че цефтриаксон има добра клинична ефикасност при лечението на гонорея, когато се използва като лечение в еднократна доза. СНМР счита, че няма достатъчно данни, които да обосновават формите гонококов артрит и гонококова очна инфекция като отделни показания, и затова те са премахнати като конкретни показания от КХП.

Сифилис, включително невросифилис

Клиничните данни в подкрепа на ефикасността на цефтриаксон при лечението на сифилис са ограничени. Данните при пациенти с невросифилис са още по-ограничени. Като има предвид подадените данни, СНМР е на мнение, че цефтриаксон е полезен при лечението на сифилис.

Лаймска борелиоза

Показано е, че има полза от цефтриаксон при ранна (стадий II) и напреднала (стадий III) дисеминирана лаймска борелиоза и се препоръчва в настоящите клинични указания. Затова СНМР счита предложението на ПРУ за включване на стадий II и III в това показание за приемливо.

Други показания

СНМР съгласува предложението на ПРУ за премахване на показанието синусит, фарингит и простатит поради оскъдното количество надеждни клинични изпитвания при тези заболявания. Пурпура фулминанс е премахнато като показание, тъй като има съгласие, че заболяването е проява на конкретни инфекции, които вече са обхванати от списъка с показания.

Точка 4.2 – Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръките за дозиране са представени в табличен вид според дозовата схема за всяко показание за: Възрастни и деца на възраст над 12 години (≥ 50 kg), новородени, бебета и деца на възраст между 15 дни и 12 години (< 50 kg) и новородени от 0 до 14 дни.

Roserhin може да се прилага чрез интравенозна инфузия с продължителност най-малко 30 минути (предпочитан път на въвеждане) чрез бавно интравенозно инжектиране в продължение на 5 минути или чрез дълбоко интрамускулно инжектиране. Както е съгласувано с ПРУ, СМРР счита, че няма достатъчно данни в подкрепа на препоръката за подкожно приложение на цефтриаксон.

Въз основа на предоставените данни едни и същи дози са препоръчани и за двете популации – младежи и възрастни, при условие че бъбречната и чернодробната функция не са сериозно засегнати.

ПРУ предоставя проучвания, които показват, че фармакокинетиката на цефтриаксон не е значимо изменена при пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане, като и двете може да усложнят остри инфекции. В случай на тежко бъбречно и чернодробно увреждане обаче се препоръчва стриктно клинично наблюдение за ефикасност и безопасност.

Точка 4.3 – Противопоказания

Честотата на кръстосана алергия между пеницилини и цефалоспорини от 2-о или 3-о поколение е ниска. Употребата на цефтриаксон обаче е изключена, ако пациентът е с анамнеза за тежка реакция на свръхчувствителност от бърз тип към друго беталактамно средство или друг цефалоспорин.

В тази точка се казва също, че разтворите на цефтриаксон, съдържащи лидокаин, не трябва да се прилагат интравенозно.

Точка 4.4 – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Информацията относно *C. difficile* и свързан с антибиотици колит е така преформулирана съгласно предходни процедури за хармонизиране по чл. 30 за беталактами, че да включва реакции на свръхчувствителност и взаимодействия с продукти, съдържащи калций. Roserhin е противопоказан при недоносени и износени новородени, изложени на риск от развитие на билирубинова енцефалопатия или приемащи интравенозни инфузии, съдържащи калций.

В случай че като разтворител се използва лидокаинов разтвор, разтворите на цефтриаксон трябва да се използват само за интрамускулно инжектиране.

С препратка към точка 4.8 (Нежелани лекарствени реакции) са включени и нежелани събития като билиарна литиаза, билиарна стаза и бъбречна литиаза.

Точка 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

За да отговаря на указанията относно кратката характеристика на продукта, формулировката относно несъвместимостите с амсакрин, ванкомицин, флуконазол и аминогликозиди (включена в основния профил на безопасността на ЕС) е преместена в точка 6.2 (Несъвместимости).

Формулировката относно липсата на взаимодействие с алкохол, подобно на дисфулфирам, е заличена, тъй като няма достатъчно доказателства, за да бъде изключена.

По искане на СНМР е включена информация относно лекарствени взаимодействия (DDI) с антикоагуланти с препоръка международното нормализирано съотношение (INR) да бъде редовно проследявано.

Точка 4.6 – Фертилитет, бременност и кърмене

По отношение на бременността се посочва, че опитът при хора е ограничен, че проучванията при животни не указват ембриотоксичен или тератогенен ефект и че трябва да се подхожда с повишено внимание при употреба по време на бременност.

Извършени са изменения и допълнения на формулировката относно периода на кърмене, като се посочва фактът, че не може да се изключи рискът от диария и гъбична инфекция на лигавиците и че може да се наложи кърменето да бъде прекратено поради тези ефекти.

ПРУ е предоставил данни, показващи, че дози цефтриаксон до 700 mg/kg нямат значим ефект върху фертилитета или ембриофеталното развитие и проведените проучвания се считат за задоволителни. Поради това не се налагат допълнителни редакции.

СНМР счита изменената и допълнена формулировка за приемлива.

Точка 4.7 – Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Предложеният от ПРУ текст е приет с малки промени.

Точка 4.8 – Нежелани лекарствени реакции

От клиничните изпитвания са получени данни за определяне на честотата на нежелани лекарствени реакции при Rocerphin.

ПРУ преразпределя нежеланите събития, които не са наблюдавани в проучвания, в допълнителната категория „С неизвестна честота“ с добавена обяснителна бележка под линия.

Терминът „гърчове“ е добавен към обобщената таблица на нежеланите събития в точка 4.8 от предложената КХП след кумулативен преглед на събитията, свързани с гърчове, по време на работната процедура по периодичния актуализиран доклад за безопасността (ПАДБ) на Rocerphin.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при Rocerphin са еозинофилия, левкопения, тромбоцитопения, диария, обрив и повишение на чернодробните ензими.

Точка 4.9 – Предозиране

СНМР счита за приемлив предложения от ПРУ текст, че симптомите на предозиране – гадене, повръщане и диария, не могат да бъдат намалени чрез хемодиализа или перитонеална диализа и че не съществува специфичен антидот. Посочено е, че лечението при предозиране трябва да бъде симптоматично.

Точка 5.1 – Фармакокинетични свойства

Предоставена е информация относно абсорбцията, разпределението, метаболизма и елиминирането. Цефтриаксон се разпределя главно в междуклетъчното пространство. Не се метаболизира системно, но се трансформира в неактивни метаболити от чревната флора. Цефтриаксон се елиминира в непроменен вид през бъбреците (чрез гломерулна филтрация) и чрез билиарна секреция. Елиминационният полуживот на общия цефтриаксон при възрастни е около 8 часа. Общият и бъбречният плазмен клирънс на общия (т.е. свободния плюс свързания с протеини) цефтриаксон зависи от дозата, а бъбречният клирънс на свободния цефтриаксон – не.

Включени са също специални популации като пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане и педиатричната популация. Полуживотът нараства при хората в напреднала възраст, като

при по-възрастните от 75 години средният елиминационен полуживот обикновено е два до три пъти по-дълъг от този при млади хора. Промените като цяло обаче са малки и не е необходимо понижение на дозата, ако бъбречната и чернодробната функция са задоволителни.

Точка 5.3 – Предклинични данни за безопасност

ПРУ предлага формулировка за точка 5.3 от КХП, отразяваща съответните неклинични данни при Rocerphin, които могат да дадат информация за безопасната клинична употреба. Като има предвид измененията и допълненията за привеждане на формулировката в съответствие с препоръките, отправени в указанията относно кратката характеристика на продукта (2009), CHMP счита тази точка за приемлива.

Листовка

Промените в КХП, които имат отношение към потребителите, са отразени и в листовката и са съгласувани от CHMP. На национално ниво е извършено тестване на четливостта.

Основания за промени в условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на гореизложеното CHMP счита, че съотношението полза/риск на Rocerphin и свързани с него имена е благоприятно, а хармонизираните документи с информация за продукта могат да бъдат одобрени.

Като се има предвид, че:

- Комитетът взема под внимание процедурата по сезиране по член 30 от Директива 2001/83/ЕО;
- Комитетът взема под внимание установените разминавания при Rocerphin и свързани с него имена в точките относно терапевтичните показания, дозировката и начина на приложение, както и останалите точки от КХП;
- Комитетът прегледа предоставените от ПРУ данни от наличните клинични проучвания, публикуваната литература и кумулативния опит относно безопасността на Rocerphin, съобщен в базата данни относно безопасността на лекарствата на фирмата, които обосновават предложената хармонизация на информацията за продукта;
- Комитетът одобри хармонизацията на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешения за употреба.

Комитетът препоръчва промени в условията на разрешенията за употреба на Rocerphin и свързани с него имена (вж. приложение I), за които кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са изложени в приложение III.