

Allegato II

**Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini
dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI ROCEPHIN E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (VEDERE ALLEGATO I)

Rocephin contiene ceftriaxone, un agente antibatterico cefalosporinico con attività *in vitro* nei confronti di un ampio spettro di batteri Gram-negativi e Gram-positivi. Rocephin inibisce gli enzimi batterici necessari per la sintesi della parete cellulare (sintesi del peptidoglicano), causando la morte della cellula.

Rocephin è approvato in 19 Stati membri dell'UE, con diversi riassunti delle caratteristiche del prodotto approvati a livello nazionale. Rocephin è somministrato per via parenterale, mediante iniezione intramuscolare, iniezione o infusione endovenosa. Il medicinale è disponibile in flaconcini come polvere per soluzione iniettabile o per infusione. I dosaggi disponibili sono 250 mg, 500 mg, 1 g e 2 g. Non tutti i dosaggi sono commercializzati in tutti gli Stati membri dell'UE. I flaconcini di solvente contengono acqua sterile per preparazioni iniettabili o una soluzione di lidocaina cloridrato all'1%.

A causa delle decisioni nazionali divergenti adottate dagli Stati membri riguardo all'autorizzazione di Rocephin e denominazioni associate, la Commissione europea ha notificato all'EMA un deferimento ufficiale ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE, al fine di risolvere le divergenze tra le informazioni sul prodotto autorizzate a livello nazionale, relativamente ai prodotti succitati, e quindi armonizzarle in tutta l'UE.

Per la preparazione delle informazioni sul prodotto armonizzate, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha preso in esame i riassunti delle caratteristiche del prodotto attualmente registrati di tutti gli Stati membri UE con registrazione attiva, la letteratura pubblicata e l'esperienza cumulativa sulla sicurezza di Rocephin, come riferita nella banca dati sulla sicurezza del farmaco della ditta e riportata nelle opportune sezioni della scheda tecnica essenziale (*Core Data Sheet*, CDS).

Le conclusioni dell'armonizzazione dei diversi paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono riassunte di seguito.

Paragrafo 4.1 - Indicazioni terapeutiche

Meningite batterica

Tenendo conto dei dati derivati dagli studi clinici e della notevole esperienza clinica con ceftriaxone nel trattamento della meningite negli adulti e nei bambini, il CHMP si è dichiarato d'accordo con l'indicazione armonizzata di "meningite batterica".

Infezioni del tratto respiratorio inferiore (Lower Respiratory Tract Infections, LRTI)

Le linee guida attuali prevedono che le indicazioni siano, ove possibile, specifiche, essendo stato riconosciuto che diverse condizioni cliniche che rientrano nelle LRTI hanno una diversa eziologia e, pertanto, potrebbero richiedere un diverso trattamento. Ad esempio, il fatto che la polmonite sia stata acquisita in un contesto ospedaliero oppure no fornisce indizi supplementari sui patogeni coinvolti e ha portato alle definizioni di polmonite acquisita in ospedale (*Hospital-Acquired Pneumonia*, HAP) e polmonite acquisita in comunità (*Community-Acquired Pneumonia*, CAP).

- Polmonite acquisita in comunità (CAP)

Il ceftriaxone è stato usato come farmaco di confronto in diversi studi clinici condotti di recente su nuovi medicinali antibatterici, tra cui ceftarolina e ceftobipolo. Gli studi riferiscono tassi di successo analogamente alti sia per ceftriaxone sia per i regimi di confronto. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato anche uno studio pediatrico, che ha arruolato 48 pazienti di età compresa tra 2 mesi e 5 anni.

Nel complesso, il CHMP ha ritenuto che il ceftriaxone, utilizzato come agente di confronto negli studi di approvazione nell'UE, fosse un agente appropriato per il trattamento della CAP in adulti e bambini.

- Polmonite acquisita in ospedale (HAP)

Nel complesso, il CHMP ha ritenuto che le evidenze a sostegno dell'impiego di ceftriaxone nell'HAP fossero sufficienti per accettare l'indicazione armonizzata, tenendo conto che l'HAP è inclusa nelle indicazioni di LRTI o "polmonite", attualmente autorizzate nella maggior parte degli Stati membri.

- Esacerbazioni acute della bronchite cronica (*Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis, AECB*)

Il ceftriaxone è di utilità in caso di AECB, sebbene lo studio di supporto fosse di piccole dimensioni. Comunque, il ceftriaxone ha un ruolo laddove sia necessario il trattamento per via endovenosa. Tutto considerato, il CHMP ha ritenuto approvabile l'indicazione "Esacerbazioni acute della broncopneumopatia cronica ostruttiva".

Infezioni intra-addominali (Intra-Abdominal Infections, IAI)

Il CHMP ha osservato che la maggior parte dei dati clinici deriva da studi definiti in riferimento a IAI complicate (cIAI), sebbene tali studi comprendessero un'ampia varietà di condizioni cliniche. IAI è stata comunque accettata come indicazione per il ceftriaxone, poiché vi sono crescenti discrepanze nella definizione di cIAI e una scarsa accettazione del termine tra molti clinici. Inoltre, la bozza di addendum alla *Note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections* [nota orientativa in merito alla valutazione dei medicinali indicati per il trattamento delle infezioni batteriche] (CPMP/EWP/558/95 rev 2) si riferisce esclusivamente alle IAI. Pertanto, il CHMP ha ritenuto accettabile la formulazione dell'indicazione IAI.

Infezioni del tratto urinario (Urinary Tract Infections, UTI), inclusa pielonefrite

Il CHMP era del parere che, complessivamente, vi fossero dati sufficienti provenienti da studi controllati randomizzati per corroborare un'indicazione nelle UTI (inclusa pielonefrite). Non si prevede che sarà prescritto o appropriato un agente antibatterico per via parenterale nelle UTI realmente non complicate (uUTI). Pertanto, il CHMP ha limitato l'indicazione alle UTI complicate (cUTI), usa pielonefrite.

Infezioni ossee e articolari

Esistono alcune evidenze provenienti da studi clinici che corroborano l'indicazione infezioni ossee e articolari. Pertanto, alla luce dei dati disponibili e del fatto che ceftriaxone è stato approvato dalla maggioranza degli Stati membri per le infezioni ossee e articolari, il CHMP ha concordato con l'indicazione armonizzata per: infezioni ossee e articolari.

Infezioni della cute e dei tessuti molli (Skin and Soft Tissue Infections, SSTI)

Alla luce dei dati disponibili, l'attività antimicrobica del ceftriaxone nell'indicazione di SSTI non complicate (uSSTI) non è ritenuta appropriata per questo agente. Esistono dati sufficienti per armonizzare l'indicazione per il ceftriaxone nelle SSTI complicate (cSSTI), poiché i dati clinici presentati derivano principalmente da ciò che è stata definita come cSSTI. Pertanto, il CHMP ha concordato con la formulazione proposta di "infezioni complicate della cute e dei tessuti molli".

Endocardite batterica

Tutti i dati delle sperimentazioni cliniche del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio derivano da studi non controllati in aperto, retrospettivi o osservazionali, che hanno arruolato un numero limitato di pazienti. La penetrazione generalmente buona nei tessuti, l'attività antibatterica, le considerazioni di farmacocinetica e farmacodinamica forniscono il razionale scientifico per l'uso di ceftriaxone nel trattamento dell'endocardite batterica.

Batteriemia

Dai dati presentati per le varie indicazioni, sembra che negli studi clinici sia stato incluso un numero sufficiente di pazienti con batteriemia, il che consente di trarre la conclusione secondo cui il ceftriaxone può essere utilizzato nelle indicazioni autorizzate quando è presente batteriemia. È stato notato che la proposta per l'indicazione è in linea con il testo precedentemente concordato per antibiotici simili.

Infezioni con alterati meccanismi di difesa

La proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio "Infezioni impazienti con alterati meccanismi di difesa" non è stata considerata sufficientemente corroborata dai dati. Pertanto, è stata proposta l'indicazione rivista "Il ceftriaxone può essere usato nella gestione dei pazienti neutropenici con febbre che si sospetta dovuta a un'infezione batterica", che il CHMP ha ritenuto accettabile.

Otite media acuta (Acute Otitis Media, AOM)

Vi sono nel complesso evidenze derivate da studi clinici controllati secondo cui il ceftriaxone è efficace nel trattamento dell'AOM.

Profilassi delle infezioni perioperatorie

Esistono prove dell'efficacia del ceftriaxone nella profilassi perioperatoria delle infezioni in diverse tipologie di intervento chirurgico, quali cardiocirurgia, chirurgia ortopedica, chirurgia genitourinaria e resezione transuretrale della prostata (*Transurethral Resection of the Prostate, TURP*).

Gonorrea, artrite gonococcica, infezione oculare gonococcica

Il ceftriaxone ha dimostrato una buona efficacia clinica nel trattamento della gonorrea, quando è stato utilizzato come trattamento in dose singola. Il CHMP ha ritenuto che vi fossero dati insufficienti per giustificare il sottoinsieme di malattie di artrite gonococcica e infezione oculare gonococcica come indicazioni separate e, pertanto, esse sono state cancellate come indicazioni specifiche nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Sifilide inclusa neurosifilide

Sono disponibili dati clinici limitati a sostegno dell'efficacia del ceftriaxone nel trattamento della sifilide. I dati nei pazienti con neurosifilide sono ancora più limitati. In considerazione dei dati presentati, il CHMP è del parere che il ceftriaxone sia utile nel trattamento della sifilide.

Borreliosi di Lyme

Il ceftriaxone ha dimostrato benefici nella borreliosi di Lyme disseminata tanto precoce (stadio II) quanto tardiva (stadio III) ed è raccomandato nelle linee guida cliniche attuali. Pertanto, la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di aggiungere la nomenclatura stadio II e stadio III a questa indicazione è stata ritenuta accettabile dal CHMP.

Altre indicazioni

La proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di cancellare l'indicazione per sinusite, faringite e prostatite, a causa della scarsità di dati clinici affidabili in queste patologie è stata accettata dal CHMP. "Porpora fulminante" è stata cancellata come indicazione, essendo stato concordato che la condizione clinica è una manifestazione di infezioni specifiche, tutte già trattate nell'elenco delle indicazioni.

Paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le dosi raccomandate sono state elencate in forma di tabella, secondo gli schemi posologici per ciascuna indicazione per: adulti e bambini oltre i 12 anni di età (≥ 50 kg), neonati, lattanti e bambini da 15 giorni a 12 anni di età (< 50 kg) e neonati di 0-14 giorni di età.

Rocephin può essere somministrato per infusione endovenosa nell'arco di almeno 30 minuti (via preferibile) o mediante iniezione endovenosa lenta nell'arco di cinque minuti, oppure mediante iniezione muscolare profonda. Come concordato con il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP era del parere che vi fossero dati insufficienti a sostenere la raccomandazione per la somministrazione sottocutanea di ceftriaxone.

Sulla base dei dati presentati, le stesse dosi sono state raccomandate per entrambe le popolazioni, adulti giovani e più anziani, a condizione che la funzione epatica e renale non sia compromessa in misura rilevante.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito studi che indicano che la farmacocinetica del ceftriaxone non è significativamente alterata nei pazienti con compromissione della funzione renale ed epatica, condizioni che possono complicare le infezioni acute. Tuttavia, in casi di grave compromissione della funzione renale ed epatica, è stato raccomandato un attento monitoraggio clinico dell'efficacia e della sicurezza.

Paragrafo 4.3 - Controindicazioni

Esiste una bassa incidenza di allergia crociata tra penicilline e cefalosporine di seconda o terza generazione. Tuttavia, l'uso di ceftriaxone è stato precluso se il paziente ha un'anamnesi positiva per reazione di ipersensibilità immediata grave a qualsiasi altro agente beta-lattamico o a qualsiasi altra cefalosporina.

Questo paragrafo indica inoltre che le soluzioni di ceftriaxone contenenti lidocaina non devono mai essere somministrate per via endovenosa.

Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le informazioni su *C. difficile* e colite associata ad antibiotici sono state riformulate in linea con le precedenti procedure di armonizzazione ai sensi dell'articolo 30 per i beta-lattamici e per includere reazioni di ipersensibilità e interazioni con prodotti contenenti calcio. Rocephin è controindicato nei neonati prematuri e nei neonati a termine a rischio di sviluppare encefalopatia da bilirubina o che ricevono infusioni endovenose contenenti calcio.

Nel caso in cui si utilizzi una soluzione di lidocaina come solvente, le soluzioni di ceftriaxone devono essere utilizzate solo per l'iniezione intramuscolare.

Sono stati inclusi anche eventi avversi quali litiasi biliare, stasi biliare e litiasi renale, con un rimando al paragrafo 4.8 (effetti indesiderati).

Paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Al fine di adempiere alla linea guida sul riassunto delle caratteristiche del prodotto, la frase che cita incompatibilità con amsacrina, vancomicina, fluconazolo e aminoglicosidi (inclusa nel CSP dell'UE) è stata spostata al paragrafo 6.2 (incompatibilità).

La dichiarazione sulla assenza di interazioni disulfiram-simili con alcol è stata cancellata poiché non vi sono prove sufficienti per escluderla.

Su richiesta del CHMP, sono state inserite informazioni sulle interazioni farmaco-farmaco con gli anticoagulanti, con la raccomandazione di monitorare frequentemente il rapporto internazionale normalizzato (INR).

Paragrafo 4.6 - Fertilità, gravidanza e allattamento

Le dichiarazioni sulla gravidanza suggeriscono che vi è una limitata esperienza nell'uomo, che gli studi sugli animali non indicano un effetto embriotossico o teratogeno e che occorre adottare cautela in caso di utilizzo durante la gravidanza.

Sono state apportate modifiche al testo relativo al periodo di allattamento, citando il fatto che il rischio di diarrea e infezione micotica delle mucose non può essere escluso e che potrebbe essere necessario interrompere l'allattamento a causa di questi effetti.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati per dimostrare che dosi fino a 700 mg/kg di ceftriaxone non hanno avuto alcun effetto significativo sulla fertilità o sullo sviluppo e embriofetale e gli studi condotti sono ritenuti adeguati. Su questa base, non erano giustificate ulteriori revisioni.

La formulazione modificata è stata ritenuta accettabile dal CHMP.

Paragrafo 4.7 - Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il testo proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato accettato con una lieve riformulazione.

Paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati

I dati per stabilire la frequenza delle reazioni avverse al farmaco per Rocephin sono stati tratti da studi clinici.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha riassegnato gli eventi avversi che non sono stati osservati negli studi alla categoria supplementare "Non nota", con l'aggiunta di una nota esplicativa.

Il termine convulsioni è stato aggiunto alla tabella riassuntiva degli eventi avversi, nel paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto, in seguito a un riesame cumulativo degli eventi correlati a convulsioni durante una procedura di condivisione del lavoro relativa a un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per Rocephin.

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza per Rocephin sono eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, rash e aumento degli enzimi epatici.

Paragrafo 4.9 - Sovradosaggio

Il testo proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, che riporta che non è possibile ridurre i sintomi di sovradosaggio, nausea, vomito e diarrea, con l'emodialisi o con la dialisi peritoneale e che non esiste alcun antidoto specifico, è stato ritenuto accettabile dal CHMP. Si afferma che il trattamento del sovradosaggio deve essere sintomatico.

Paragrafo 5.2 - Proprietà farmacocinetiche

Sono state fornite informazioni sull'assorbimento, sulla distribuzione, sul metabolismo e sull'eliminazione. Il ceftriaxone si distribuisce principalmente nello spazio extracellulare. Il ceftriaxone non è metabolizzato per via sistemica, ma viene convertito nei metaboliti inattivi dalla flora intestinale. Il ceftriaxone viene eliminato immodificato per via renale (mediante filtrazione glomerulare) e secrezione biliare. L'emivita di eliminazione del ceftriaxone totale negli adulti è di circa 8 ore. La clearance plasmatica renale e totale del ceftriaxone totale (libero più quello legato alle proteine) è dose-dipendente, al contrario della clearance renale del ceftriaxone libero.

Sono state incluse anche popolazioni speciali, come i pazienti con compromissione della funzione renale ed epatica, e la popolazione pediatrica. L'emivita aumenta negli anziani, nelle persone di età superiore a 75 anni l'emivita di eliminazione media è in genere da due a tre volte quella degli adulti

giovani. Tuttavia, le variazioni sono in genere di piccola entità e non si richiede una riduzione della dose se la funzione renale ed epatica è soddisfacente.

Paragrafo 5.3 – Dati preclinici di sicurezza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una formulazione per il paragrafo 5.3 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, che rispecchia i dati preclinici rilevanti con Rocephin che potrebbero essere utili per l'uso clinico sicuro. Tenendo conto delle modifiche supplementari per allineare il testo alle raccomandazioni espresse nella linea guida sul riassunto delle caratteristiche del prodotto (2009), questo paragrafo è stato considerato accettabile dal CHMP.

Foglio illustrativo

Le modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto, se pertinenti per l'utilizzatore, sono state riportate anche nel foglio illustrativo e concordate dal CHMP. Sono stati eseguiti i test di leggibilità a livello nazionale.

Motivi della variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio

Sulla base di quanto sopra riportato, il CHMP ritiene favorevole il rapporto rischi/benefici di Rocephin e denominazioni associate e approvabile la documentazione delle informazioni sul prodotto armonizzata.

Considerato che

- il comitato ha preso in esame il deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha preso in esame le divergenze individuate per Rocephin e denominazioni associate, con riferimento ai paragrafi indicazioni terapeutiche, posologia e modo di somministrazione, nonché ai restanti paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- il comitato ha riesaminato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio derivati dagli studi clinici esistenti, dalla letteratura pubblicata e dall'esperienza di sicurezza cumulativa con Rocephin, come riportato nella banca dati sulla sicurezza dei farmaci della ditta, giustificando l'armonizzazione delle informazioni sul prodotto proposta;
- il comitato ha concordato con l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo proposta dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

il CHMP ha raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III per Rocephin e denominazioni associate (vedere Allegato I).