

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Rocephin a souvisejících názvů (viz příloha I)

Přípravek Rocephin obsahuje ceftriaxon, cefalosporinovou antibakteriální látku působící in vitro proti řadě gram pozitivních a gram negativních bakterií. Přípravek Rocephin inhibuje bakteriální enzymy nutné pro syntézu buněčné stěny bakterií (syntézu peptidoglykanů), což vede k buněčné smrti.

Přípravek Rocephin je schválen v 19 členských státech EU s různými, na vnitrostátní úrovni schválenými souhrny údajů o přípravku. Přípravek Rocephin se podává parenterálně buď v intramuskulární injekci, v intravenózní injekci nebo infuzí. Léčivý přípravek je k dispozici v injekčních lahvičkách jako prášek pro injekční nebo infuzní roztok. Dostupné síly jsou 250 mg, 500 mg, 1 g a 2 g. Ne všechny síly jsou na trhu ve všech členských státech EU. Injekční lahvičky s rozpouštědlem obsahují buď sterilní vodu pro injekce, nebo 1% roztok hydrochloridu lidokainu.

Vzhledem k odlišným vnitrostátním rozhodnutím přijatým v členských státech ohledně registrace přípravku Rocephin a souvisejících názvů informovala Evropská komise Evropskou agenturu pro léčivé přípravky o oficiálním přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES, aby se vyřešily rozdíly ve vnitrostátně schválených informacích o přípravku vystavených k výše uvedeným přípravkům, což by vedlo k jejich sjednocení v celé EU.

Při přípravě harmonizovaných informací o přípravku zvažil držitel rozhodnutí o registraci stávající schválené souhrny údajů o přípravku ve všech členských státech EU, kde je registrace aktivní, dále zveřejněnou odbornou literaturu a souhrnné zkušenosti s bezpečností přípravku Rocephin, které jsou uvedeny v databázi bezpečnosti léčivých přípravků společnosti a zapracovány do příslušných bodů základních technických informací společnosti.

Závěry harmonizace odlišných bodů souhrnu údajů o přípravku jsou shrnuty níže.

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Bakteriální meningitida

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) zvažil údaje z klinických studií a značné klinické zkušenosti s ceftriaxonem v léčbě meningitidy u dospělých i dětí a souhlasil se sjednocenou indikací přípravku proti „bakteriální meningitidě“.

Infekce dolních dýchacích cest (LRTI)

Současné pokyny vyžadují, aby byly indikace pokud možno konkrétní, protože je známo, že různé klinické stavy zahrnuté pod označením LRTI mají různou etiologii a mohou tudíž vyžadovat různou léčbu. Například skutečnost, zda byla pneumonie získána v nemocničním prostředí či nikoliv, se stala doplňujícím vodítkem pro určení patogenů podílejících se na této nemoci a vedla k definici pneumonie získané v nemocnici (nozokomiální pneumonie, HAP) a komunitní pneumonie (CAP).

- Komunitní pneumonie (CAP)

Ceftriaxon byl použit jako komparátor v několika nedávno provedených klinických studiích s novějšími antibakteriálními léčivými přípravky včetně ceftarolinu a ceftobiprolu. Studie uvádějí podobně vysokou úspěšnost režimů s ceftriaxonem i s komparátorem. Držitel rozhodnutí o registraci předložil také jednu pediatrickou studii, která zahrnovala 48 pacientů ve věku 2 měsíce až 5 let.

Celkově se výbor CHMP domnívá, že ceftriaxon, používaný jako komparátor v klinických studiích pro udělení registrace v EU, je vhodná látka k léčbě CAP u dospělých a dětí.

- Pneumonie získaná v nemocnici (HAP)

Celkově výbor CHMP usoudil, že důkazy pro podávání ceftriaxonu při léčbě HAP jsou dostatečné pro přijetí harmonizované indikace při zohlednění skutečnosti, že HAP je zahrnuta v indikacích LRTI nebo „pneumonie“, které jsou v současné době schváleny ve většině členských států.

- Akutní exacerpace chronické bronchitidy (AECB)

Ceftriaxon je využitelný u případů AECB, přestože na podporu této indikace byla provedena pouze malá studie. Ceftriaxon má však své místo v situacích, kdy je nutná intravenózní léčba. Pro vyváženost výbor CHMP usoudil, že lze schválit indikaci „akutní exacerpace chronické obstrukční plicní nemoci“.

Nitrobřišní infekce (IAI)

Výbor CHMP uvedl, že většina klinických údajů čerpá ze studií označených jako komplikovaná IAI, ačkoli tyto studie zahrnovaly řadu nejrůznějších stavů. IAI byla nicméně přijata jako indikace ceftriaxonu, protože v definici komplikované IAI přibývají nesrovnalosti a řada lékařů tento pojem přestává uznávat. Kromě toho se v návrhu dodatku k *Pokynům pro hodnocení léčivých přípravků indikovaných k léčbě bakteriálních infekcí (CPMP/EWP/558/95 rev 2)* uvádí pouze IAI. Proto výbor CHMP usoudil, že je znění indikace IAI přijatelné.

Infekce močových cest (UTI) včetně pyelonefritidy

Výbor CHMP byl názoru, že celkově existuje dostatek údajů z randomizovaných kontrolovaných studií, které podporují indikaci k léčbě UTI (včetně pyelonefritidy). Nepředpokládá se, že by byla parenterální antibakteriální látka předepisována nebo vhodná u skutečně nekomplikovaných UTI. Proto výbor CHMP omezil indikaci na komplikované UTI včetně pyelonefritidy.

Infekce kostí a kloubů

Existují určité důkazy z klinických studií, které podporují indikaci k léčbě infekcí kostí a kloubů. Proto vzhledem k dostupným údajům a skutečnosti, že byl ceftriaxon schválen ve většině členských států k léčbě infekcí kostí a kloubů, souhlasí výbor CHMP s harmonizací indikace k léčbě: infekcí kostí a kloubů.

Infekce kůže a měkkých tkání (SSTI)

Vzhledem k dostupným údajům není antimikrobiální aktivita ceftriaxonu v indikaci nekomplikované SSTI považována u této látky za odpovídající. Existuje dostatek údajů pro sjednocení indikace ceftriaxonu u komplikované SSTI, protože předložené klinické údaje vyplývají převážně ze stavů označených jako komplikované SSTI. Proto výbor CHMP souhlasil s tímto navrhovaným zněním: „komplikované infekce kůže a měkkých tkání“.

Bakteriální endokarditida

Všechny údaje z klinických studií držitele rozhodnutí o registraci vycházejí z otevřených retrospektivních nebo observačních nekontrolovaných studií zahrnujících malý počet pacientů. Obecně dobrá penetrace do tkání, antibakteriální aktivita, farmakokinetická a farmakokinetická/farmakodynamická posouzení poskytují vědecké zdůvodnění pro podávání ceftriaxonu v léčbě bakteriální endokarditidy.

Bakteriémie

Z údajů předložených u různých indikací vyplývá, že do klinických studií byl zařazen dostatek pacientů s bakteriemií, což umožňuje dojít k závěru, že lze ceftriaxon podávat ve schválené indikaci, když je přítomna bakteriémie. Bylo uvedeno, že návrh indikace odpovídá znění, které již bylo dříve schváleno u podobných antibiotik.

Infekce s porušením obranných mechanismů

Návrh držitele rozhodnutí o registraci v tomto znění: „Infekce u pacientů s porušením obranných mechanismů“ byl považován za nedostatečně podložený údaji. Proto byla navržena revidovaná indikace, kterou výbor CHMP považuje za přijatelnou, v tomto znění: „Ceftriaxon lze použít při léčbě pacientů s neutropenií s horečkou, která byla zřejmě vyvolaná bakteriální infekcí“.

Akutní otitis media (AOM)

Kontrolované klinické studie přinášejí obecně důkazy, že je ceftriaxon účinný v léčbě AOM.

Profylaxe perioperačních infekcí

Důkazy o účinnosti ceftriaxonu v profylaxi perioperačních infekcí existují u několika typů operací, jako je například operace srdce, ortopedické operace, operace genitourinárního traktu a transuretrální resekce prostaty (TURP).

Gonorea, gonokoková artritida, gonokoková oční infekce

Bylo prokázáno, že ceftriaxon má dobrou klinickou účinnost v léčbě kapavky při podání léčby v jednorázové dávce. Výbor CHMP usoudil, že údaje nejsou dostatečné, aby opravňovaly k označení gonokokové artritidy a gonokokové oční infekce jako samostatných indikací, a proto byly tyto konkrétní indikace ze souhrnu údajů o přípravku vymazány.

Syfilis včetně neurosyfilis

Údaje, které dokládají účinnost ceftriaxonu při léčbě syfilidy, jsou pouze omezené. Údaje u pacientů s neurosyfilis jsou ještě omezenější. Po zvážení předložených údajů dospěl výbor CHMP k názoru, že ceftriaxon je v léčbě syfilis užitečný.

Lymeská borelióza

Ceftriaxon prokázal přínos u časně (2. stadium) i pozdní (3. stadium) diseminované lymeské boreliózy a je doporučen v současných klinických pokynech. Proto návrh držitele rozhodnutí o registraci přidat do znění této indikace 2. a 3. stadium nemoci považuje výbor CHMP za přijatelný.

Další indikace

Výbor CHMP souhlasil s návrhem držitele rozhodnutí o registraci vymazat indikaci k léčbě sinusitidy, faryngitidy a prostatitidy z důvodu nedostatku průkazných klinických studií zkoumajících tyto nemoci. Byla vymazána indikace „purpura fulminans“, protože bylo dosaženo shody, že tento stav je projevem konkrétních infekcí, které jsou všechny již uvedeny na seznamu indikací.

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučení ohledně dávkování bylo shrnuto do tabulky podle časování dávek pro každou indikaci v tomto rozdělení: dospělí a děti od 12 let (≥ 50 kg), novorozenci a děti ve věku od 15 dnů do 12 let (< 50 kg) a novorozenci ve věku do 14 dnů.

Přípravek Rocephin lze podávat v intravenózní infuzi po dobu nejméně 30 minut (upřednostňovaný způsob) nebo v pomalé intravenózní injekci trvající 5 minut nebo v hluboké intramuskulární injekci. Výbor CHMP zastával po dohodě s držitelem rozhodnutí o registraci názor, že údaje na podporu doporučení k subkutánnímu podání ceftriaxonu nejsou dostatečné.

Na základě předložených údajů byly u obou populací – mladších i starších dospělých – doporučeny stejné dávky za předpokladu, že nejsou podstatněji narušeny jaterní a renální funkce.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil studie, z nichž vyplývá, že farmakokinetika ceftriaxonu není významně narušena u pacientů s renální a jaterní poruchou, což jsou stavy, které mohou

komplikovat akutní infekce. Nicméně v případech závažné renální a jaterní poruchy bylo doporučeno soustavné klinické sledování účinnosti a bezpečnosti.

Bod 4.3 – Kontraindikace

Je zjištěna nízká incidence zkřížené alergie mezi peniciliny a cefalosporiny 2. nebo 3. generace. Podávání ceftriaxonu však bylo vyloučeno, pokud je v anamnéze pacienta závažná bezprostřední reakce z přecitlivělosti na jakýkoli jinou beta-laktamovou látku nebo jakýkoli jiný cefalosporin.

Tento bod rovněž uvádí, že roztoky ceftriaxonu obsahující lidokain by se nikdy neměly podávat intravenózně.

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V informaci o bakterii *C. difficile* a kolitidě spojené s podáváním antibiotik bylo změněno znění podle předchozí harmonizace postupů u beta-laktamáz v článku 30 tak, aby zahrnovaly reakce z přecitlivělosti a interakce s přípravky obsahujícími vápník. Přípravek Rocephin je kontraindikován u předčasně i v termínu narozených novorozenců, kterým hrozí vznik bilirubinové encefalopatie nebo jimž se podává intravenózní infuze s vápníkem.

V případě, že se jako rozpouštědlo používá roztok lidokainu, musí být roztok ceftriaxonu podán pouze v intramuskulární injekci.

Nežádoucí příhody jako cholelitiáza, cholestáza a nefrolitiáza, byly zařazeny se zkříženým odkazem na bod 4.8 (nežádoucí účinky).

Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k dosažení souladu se směrnicí pro souhrn údajů o přípravku bylo tvrzení o inkompatibilitě s amsakrinem, vankomycinem, flukonazolem a aminoglykosidy (které je zahrnuto v CSP EU) přesunuto do bodu 6.2 (Inkompatibility).

Bylo odstraněno tvrzení o absenci interakce s alkoholem podobné disulfiramu, protože není dostatek důkazů, které by je vyloučily.

Na žádost CHMP byla přidána informace o interakcích léčivo-léčivo s antikoagulačními přípravky s doporučením, aby byl často sledován mezinárodní normalizovaný poměr (INR).

Bod 4.6 – Fertilita, těhotenství a kojení

Tvrzení ohledně těhotenství naznačuje, že u lidí jsou pouze omezené zkušenosti, že studie se zvířaty nevykazují embryotoxický ani teratogenní účinek a že při podávání v těhotenství je nutná zvýšená opatrnost.

Bylo pozměněno znění týkající se kojení, které uvádějí skutečnost, že nelze vyloučit riziko průjmu a plísňových infekcí sliznic, a že z důvodu těchto účinků může být nutné přerušit kojení.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil údaje, které prokazují, že dávky až 700 mg/kg ceftriaxonu neměly žádný významný vliv na fertilitu ani embryofetální vývoj, a provedené studie jsou považovány za odpovídající. Na základě těchto poznatků nebyly nařízeny žádné další revize.

Výbor CHMP považuje upravené znění za přijatelné.

Bod 4.7 – Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Text navržený držitelem rozhodnutí o registraci byl přijat po drobné úpravě znění.

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

Údaje pro stanovení četnosti nežádoucích účinků na přípravek Rocephin byly zjištěny na základě klinických studií.

Držitel rozhodnutí o registraci přeřadil nežádoucí příhody, které nebyly ve studiích zjištěny, do dodatečné kategorie „Není známo“ a připojil vysvětlující poznámku pod čarou.

Do tabulkového souhrnu nežádoucích účinků v bodě 4.8 navrhovaného souhrnu údajů o přípravku byl přidán termín záchvatu v návaznosti na souhrnné přezkoumání příhod souvisejících se záchvaty během postupu spolupráce na pravidelně aktualizované zprávě o bezpečnosti (PSUR) přípravku Rocephin.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky na přípravek Rocephin jsou eosinofilie, leukopenie, trombocytopenie, průjem, vyrážka a zvýšení jaterních enzymů.

Bod 4.9 – Předávkování

Výbor CHMP považoval za přijatelný text navržený držitelem rozhodnutí o registraci ohledně příznaků předávkování, kde se uvádí, že nevolnost, zvracení a průjem nelze zmírnit hemodialýzou ani peritoneální dialýzou a že neexistuje konkrétní protilátka. Je uvedeno, že v případě předávkování je nutné zahájit symptomatickou léčbu.

Bod 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Byly předloženy informace o absorpci, distribuci, metabolismu a vylučování. Ceftriaxon je distribuován převážně do extracelulárního prostoru. Ceftriaxon nepodstupuje systémovou metabolizaci, ale je přeměňován střevní flórou na neaktivní metabolity. Ceftriaxon se vylučuje v nezměněné formě ledvinami (glomerulární filtrací) a žlučí. Poločas eliminace celkového ceftriazonu činí u dospělých asi 8 hodin. Celková a renální plazmatická clearance (celkového, tj. volného plus vázaného na proteiny) ceftriaxonu je závislá na dávce, kdežto renální clearance volného ceftriaxonu nikoli.

Zahrnuty byly také zvláštní populace, konkrétně pacienti s renální a jaterní poruchou a pediatrická populace. Poločas se u starších osob prodlužuje a ve věku nad 75 let je průměrný poločas eliminace obvykle dvakrát až třikrát delší než u mladých dospělých osob. Jedná se však obecně o menší změny a snížení dávky se při uspokojivé funkci ledvin a jater nevyžaduje.

Bod 5.3 – Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl znění pro bod 5.3 souhrnu údajů o přípravku týkající se relevantních neklinických údajů o přípravku Rocephin, které mohou být přínosné pro bezpečné klinické použití. Při zvážení dodatečných úprav, po nichž bude znění v souladu s doporučeními uvedenými v pokynu pro souhrn údajů o přípravku (2009), považuje výbor CHMP tento bod za přijatelný.

Příbalová informace

Pokud se změny v souhrnu údajů o přípravku týkají také uživatele, jsou zpracovány také do příbalové informace a schváleny výborem CHMP. Testování čitelnosti bylo provedeno na národní úrovni.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě výše uvedených skutečností považuje výbor CHMP poměr přínosů a rizik přípravku Rocephin a souvisejících názvů za příznivý a vyjádřil názor, že sjednocené dokumenty informací o přípravku mohou být schváleny.

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,

- výbor vzal v úvahu zjištěné rozdíly u přípravku Rocephin a souvisejících názvů týkající se bodů upravujících terapeutické indikace, dávkování a způsob podání a rovněž zbývajících bodů souhrnu údajů o přípravku,
- výbor přezkoumal údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci z dosavadních klinických studií, publikované odborné literatury a souhrnných zkušeností s bezpečností přípravku Rocephin podle uvedení v databázi bezpečnosti léků společnosti, odůvodňující navrhované sjednocení informací o přípravku,
- výbor schválil sjednocení souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navržené držiteli rozhodnutí o registraci.

výbor CHMP doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravku Rocephin a souvisejících názvů (viz příloha I), jehož souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace jsou součástí přílohy III.