

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene lijeka Rocephin i povezanih naziva (vidjeti Dodatak I)

Rocephin sadrži ceftriakson, cefalosporinsku antibakterijsku tvar s in-vitro djelovanjem protiv niza Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija. Rocephin inhibira bakterijske enzime potrebne za sintezu stijenke stanice (sinteza peptidoglikana), što uzrokuje smrt stanice.

Rocephin je odobren u 19 država članica s različitim nacionalno odobrenim Sažetcima opisa svojstava lijekova (SPC-ovima). Rocephin se primjenjuje parenteralno intramuskularnom injekcijom, intravenoznom injekcijom ili infuzijom. Lijek je dostupan u bočicama kao prašak za otopinu za injekciju ili infuziju. Dostupne su jačine lijeka od 250 mg, 500 mg, 1g i 2g. Sve jačine lijeka nisu stavljene u promet u svim državama članicama EU. Bočice otapala sadrže sterilnu vodu za injekciju ili 1% otopinu lidokain hidroklorida.

Zbog različitih nacionalnih odluka usvojenih od strane država članica u vezi s izdavanjem odobrenja za lijek Rocephin i povezane nazive, Europska Komisija je obavijestila EMA-u o službenom postupku upućivanja sukladno članku 30. Direktive 2001/83/EZ sa ciljem uklanjanja razlika između nacionalno odobrenih informacija o lijekovima za prethodno navedene lijekove, te kako bi se isti uskladili na razini EU.

Za pripremu usklađenih informacija o lijekovima, podnositelj zahtjeva za stavljanje lijeka u promet razmatra aktualne prijavljene SPC-ove svih država članica EU s aktivnom registracijom, objavljenu literaturu i kumulativno iskustvo sigurne primjene s lijekom Rocephin kako je prijavljeno u bazi podataka o sigurnoj primjeni lijeka tvrtke i prikazano u odgovarajućim dijelovima Liste ključnih podataka (CDS, engl. Core Data Sheet) tvrtke.

Niže u tekstu su sažeti zaključci o usklađivanju različitih dijelova SPC-a.

Dio 4.1 - Terapijske indikacije

Bakterijski meningitis

Uzimajući u obzir podatke iz kliničkih ispitivanja i značajno kliničko iskustvo sa ceftriaksonom u liječenju meningitisa u odraslih osoba i djece, CHMP je suglasan s usklađenom indikacijom „Bakterijski meningitis”.

Infekcije donjih dišnih putova

Aktualne smjernice zahtijevaju što je moguće specifičnije indikacije, budući da je prepoznato da različiti klinički uvjeti sažeti u sklopu infekcija donjih dišnih putova imaju različitu etiologiju, te stoga zahtijevaju i različita liječenja. Primjerice, podatak o tome je li upala pluća dobivena u bolničkom okruženju ili ne, pruža dodatne informacije u vezi s uključenim patogenima, što je rezultiralo definicijama bolnički stečene pneumonije (HAP) i izvanbolnički stečene pneumonije (CAP).

- Izvanbolnički stečena pneumonija (CAP)

Ceftriakson se koristio kao komparator u nekoliko nedavno provedenih kliničkih ispitivanja novijih antibakterijskih lijekova, uključujući ceftarolin i ceftobiprol. Ispitivanja su prijavila podjednako visoke stope uspješnosti kako za ceftriakson tako i za komparatorske režime. Podnositelj zahtjeva dostavio je jedno pedijatrijsko ispitivanje, koje je obuhvatilo 48 bolesnika u dobi od 2 mjeseca do 5 godina.

Naposljetku, CHMP je zaključio da je ceftriakson, koji se koristio kao komparator u ispitivanjima licenciranima na razini EU, primjereno sredstvo za liječenje CAP-a u odraslih osoba i djece.

- Bolnički stečena pneumonija (HAP)

Načelno, CHMP je zaključio da su dokazi za primjenu ceftriaksona u HAP-u dostatni za prihvaćanje usklađenih indikacija uzimajući u obzir da je HAP uključen u indikacije infekcije donjih dišnih putova ili „pneumonije“, koje su trenutno odobrene u većini država članica.

- Akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa (AECB)

Ceftriakson je od koristi u slučajevima AECB-a, iako su ispitivanja koja idu tome u prilog bila ograničena. Bez obzira na to, ceftriakson ima svoje mjesto u slučajevima kada je potrebno intravenozno liječenje. Naposljetku, CHMP je zaključio da se indikacija „Akutne egzacerbacije kronične opstruktivne pulmonalne bolesti“ može odobriti.

Intraabdominalne infekcije (IAI)

CHMP je zaključio da većina kliničkih podataka potječe iz ispitivanja označenih kao komplicirani IAI (cIAI), iako su ova ispitivanja uključivala široku paletu stanja. No, IAI je prihvaćen kao indikacija za ceftriakson u slučajevima kada postoje rastuće razlike u definiciji cIAI-a i manjak prihvaćanja pojma među liječnicima. Nadalje, nacrt dodatka uz *Obavijest za smjernice o ocjeni lijekova indiciranih za liječenje bakterijskih infekcija (CPMP/EWP/558/95 rev 2)* navodi samo IAI. Stoga, CHMP smatra da je formulacija indikacije za IAI prihvatljiva.

Infekcije urinarnog trakta (UTI), uključujući pijelonefritis

Mišljenje je CHMP-a da načelno postoji dovoljno podataka iz nasumičnih kontroliranih ispitivanja kako bi se potkrijepila indikacija za infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis). Ne očekuje se propisivanje ili primjerenost parenteralnog antibakterijskog lijeka za uistinu nekomplikirane infekcije urinarnog trakta (uUTI). Stoga je CHMP ograničio indikaciju na komplicirane infekcije urinarnog trakta (cUTI), uključujući i pijelonefritis.

Infekcije kosti i zglobova

Postoje određeni dokazi iz kliničkih ispitivanja koji idu u prilog indikacije za infekcije kosti i zglobova. Stoga, u svjetlu dostupnih podataka i činjenice da je ceftriakson odobren od strane većine država članica za infekcije kosti i zglobova, CHMP je suglasan s usklađenom indikacijom za: infekcije kosti i zglobova.

Infekcije kože i mekog tkiva (SSTI-ovi)

U svjetlu dostupnih podataka, antimikrobna aktivnost ceftriaksona u indikaciji nekomplikiranog SSTI (uSSTI) ne smatra se odgovarajućom za ovaj lijek. Postoji dovoljno podataka za usklađivanje indikacije za ceftriakson za komplicirane SSTI-ove (cSSTI), s obzirom da dostavljeni podaci potječu uglavnom od indikacije označene kao cSSTI. Stoga je CHMP suglasan s predloženom formulacijom „komplicirane infekcije kože i mekog tkiva“.

Bakterijski endokarditis

Svi podaci kliničkih ispitivanja nositelja odobrenja potječu iz otvorenih, retrospektivnih ili opservacijskih nekontroliranih ispitivanja koja su upisala mali broj bolesnika. Općenito dobra penetracija u tkivo, antibakterijsko djelovanje, FK i FK/FD razmatranja pružaju znanstveno opravdanje za primjenu ceftriaksona u liječenju bakterijskog endokarditisa.

Bakteremija

Na temelju podataka koji su dostavljeni za različite indikacije, čini se da je dovoljno bolesnika s bakteremijom uključeno u klinička ispitivanja, što dozvoljava donošenje zaključka da se ceftriakson može primjenjivati u odobrenim indikacijama u slučajevima kada je prisutna bakteremija. Zaključeno je da je prijedlog za indikaciju usklađen s formulacijom koja je prethodno dogovorena za slične antibiotike.

Infekcije s oštećenim mehanizmima obrane

Smatrano je da prijedlog nositelja odobrenja koji glasi „Infekcije u bolesnika s oštećenim mehanizmima obrane” nije u dostatnoj mjeri pokrijepljen podacima. Stoga je predložena revidirana indikacija „Ceftriakson se može primjenjivati za upravljanje neutrofnim bolesnicima s groznicom za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom”, koju je CHMP i prihvatio.

Akutni otitis media (AOM)

Načelno postoje dokazi iz kontroliranih kliničkih ispitivanja da je ceftriakson djelotvoran u liječenju AOM-a.

Profilaksa perioperativnih infekcija

Postoji dokaz djelotvornosti ceftriaksona u perioperativnoj profilaksi infekcija u nekoliko tipova kirurških zahvata poput kirurškog zahvata na srcu, ortopedskog kirurškog zahvata, genitourinarnog kirurškog zahvata i transuretralne resekcije prostate (TURP).

Gonoreja, gonokokalni artritis, gonokokalna infekcija oka

Ceftriakson je demonstrirao dobru kliničku djelotvornost u liječenju gonoreje kada je korišten kao terapija u jednoj dozi. CHMP je zaključio da nema dovoljno podataka za opravdanje podskupova bolesti gonokokalnog artritisa i gonokokalne infekcije oka kao zasebnih indikacija, te su stoga ove specifične indikacije obrisane iz SPC-a.

Sifilis uključujući neurosifilis

U prilog djelotvornosti ceftriaksona u liječenju sifilisa dostupni su ograničeni klinički podaci. Podaci u bolesnika oboljelih od neurosifilisa ograničeni su u još većoj mjeri. Razmatrajući dostavljene podatke, CHMP je bio mišljenja da je ceftriakson koristan u liječenju sifilisa.

Lyme borelioza

Dokazano je da je ceftriakson od koristi u slučaju rane (faza II) i kasne (faza III) diseminirane Lyme borelioze, te se preporuča u aktualnim kliničkim smjernicama. Stoga, CHMP smatra prihvatljivim prijedlog nositelja odobrenja da se doda nomenklatura Faza II i Faza III u ovu indikaciju.

Druge indikacije

CHMP je suglasan s prijedlogom nositelja odobrenja da se obriše indikacija za sinusitis, faringitis i prostatitis zbog nedostatka robusnih kliničkih ispitivanja u ovim stanjima. Indikacija „Fulminantni oblik hemoragijske purpore” obrisana je kao indikacija s obzirom da je dogovoreno da je stanje manifestacija specifičnih infekcija, od kojih su sve već navedene u popisu indikacija.

Dio 4.2 - Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporuke za doziranje navedene su u tabličnom formatu sukladno rasporedima doziranja za svaku indikaciju za: odrasle osobe i djecu stariju od 12 godina (≥ 50 kg), novorođenčad, dojenčad i djecu u dobi od 15 dana do 12 godina starosti (< 50 kg) i novorođenčad 0-14 dana.

Rocephin se može primijeniti intravenoznom infuzijom u trajanju od najmanje 30 minuta (preferiran put primjene) ili sporom intravenoznom injekcijom tijekom 5 minuta ili dubokom intramuskularnom injekcijom. Sukladno dogovoru s nositeljem odobrenja, CHMP je bio mišljenja da ne postoji dovoljno podataka u prilog preporuke za potkožnu primjenu ceftriaksona.

Na temelju dostavljenih podataka, iste su doze preporučene za obje populacije - mlađe i starije osobe, ukoliko funkcija bubrega i jetre nije značajno oštećena.

Nositelj odobrenja dostavio je ispitivanja koja signaliziraju da farmakokinetika ceftriaksonara nije značajno izmijenja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i jetre, pri čemu oba oštećenja mogu rezultirati komplikacijama akutnih infekcija. No, u slučajevima ozbiljnog oštećenja bubrega i jetre, preporuča se pažljivo kliničko praćenje kako bi se osigurali djelotvornost i sigurnost.

Dio 4.3 – Kontraindikacije

Prisutna je mala incidencija unakrsne alergije između penicilina, te cefalosporina 2. i 3. generacije. No, primjena ceftriaksona je kontraindicirana ako u bolesnika postoji anamneza ozbiljne neposredne preosjetljive reakcije na bilo koje drugo sredstvo s betalaktamskim prstenom ili na drugi cefalasporin.

U ovom se dijelu navodi da se otopine ceftriaksona koje sadrže lidokain nikada ne smiju primjenjivati intravenozno.

Dio 4.4 - Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Informacije o *C. difficile* i kolitisu povezanom s antibiotikom ponovno su formulirane u skladu s postupkom usklađivanja sukladnim članku 30. za sredstva s betalaktamskim prstenom, te kako bi se uključile preosjetljive reakcije i interakcije s proizvodima koji sadrže kalcij. Rocephin je kontraindiciran u nedonoščadi i donošene novorođenčadi koja je izložena riziku od razvijanja bilirubinske encefalopatije ili primanja intravenoznih infuzija koje sadrže kalcij.

U slučaju da se otopina lidokaina koristi kao otapalo, otopine ceftriaksona smiju se koristiti samo kao intramuskularne injekcije.

Nuspojave poput žučne litijaze, žučne staze i bubrežne litijaze uključene su u unakrsne reference u dijelu 4.8 (Nuspojave).

Dio 4.5- Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Da bi su udovoljilo Smjernicama o Sažetku opisa svojstava lijeka, izjava kojom se navode nekompatibilnosti s amsakrinom, vankomicinom, flukonazolom i aminoglikozidima (koji su uključeni u CSP na razini EU) premještena je u dio 6.2 (Inkompatibilnosti).

Izjava o nedostatku interakcije slične disulfiramu s alkoholom obrisana je s obzirom da nema dovoljno dokaza da bi se takva interakcija isključila.

Na zahtjev CHMP-a uključene su informacije o interakcijama lijekova (DDI) s antikoagulantima, uz preporuku da se INR (međunarodni normalizirani omjer) mora često pratiti.

Dio 4.6 – Plodnost, trudnoća i dojenje

Izjave o trudnoći sugeriraju da postoji skromno iskustvo u primjeni u ljudi, da ispitivanja na životinjama ne ukazuju na embriotoksično ili teratogeno djelovanje, te da se oprez treba primjenjivati ako se lijek primjenjuje tijekom trudnoće.

Dopune su izvršene u formulaciji za razdoblje dojenja, pri čemu se navodi činjenica da se ne može isključiti rizik od proljeva i infekcije gljivicama membrana sluznice te da će se dojenje možda morati prekinuti zbog ovih učinaka.

Nositelji odobrenja dostavili su podatke koji potvrđuju da doze do 700 mg/kg ceftriaksona nemaju značajno djelovanje na plodnost ili na embriofetalni razvoj, te se provedena ispitivanja smatraju primjerenima. Na temelju toga nisu zatražene daljnje revizije.

CHMP smatra dopunjenu formulaciju prihvatljivom.

Dio 4.7 - Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Tekst kojeg je predložio nositelj odobrenja prihvaćen je uz manje izmjene u formulacijama.

Dio 4.8 - Nuspojave

Podaci o utvrđivanju učestalosti nuspojava od lijeka Rocephin prikupljeni su iz kliničkih ispitivanja.

Nositelj odobrenja ponovno je dodijelio nuspojave koje nisu uočene u ispitivanjima u dodatnoj kategoriji, „Nije poznato“, s dodanim pojašnjenjem u bilješci.

Dodan je pojam konvulzije u tablični sažetak nuspojava u dijelu 4.8 predloženog SPC-a nakon kumulativnog pregleda događaja povezanih s konvulzijom tijekom zajedničkog radnog postupka Periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za lijek Rocephin.

Najčešće prijavljene nuspojave od lijeka Rocephin su eozinofilija, leukopenija, trombocitopenija, proljev, osip i povišeni enzimi jetre.

Dio 4.9 – Predoziranje

CHMP smatra prihvatljivim tekst kojeg je predložio nositelj odobrenja, a koji glasi da se simptomi predoziranja - mučnina, povraćanje i proljev ne mogu smanjiti hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom te da ne postoji poseban protuotrov. Navodi se da liječenje predoziranja mora biti simptomatsko.

Dio 5.2 - Farmakokinetička svojstva

Dostavljene su informacije o apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i eliminaciji. Ceftriakson se distribuira primarno u izvanstanični prostor. Ceftriakson se ne može metabolizirati sistemski, već ga crijevna flora konvertira u neaktivne metabolite. Ceftriakson se izlučuje nepromijenjen kroz bubrege (glomerularnom filtracijom) i sekrecijom u bubrežima. Vrijeme polueliminacije ukupne količine ceftriaksona u odraslih osoba iznosi otprilike 8 sati. Ukupan klirens i bubrežni klirens iz plazme (ukupnog, odnosno slobodnog plus vezanog na protein) ceftriaksona ovisi o dozi, dok bubrežni klirens slobodnog ceftriaksona ne ovisi o dozi.

Uključene su posebne populacije poput bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i jetre, kao i pedijatrijska populacija. Poluvijek se povećava u starijih osoba, a u osoba starijih od 75 godina prosjek polueliminacije je dva do tri puta dulji od poluvijeka u mladih odraslih osoba. No, promijene su načelno male i smanjenja doze nisu potrebna ako je funkcija bubrega i jetre zadovoljavajuća.

Dio 5.3 - Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nositelj odobrenja predložio je formulaciju za dio 5.3 SPC-a, u kojoj se navode relevantni neklinički podaci za lijek Rocephin koji mogu biti informativni za sigurnu kliničku primjenu. Uzimajući u obzir dodatne dopune potrebne kako bi se formulacija uskladila s preporukama iznijetima u Smjernicama o Sažetku opisa svojstava lijeka (2009), CHMP smatra ovaj dio prihvatljivim.

Uputa o lijeku (UL)

Izmijene SPC-a, ako su relevantne za korisnika, prenesene su i u Uputu o lijeku, te su odobrene od strane CHMP-a. Testiranje čitljivosti provedeno je na nacionalnoj razini.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju prethodno navedenog, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika za lijek Rocephin i povezane nazive povoljan, te se usklađeni dokumenti Informacija o proizvodu trebaju odobriti.

Budući da

- je Povjerenstvo razmotrilo postupak upućivanja u skladu sa člankom 30. Direktive 2001/83/EZ

- je Povjerenstvo razmotrilo identificirane divergencije za lijek Rocephin i povezane nazive u svezi s dijelovima o terapijskim indikacijama, doziranjem i metodom primjene, kao i ostalim dijelovima SPC-a.
- je Povjerenstvo pregledalo podatke koje je dostavio nositelj odobrenja iz postojećih kliničkih ispitivanja, objavljene literature i kumulativnog iskustva sigurne primjene lijeka Rocephin kako je prijavljeno u bazi podataka o sigurnoj primjeni lijeka tvrtke čime se opravdava predloženo usklađivanje informacija o proizvodu.
- je Povjerenstvo suglasno s usklađivanjem sažetka opisa svojstava lijeka, etiketom i uputi o lijeku predloženima od strane nositelja odobrenja.

CHMP je preporučio izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za koje su sažetak opisa svojstava lijeka, etiketa i uputa o lijeku navedeni u Dodatku III za lijek Rocephin i povezane nazive (vidjeti Dodatak I).