

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Rocephin et noms associés (voir annexe I)

Rocephin contient de la ceftriaxone, un agent antibactérien de la famille des céphalosporines ayant une activité bactéricide contre une large gamme de bactéries Gram-négatives et Gram-positives. Rocephin inhibe des enzymes bactériennes nécessaires à la synthèse de la paroi cellulaire (synthèse de peptidoglycanes), provoquant ainsi la mort des cellules.

Rocephin est approuvé dans 19 États membres de l'UE et présente différents résumés des caractéristiques du produit (RCP) autorisés au niveau national. Rocephin est administré par voie parentérale par injection intramusculaire, par injection intraveineuse ou par perfusion. Le médicament est disponible sous forme de flacon de poudre pour solution injectable ou pour perfusion. Les dosages disponibles sont 250 mg, 500 mg, 1 g et 2 g. Les dosages ne sont pas tous commercialisés dans tous les États membres de l'UE. Les flacons de solvant contiennent soit de l'eau stérile pour préparations injectables soit une solution de chlorhydrate de lidocaïne à 1 %.

En raison des décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation de Rocephin et noms associés, la Commission européenne a notifié à l'EMA une saisine officielle formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE, afin de résoudre les divergences entre les informations sur le produit autorisées au niveau national pour les produits susmentionnés et ainsi de les harmoniser dans l'ensemble de l'UE.

Pour la préparation des informations harmonisées sur le produit, le titulaire de l'AMM a pris en compte les actuels RCP enregistrés de tous les États membres de l'UE ayant un enregistrement actif, les publications de la littérature et l'expérience accumulée en matière de sécurité sur Rocephin, contenus dans la base de données sur la sécurité des médicaments de la société et figurant dans les rubriques de la fiche technique CDS (Core Data Sheet) de la société.

Les conclusions de l'harmonisation des différentes rubriques du RCP sont résumées ci-dessous.

Rubrique 4.1 - Indications thérapeutiques

Méningite bactérienne

En prenant en compte les données provenant d'études cliniques et l'expérience clinique considérable sur la ceftriaxone dans le traitement de la méningite chez les adultes et les enfants, le CHMP a accepté l'indication harmonisée «méningite bactérienne».

Infections respiratoires basses (IRB)

Les lignes directrices actuelles requièrent des indications précises dans la mesure du possible, car il a été admis que les diverses manifestations cliniques résumées sous le terme d'IRB ont une étiologie différente et peuvent de ce fait nécessiter un traitement distinct. Par exemple, le fait qu'une pneumonie ait été contractée dans un service hospitalier ou non, fournit des preuves supplémentaires sur les pathogènes impliqués et a conduit aux définitions de pneumonie nosocomiale (PN) et de pneumonie communautaire (PC).

- Pneumonie communautaire (PC)

La ceftriaxone a été utilisée comme agent de comparaison dans plusieurs essais cliniques récemment réalisés pour étudier des médicaments antibactériens plus récents, notamment la ceftaroline et le ceftobiprole. Les études montrent des taux de réussite élevés similaires pour la ceftriaxone et les régimes de comparaison. Une étude pédiatrique a également été soumise par le titulaire de l'AMM, qui incluait 48 patients âgés de 2 mois à 5 ans.

Globalement, le CHMP a estimé que la ceftriaxone, utilisée comme agent de comparaison dans les essais pour l'obtention d'une autorisation dans l'UE, est un agent approprié pour le traitement de la PC chez les adultes et les enfants.

- Pneumonie nosocomiale (PN)

Globalement, le CHMP a estimé que les éléments de preuve à l'appui de l'utilisation de la ceftriaxone dans le traitement de la PN étaient suffisants pour accepter l'indication harmonisée, en considérant que la PN est comprise dans les indications IRB ou «pneumonie» qui sont actuellement autorisées dans la majorité des États membres.

- Exacerbations aiguës de la bronchite chronique (EABC)

La ceftriaxone est utile dans les cas d'EABC, bien que le nombre d'études justificatives soit faible. La ceftriaxone nécessite néanmoins un traitement par voie intraveineuse. Tout compte fait, le CHMP a jugé l'indication «exacerbations aiguës de la pneumopathie chronique obstructive» acceptable.

Infections intra-abdominales (IIA)

Le CHMP a noté que la plupart des données cliniques proviennent d'études sur des infections dites «intra-abdominales compliquées» (IIAc), bien que ces études comprenaient des affections très diverses. Cependant, l'IIA a été acceptée comme indication d'utilisation de la ceftriaxone étant donné les divergences de définition des IIAc et le manque d'acceptation du terme parmi de nombreux cliniciens. En outre, le projet d'addendum de la «*Note explicative concernant l'évaluation des médicaments indiqués pour le traitement des infections bactériennes*» (CPMP/EWP/558/95 rev 2) concerne uniquement les IIA. Par conséquent, le CHMP a jugé que le libellé de l'indication IIA est acceptable.

Infections urinaires (IU), y compris la pyélonéphrite

Le CHMP a estimé que, globalement, il y a suffisamment de données provenant d'essais randomisés contrôlés pour étayer une indication dans le traitement des IU (y compris la pyélonéphrite). Un agent antibactérien par voie parentérale ne devrait pas être prescrit ou approprié pour le traitement des IU non compliquées. Par conséquent, le CHMP a limité l'indication aux IU compliquées, y compris la pyélonéphrite.

Infections des os et des articulations

Des éléments de preuve issus d'études cliniques étayaient l'indication «infections des os et des articulations». Par conséquent, au vu des données disponibles et du fait que la ceftriaxone a été approuvée par la majorité des États membres pour le traitement des infections des os et des articulations, le CHMP a accepté l'indication harmonisée «infections des os et des articulations».

Infections de la peau et des tissus mous (IPTM)

Au vu des données disponibles, l'activité antimicrobienne de la ceftriaxone n'est pas considérée comme étant appropriée pour le traitement des infections de la peau et des tissus mous non compliquées. Il existe suffisamment de données pour harmoniser l'indication de la ceftriaxone dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous compliquées car les données cliniques présentées proviennent pour la plupart d'infections dites «de la peau et des tissus mous compliquées». Par conséquent, le CHMP a accepté le libellé proposé d'«infections de la peau et des tissus mous compliquées».

Endocardite bactérienne

Les données d'essais cliniques du titulaire de l'AMM proviennent toutes d'études ouvertes, rétrospectives ou observationnelles, non contrôlées portant sur un petit nombre de patients. La

pénétration dans les tissus généralement bonne, l'activité antibactérienne, les considérations des paramètres PK et PK/PD fournissent une justification scientifique de l'utilisation de la ceftriaxone dans le traitement de l'endocardite bactérienne.

Bactériémie

D'après les données présentées pour les diverses indications, il apparaît qu'un nombre suffisant de patients atteints de bactériémie a été inclus dans les études cliniques, ce qui permet de conclure que la ceftriaxone peut être utilisée pour les indications autorisées en présence de bactériémie. Il a été noté que la proposition d'indication est alignée sur le libellé précédemment approuvé pour des antibiotiques similaires.

Infections associées à un système immunitaire déficient

La proposition du titulaire de l'AMM «infections chez les patients présentant un système immunitaire déficient» a été considérée comme n'étant pas suffisamment étayée par des données. Par conséquent, l'indication révisée «ceftriaxone peut être utilisée dans la gestion des patients neutropéniques présentant une fièvre soupçonnée d'être due à une infection bactérienne» a été proposée et jugée acceptable par le CHMP.

Otite moyenne aiguë (OMA)

Globalement, les essais cliniques contrôlés démontrent que la ceftriaxone est efficace dans le traitement de l'OMA.

Prophylaxie des infections peropératoires

L'efficacité de la ceftriaxone a été prouvée dans la prophylaxie peropératoire des infections contractées lors de plusieurs types d'intervention chirurgicale telles que la chirurgie cardiaque, la chirurgie orthopédique, la chirurgie génito-urinaire et la résection transurétrale de la prostate (RTUP).

Blennorragie, arthrite gonococcique, infection oculaire gonococcique

Il a été démontré que la ceftriaxone a une bonne efficacité clinique dans le traitement de la blennorragie lorsqu'elle est utilisée comme traitement à dose unique. Le CHMP a estimé qu'il n'y avait pas suffisamment de données pour justifier que les sous-ensembles des maladies arthrite gonococcique et infection oculaire gonococcique soient des indications distinctes. Ces indications ne figurent donc plus comme indications spécifiques dans le RCP.

Syphilis, y compris la neurosyphilis

Il existe peu de données cliniques disponibles étayant l'efficacité de la ceftriaxone dans le traitement de la syphilis. Les données concernant des patients atteints de neurosyphilis sont encore plus limitées. Compte tenu des données soumises, le CHMP a estimé que la ceftriaxone est utile dans le traitement de la syphilis.

Borréliose de Lyme

La ceftriaxone s'est révélée bénéfiques dans le traitement des phases de dissémination précoce (stade II) et tardive (stade III) de la borréliose de Lyme et est recommandée dans les lignes directrices cliniques actuelles. Par conséquent, la proposition du titulaire de l'AMM d'ajouter la nomenclature des stades II et III à cette indication a été jugée acceptable par le CHMP.

Autres indications

La proposition du titulaire de l'AMM de supprimer l'indication pour le traitement de la sinusite, de la pharyngite et de la prostatite en raison du manque d'essais cliniques consistants dans ses affections a été acceptée par le CHMP. L'indication «Purpura fulminans» a été supprimée car il a

été reconnu que cette affection est une manifestation d'infections spécifiques, qui sont déjà couvertes dans la liste des indications.

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

Posologie

Les doses recommandées ont été répertoriées sous forme de tableau en fonction des différents dosages de chaque indication pour: les adultes et les enfants de plus de 12 ans (≥ 50 kg), les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants âgés de 2 semaines à 12 ans (< 50 kg) et les nouveau-nés âgés de 0 à 14 jours.

Rocephin peut être administré par perfusion intraveineuse sur une durée d'au moins 30 minutes (voie privilégiée) ou par perfusion intraveineuse lente en 5 minutes, ou par injection intramusculaire profonde. Comme convenu avec le titulaire de l'AMM, le CHMP a estimé qu'il n'y a pas suffisamment de données pour étayer la recommandation d'une administration sous-cutanée de la ceftriaxone.

D'après les données présentées, les mêmes doses ont été recommandées pour les populations des adultes jeunes et âgés, à condition que les fonctions rénale et hépatique ne soient pas atteintes.

Le titulaire de l'AMM a fourni des études indiquant que la pharmacocinétique de la ceftriaxone n'est pas sensiblement modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique, qui peut engendrer des complications des infections aiguës. Cependant, en cas d'insuffisance rénale et hépatique grave, une surveillance clinique étroite de l'efficacité et de la sécurité a été recommandée.

Rubrique 4.3 – Contre-indications

L'incidence d'allergies croisées entre les pénicillines et les céphalosporines de 2^{ème} ou de 3^{ème} génération est faible. Cependant, l'utilisation de la ceftriaxone a été exclue si le patient présente des antécédents de réaction d'hypersensibilité grave à toute autre bêta-lactamine ou toute autre céphalosporine.

Cette rubrique indique également que les solutions de ceftriaxone contenant de la lidocaïne ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse.

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les informations relatives aux colites due à *Clostridium difficile* et associée aux antibiotiques ont été reformulées conformément aux précédentes procédures d'harmonisation selon l'article 30 pour les bêta-lactamines. Les réactions d'hypersensibilité et les interactions avec les produits contenant du calcium y ont été intégrées. Rocephin est contre-indiqué chez les nouveau-nés prématurés et à terme présentant un risque de développer une encéphalopathie liée à l'hyperbilirubinémie ou recevant une perfusion intraveineuse contenant du calcium.

Si une solution de lidocaïne est utilisée comme solvant, les solutions de ceftriaxone ne doivent être utilisées que pour une injection intramusculaire.

Des événements indésirables tels que lithiase biliaire, stase biliaire et lithiase rénale ont également été inclus avec une référence croisée à la rubrique 4.8 (effets indésirables).

Rubrique 4.5- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Afin de se conformer à la ligne directrice sur le résumé des caractéristiques du produit, la mention d'une incompatibilité avec l'amsacrine, la vancomycine, le fluconazole et les aminosides (inclus dans le CSP de l'UE) a été déplacée dans la rubrique 6.2 (Incompatibilités).

La mention de l'absence d'interaction de type disulfirame avec les alcools a été supprimée car il n'y a pas suffisamment de preuves pour l'exclure.

À la demande du CHMP, des informations sur les interactions médicamenteuses avec les anticoagulants ont été intégrées ainsi qu'une recommandation de surveiller régulièrement le rapport normalisé international (RIN).

Rubrique 4.6 – Fertilité, grossesse et allaitement

Les mentions relatives à la grossesse suggèrent que les effets observés chez l'homme sont limités, que les études sur des animaux n'indiquent pas d'effet embryotoxique ou tératogène, et qu'il convient d'être prudent en cas d'utilisation pendant la grossesse.

Des modifications ont été apportées au libellé de la période de lactation, mentionnant le fait que le risque de diarrhée et d'infection fongique des muqueuses ne peut être exclu et qu'un arrêt de l'allaitement peut être nécessaire en raison de ces effets.

Le titulaire de l'AMM a fourni des données pour démontrer que des doses allant jusqu'à 700 mg/kg de ceftriaxone n'ont aucun effet significatif sur la fertilité ou le développement embryofœtal et les études réalisées sont considérées comme adéquates. Sur cette base, aucune autre révision n'était justifiée.

Le libellé modifié a été jugé acceptable par le CHMP.

Rubrique 4.7 - Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le texte proposé par le titulaire de l'AMM a été accepté avec une formulation légèrement différente.

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

Les données pour déterminer la fréquence des effets indésirables du médicament Rocephin ont été tirées d'essais cliniques.

Le titulaire de l'AMM a réassigné les événements indésirables qui n'ont pas été observés dans les études à la catégorie supplémentaire «fréquence indéterminée» en ajoutant une note de bas de page explicative.

Le terme «convulsions» a été ajouté au tableau récapitulatif des effets indésirables dans la rubrique 4.8 du RCP proposé à la suite d'un examen de tous les événements liés aux convulsions dans le cadre d'une procédure de partage des tâches pour le rapport périodique actualisé de sécurité de Rocephin.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous Rocephin sont les suivants : éosinophilie, leucopénie, thrombopénie, diarrhée, éruption cutanée, et augmentation des enzymes hépatiques.

Rubrique 4.9 – Surdosage

Le CHMP a jugé acceptable le texte proposé par le titulaire de l'AMM indiquant que les symptômes d'un surdosage - nausées, vomissements et diarrhée - ne peuvent être réduits par hémodialyse ou dialyse péritonéale et qu'il n'existe pas d'antidote spécifique. Il est mentionné que le traitement du surdosage doit être symptomatique.

Rubrique 5.2 - Propriétés pharmacocinétiques

Des informations sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ont été fournies. La ceftriaxone est principalement distribuée dans l'espace extracellulaire. La ceftriaxone ne subit pas de métabolisme systémique, mais elle est transformée en métabolites inactifs par la flore intestinale. La ceftriaxone est éliminée sous forme inchangée par voie rénale (par filtration

glomérulaire) et sécrétion biliaire. La demi-vie d'élimination totale de la ceftriaxone chez les adultes est d'environ 8 heures. La clairance plasmatique totale et rénale de la ceftriaxone (en totalité, c'est-à-dire la ceftriaxone libre et la ceftriaxone liée aux protéines) dépend de la dose, tandis que la clairance rénale de la ceftriaxone libre ne l'est pas.

Les populations particulières telles que les patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique, et la population pédiatrique ont également été incluses. La demi-vie augmente chez les sujets âgés. Chez les personnes âgées de plus de 75 ans, la demi-vie moyenne d'élimination est habituellement deux à trois fois plus longue que chez les jeunes adultes. Cependant, les modifications sont en général mineures et il n'est pas nécessaire de réduire la dose si les fonctions rénale et hépatique sont satisfaisantes.

Rubrique 5.3 - Données de sécurité préclinique

Le titulaire de l'AMM a proposé un texte pour la rubrique 5.3 du RCP reflétant les données pertinentes non cliniques sur Rocephin qui peuvent être informatives pour une utilisation clinique sûre. En tenant compte des modifications supplémentaires pour harmoniser le texte avec les recommandations faites dans la ligne directrice sur le résumé des caractéristiques du produit (2009), cette rubrique a été jugée acceptable par le CHMP.

Notice

Les modifications du RCP, lorsqu'elles sont pertinentes pour l'utilisateur, ont également été intégrées dans la notice et acceptées par le CHMP. Un test de lisibilité a été réalisé au niveau national.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation ou des autorisations de mise sur le marché

Sur la base des éléments qui précèdent, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque de Rocephin et noms associés est favorable et que les documents harmonisés des informations sur le produit peuvent être approuvés.

Considérant que

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE;
- le comité a analysé les divergences identifiées pour Rocephin et noms associés concernant les rubriques des indications thérapeutiques, de la posologie et du mode d'administration, ainsi que dans les autres rubriques du RCP;
- le comité a examiné les données soumises par le titulaire de l'AMM provenant des études cliniques, des publications de la littérature et de l'expérience accumulée en matière de sécurité sur Rocephin contenues dans la base de données sur la sécurité des médicaments de la société justifiant l'harmonisation proposée des informations sur le produit;
- le comité a accepté l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice proposée par les titulaires des autorisations de mise sur le marché;

le CHMP a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent à l'annexe III pour Rocephin et noms associés (voir annexe I).