

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Rocephin y denominaciones asociadas (ver anexo I)

Rocephin contiene ceftriaxona, un antibiótico cefalosporínico con actividad in vitro contra diversas bacterias grampositivas y gramnegativas. Rocephin inhibe las enzimas bacterianas necesarias para la síntesis de las paredes celulares (síntesis de peptidoglicanos), lo que provoca la muerte de la célula.

Rocephin está autorizado en 19 Estados miembros de la UE con distintos Resúmenes de las Características del Producto (RCP) aprobados a escala nacional. Rocephin se administra por vía parenteral mediante inyección intramuscular o intravenosa o por perfusión. El medicamento se presenta en viales en forma de polvo para solución inyectable o perfusión. Se presenta en concentraciones de 250 mg, 500 mg, 1 g y 2 g. No todas las concentraciones se comercializan en todos los Estados miembros de la UE. Los viales de disolvente contienen o agua estéril para preparaciones inyectables o solución de clorhidrato de lidocaína al 1 %.

A causa de las divergencias en las decisiones nacionales que tomaron los Estados miembros sobre la autorización de Rocephin y denominaciones asociadas, la Comisión Europea solicitó a la EMA un procedimiento de arbitraje oficial de conformidad con el artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE para resolver las divergencias entre las informaciones sobre el producto autorizadas a escala nacional para los productos anteriores y así armonizarlos en toda la UE.

Para preparar la información sobre el producto armonizada, el TAC tuvo en cuenta los RCP aprobados actualmente en todos los Estados miembros de la UE con registro activo, la literatura científica publicada y la experiencia sobre seguridad acumulada con Rocephin recogida en la base de datos de farmacovigilancia de la empresa y reflejada en las secciones correspondientes de la ficha técnica de la empresa.

Las conclusiones de la armonización de las distintas secciones del RCP se resumen a continuación.

Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas

Meningitis bacteriana

Teniendo en cuenta los datos de los estudios clínicos y la considerable experiencia clínica con la ceftriaxona en el tratamiento de la meningitis en adultos y niños, el CHMP aceptó la indicación armonizada de «meningitis bacteriana».

Infecciones del tracto respiratorio inferior

Las directrices actuales requieren que las indicaciones sean específicas siempre que sea posible, ya que se ha reconocido que las distintas patologías clínicas resumidas como infecciones del tracto respiratorio inferior son de etiología distinta y, por tanto, pueden requerir tratamientos diferentes. Por ejemplo, si la neumonía se contrajo en un hospital o no aporta pistas sobre los patógenos causantes y determina la definición de la neumonía como intrahospitalaria o extrahospitalaria.

- Neumonía extrahospitalaria

La ceftriaxona se ha empleado como fármaco de comparación en varios ensayos clínicos realizados recientemente con fármacos antibacterianos como la ceftarolina y el ceftobiprol. En los estudios se han obtenido tasas de éxito elevadas similares tanto para la ceftriaxona como para las pautas de comparación. El TAC también presentó un estudio pediátrico en el que participaron 48 pacientes con edades comprendidas entre los dos meses y los cinco años.

Globalmente, el CHMP consideró que la ceftriaxona, que se emplea como agente comparador en los ensayos para autorizaciones en la UE, es un agente adecuado para el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria en adultos y niños.

- Neumonía intrahospitalaria

Globalmente, el CHMP estimó que los datos para el uso de la ceftriaxona en la neumonía intrahospitalaria eran suficientes para aceptar la indicación armonizada, teniendo en cuenta que la neumonía intrahospitalaria está incluida en las indicaciones de infecciones del tracto respiratorio inferior o «neumonía», que actualmente están autorizadas en la mayoría de los Estados miembros.

- Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica

La ceftriaxona es útil en los casos de exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, aunque el estudio que apoya la indicación es de tamaño pequeño. No obstante, la ceftriaxona es útil cuando es necesario administrar un tratamiento intravenoso. En conjunto, el CHMP consideró que se podía aprobar la indicación «Exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica».

Infecciones intraabdominales (IIA)

El CHMP observó que la mayoría de los datos clínicos provenían de estudios en los que la clasificación era de IIA complicadas (IIAc), aunque estos estudios incluían una amplia variedad de patologías. Sin embargo, se aceptaron las IIA como indicación para la ceftriaxona, ya que cada vez hay más discrepancias sobre la definición de IIAc y menor aceptación del término entre muchos médicos. Además, en el borrador del anexo de la *Nota explicativa sobre la evaluación de los medicamentos indicados para el tratamiento de las infecciones bacterianas (CPMP/EWP/558/95 rev 2)* se contemplan únicamente las IIA. Por tanto, el CHMP consideró que la redacción de la indicación IIA es aceptable.

Infecciones urinarias (IU), como la pielonefritis

El CHMP estimó que, globalmente, se dispone de datos suficientes obtenidos en ensayos controlados y aleatorizados para apoyar la indicación en las IU (incluida la pielonefritis). No es de esperar que un agente antibacteriano parenteral sea recetado ni conveniente en las IU no complicadas (IUnc). Por tanto, el CHMP limitó la indicación a las IU complicadas (IUC), incluida la pielonefritis.

Infecciones óseas y articulares

Existen algunos datos procedentes de estudios clínicos que apoyan la indicación de infecciones óseas y articulares. Por tanto, considerando los datos disponibles y el hecho de que la ceftriaxona está aprobada en la mayoría de los Estados miembros para infecciones óseas y articulares, el CHMP reconoció la indicación armonizada para infecciones óseas y articulares.

Infecciones de la piel y los tejidos blandos (IPTB)

Teniendo en cuenta los datos disponibles, la actividad antimicrobiana de la ceftriaxona en la indicación de las IPTB no complicadas (IPTBnc) no se consideró adecuada para este agente. Los datos son insuficientes para armonizar la indicación de la ceftriaxona para las IPTB complicadas (IPTBc), ya que los datos clínicos presentados se obtuvieron en su mayoría de infecciones clasificadas como IPTBc. Por tanto, el CHMP aceptó la redacción propuesta de «infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas».

Endocarditis bacteriana

Los datos de los ensayos clínicos del TAC provienen todos de estudios abiertos, retrospectivos u observacionales no controlados realizados con un número reducido de pacientes. La penetración tisular, que generalmente es buena, la actividad antibacteriana, las consideraciones FC y FC/FD justifican el uso de la ceftriaxona en el tratamiento de la endocarditis bacteriana.

Bacteriemia

A partir de los datos presentados para las distintas indicaciones, se observa que el número de pacientes con bacteriemia incluidos en los estudios clínicos fue suficiente, lo que permite llegar a la conclusión de que la ceftriaxona se puede usar en las indicaciones autorizadas cuando exista bacteriemia. Se observó que la indicación propuesta es acorde a la redacción acordada anteriormente para antibióticos similares.

Infecciones con inmunodeficiencias

No se consideró que la propuesta del TAC «Infecciones en pacientes con inmunodeficiencias» contara con datos de apoyo suficientes. Por tanto, se propuso la indicación revisada «La ceftriaxona se puede utilizar en el tratamiento de los pacientes con neutropenia febril cuya causa se sospeche que es una infección bacteriana» y el CHMP la consideró aceptable.

Otitis media aguda (OMA)

Globalmente, existen datos de ensayos clínicos controlados de que la ceftriaxona es eficaz en el tratamiento de la OMA.

Profilaxis de las infecciones perioperatorias

Existen datos de la eficacia de la ceftriaxona en la profilaxis de las infecciones perioperatorias en distintos tipos de intervenciones como la cirugía cardíaca, la ortopédica, la genitourinaria y la resección transuretral de la próstata (RTUP).

Gonorrea, artritis gonocócica, infección ocular gonocócica

Se ha demostrado que la ceftriaxona presenta una buena eficacia clínica en el tratamiento de la gonorrea cuando se usa como tratamiento con una sola dosis. El CHMP consideró que los datos eran insuficientes para justificar los subtipos de las enfermedades de artritis gonocócica y de infección ocular gonocócica como indicaciones independientes y, por tanto, estas indicaciones específicas se eliminaron del RCP.

Sífilis, incluida la neurosífilis

Existen pocos datos clínicos para apoyar la eficacia de la ceftriaxona en el tratamiento de la sífilis y los datos de pacientes con neurosífilis son incluso más escasos. Habida cuenta de la información presentada, el CHMP consideró que la ceftriaxona es útil en el tratamiento de la sífilis.

Borreliosis de Lyme

Se ha demostrado que la ceftriaxona es beneficiosa en la Borreliosis de Lyme diseminada tanto temprana (estadio II) como tardía (estadio III) y está recomendada en las actuales directrices clínicas. Por tanto, el CHMP consideró aceptable la propuesta del TAC de añadir la nomenclatura «estadio II» y «estadio III» a esta indicación.

Otras indicaciones

El CHMP también aceptó la propuesta del TAC de eliminar la indicación para la sinusitis, la faringitis y la prostatitis por la escasez de ensayos clínicos sólidos en estas patologías. Se eliminó «púrpura fulminante» como indicación ya que se acordó que la patología es una manifestación de infecciones específicas, que ya están cubiertas en su totalidad por la lista de indicaciones.

Sección 4.2 - Posología y forma de administración

Posología

Las recomendaciones posológicas se han incluido en forma de tabla según las pautas de administración de cada indicación para adultos y niños a partir de los 12 años (≥ 50 kg); neonatos, bebés y niños desde los 15 días a los 12 años (< 50 kg); y neonatos de 0 a 14 días.

Rocephin se puede administrar mediante perfusión intravenosa durante al menos 30 minutos (vía preferida) o mediante inyección intravenosa lenta durante 5 minutos o mediante inyección intramuscular profunda. El CHMP, de acuerdo con el TAC, consideró que los datos no son suficientes para apoyar la recomendación para la administración subcutánea de ceftriaxona.

Basándose en los datos presentados, se han recomendado las mismas dosis para ambas poblaciones, adultos jóvenes y mayores, siempre que la función renal y hepática no esté muy deteriorada.

El TAC ha presentado estudios que indican que la farmacocinética de la ceftriaxona no presenta alteraciones importantes en los pacientes con insuficiencia renal o hepática, la cual puede complicar las infecciones agudas. No obstante, en los casos de insuficiencia renal o hepática graves, se ha recomendado una observación clínica estrecha de la eficacia y la seguridad.

Sección 4.3 – Contraindicaciones

La incidencia de alergia cruzada entre las penicilinas y las cefalosporinas de 2ª o 3ª generación es baja. No obstante, se ha excluido el uso de la ceftriaxona si el paciente tiene antecedentes de reacción de hipersensibilidad inmediata grave a cualquier otro agente betalactámico o a cualquier otra cefalosporina.

En esta sección también se indica que las soluciones de ceftriaxona que contienen lidocaína nunca se deben administrar por vía intravenosa.

Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo

La información sobre *C. difficile* y la colitis asociada a los antibióticos se ha reformulado de acuerdo con los anteriores procedimientos de armonización del artículo 30 para los betalactámicos y para que incluya las reacciones de hipersensibilidad y las interacciones con los productos que contienen calcio. Rocephin está contraindicado en los neonatos prematuros y en los nacidos a término con riesgo de encefalopatía bilirrubínica o tratados con perfusiones intravenosas que contienen calcio.

En caso de que se use una solución de lidocaína como disolvente, las soluciones de ceftriaxona solo se deben usar para la inyección intramuscular.

También se han incluido los acontecimientos adversos como litiasis biliar, estasis biliar y litiasis renal con una referencia cruzada a la sección 4.8 (reacciones adversas).

Sección 4.5- Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En cumplimiento de la Directriz sobre el Resumen de las Características del Producto, la frase que menciona las incompatibilidades con amsacrina, vancomicina, fluconazol y los aminoglicósidos (que se incluye en el RCP de la UE) se ha pasado a la Sección 6.2 (Incompatibilidades).

Se ha eliminado la frase sobre que no presenta interacciones con el alcohol como el disulfiram ya que no existen datos suficientes para descartarlas.

A petición del CHMP, se incluyó información sobre las interacciones con los anticoagulantes, con la recomendación de que se controle con frecuencia el INR (índice internacional normalizado).

Sección 4.6 – Fertilidad, embarazo y lactancia

Las frases sobre el embarazo indican que la experiencia en seres humanos es limitada, que los estudios en animales no demuestran efectos embriotóxicos ni teratógenos y que se debe actuar con precaución si se usa durante el embarazo.

Se modificó la información sobre el periodo de lactancia, mencionando el hecho de que no se puede excluir el riesgo de diarrea o infección fúngica de las membranas mucosas y de que esto podría provocar la interrupción de la lactancia.

El TAC ha presentado datos que demuestran que las dosis de hasta 700 mg/kg de ceftriaxona no afectaron significativamente a la fertilidad ni al desarrollo embrionario y los estudios realizados se consideraron adecuados. Basándose en esto, no será necesario realizar más revisiones.

El CHMP consideró aceptable la formulación modificada.

Sección 4.7 - Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El texto propuesto por el TAC se aceptó con unas modificaciones menores.

Sección 4.8 - Reacciones adversas

Los datos para determinar la frecuencia de las reacciones adversas de Rocephin procedían de ensayos clínicos.

El TAC ha reubicado los acontecimientos adversos que no se han observado en los estudios a la categoría adicional «No conocido», con una nota al pie explicativa.

Se ha añadido el término «convulsiones» al resumen tabulado de acontecimientos adversos de la sección 4.8 del RCP propuesto tras una revisión acumulada de los acontecimientos relacionados con las convulsiones durante un procedimiento de división del trabajo de un informe periódico de seguridad actualizado (PSUR) para Rocephin.

Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia para Rocephin son eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, sarpullido y aumento de los niveles de enzimas hepáticas.

Sección 4.9 – Sobredosis

El CHMP consideró aceptable el texto propuesto por el TAC de que los síntomas de la sobredosis (náuseas, vómitos y diarrea) no se reducen con hemodiálisis ni con diálisis peritoneal y de que no hay antídotos específicos. Se indica que el tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático.

Sección 5.2 - Propiedades farmacodinámicas

Se ha presentado información sobre la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación. La ceftriaxona se distribuye principalmente en el espacio extracelular. No se metaboliza por vía sistémica, sino que la flora intestinal la convierte en metabolitos inactivos y se elimina sin modificar por vía renal (por filtración glomerular) y secreción biliar. La semivida de eliminación de la ceftriaxona total en los adultos es de aproximadamente ocho horas. El aclaramiento plasmático total y renal de la ceftriaxona (total, es decir, del compuesto libre más el unido a proteínas) depende de la dosis, pero el aclaramiento renal de la ceftriaxona libre no.

También se han incluido las poblaciones especiales como los pacientes con insuficiencia renal y hepática y la población pediátrica. La semivida es mayor en los ancianos y, en los de más de 75 años, la semivida de eliminación media es habitualmente de dos a tres veces la de los adultos jóvenes. Sin embargo, los cambios generalmente son pequeños y no es necesario reducir la dosis si las funciones renal y hepática son satisfactorias.

Sección 5.3 - Datos preclínicos sobre seguridad

El TAC ha propuesto la redacción de la sección 5.3 del RCP, que refleja los datos no clínicos pertinentes de Rocephin que pueden ser informativos para el uso clínico seguro. Teniendo en cuenta las modificaciones adicionales para adaptar el texto a las recomendaciones recogidas en la Directriz sobre el Resumen de las Características del Producto (2009), el CHMP consideró esta sección aceptable.

Prospecto

Cuando los cambios en el RCP eran además pertinentes para el usuario, el CHMP los aceptó y se incluyeron también en el prospecto. Se han realizado ensayos de legibilidad a nivel nacional.

Motivos para la modificación de las condiciones las autorizaciones de comercialización

Basándose en lo anterior, el CHMP considera que la relación riesgo/beneficio de Rocephin y denominaciones asociadas es positiva y que los documentos de la información sobre el producto armonizada son admisibles.

Considerando que

- El Comité consideró el procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE
- El Comité analizó las divergencias identificadas para Rocephin y denominaciones asociadas relativas a las secciones sobre las indicaciones terapéuticas, la posología y el método de administración, además de las otras secciones del RCP.
- El Comité revisó los datos presentados por el TAC procedentes de estudios clínicos, la literatura científica publicada y la experiencia sobre seguridad acumulada con Rocephin recogida en la base de datos de farmacovigilancia de la empresa que justifican la armonización propuesta para la información sobre el producto.
- El Comité aprobó la armonización del Resumen de las Características del Producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de las autorizaciones de comercialización.

El CHMP ha recomendado modificar las condiciones de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el anexo III para Rocephin y denominaciones asociadas (ver anexo I).