

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni lit-termini tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' Rocephin u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Rocephin fih ceftriaxone, aġent antibatteriku ta' sefalosforin b'attività in-vitro kontra firxa ta' batterji Gram-pożittivi u Gram-negattivi. Rocephin jinibixxi enzimi batteriċi meħtieġa għas-sintesi tal-ħitan taċ-ċelloli (sintesi peptidoglikan) li dan jikkawża l-mewt taċ-ċelluli.

Rocephin huwa approvat fi 19-il Stat Membru tal-UE b'Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPCs) differenti approvati fuq livell nazzjonali. Rocephin jingħata b'mod parenterali jew b'injezzjoni ġol-muskoli, injezzjoni jew infużjoni ġol-vini. Il-prodott mediċinali huwa disponibbli f'kunjetti bħala trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew għall-infużjoni. Il-qawwiet disponibbli huma 250 mg, 500 mg, 1g u 2g. Mhux il-qawwiet kollha qegħdin fis-suq fl-Istati Membri kollha tal-UE. Kunjetti tas-solvent fihom jew ilma sterili għall-injezzjonijiet jew soluzzjoni ta' 1% lidocaine hydrochloride.

Minħabba d-deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti li ttieħdu minn Stati Membri dwar l-awtorizzazzjoni ta' Rocephin u ismijiet assoċjati, il-Kummissjoni Ewropea nnotifikat lill-EMA b'riferiment uffiċjali skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE sabiex jiġu riżolti d-diverġenzi fl-informazzjoni dwar il-prodott awtorizzati nazzjonalment għall-prodotti msemmija hawn fuq u biex b'hekk dawn jiġu armonizzati madwar l-UE.

Għat-thejjija tal-informazzjoni armonizzata dwar il-prodott, il-MAH ikkunsidra l-SmPCs attwalment irreġistrati tal-Istati Membri kollha tal-UE b'reġistrazzjoni attiva, il-letteratura ppubblikata u l-esperjenza kumulattiva dwar is-sigurtà b'Rocephin kif irrapportata fid-dejtabase tal-kumpanija dwar is-sigurtà tal-mediċina u riflessi fis-sezzjonijiet xierqa tal-Iskeda Ewlenija tad-Dejta (*Core Data Sheet CDS*) tal-kumpanija.

Il-konklużjonijiet tal-armonizzazzjoni tas-sezzjonijiet differenti tal-SmPC huma mqassra hawn taħt.

Sezzjoni 4.1 – Indikazzjonijiet terapewtiċi

Meningite Batterika

Wara li qies id-dejta minn studji kliniċi u esperjenza klinika konsiderevoli b'ceftriaxone fil-kura ta' meningite fl-adulti u t-tfal is-CHMP qabel mal-indikazzjoni armonizzata ta' "Meningite Batterika".

Infezzjonijiet fil-Passaġġ Respiratorju ta' Isfel (LRTI)

Linji gwida attwali jeħtieġu li fejn possibbli l-indikazzjonijiet ikunu speċifiċi, peress li kien rikonoxxut li l-kundizzjonijiet kliniċi differenti mqassra taħt LRTI għandhom etjoloġija differenti u għalhekk jistgħu jeħtieġu kura differenti. Per eżempju, jekk il-pnewmonja tkunx ittiedet fi sptar jew le, tipprovdi ħjiel addizzjonali għall-patoġeni nvoluti u dan wassal għal definizzjonijiet ta' pnewmonja li tittieħed fi sptar (HAP) u pnewmonja li tittieħed mill-komunità (CAP).

- Pnewmonja li tittieħed mill-komunità (CAP)

Ceftriaxone ġie użat bħala komparatur f'diversi provi kliniċi li saru reċentement ta' prodotti mediċinali antibatterici ġodda fosthom ceftaroline u ceftobiprole. L-istudji jirrapportaw l-istess rati għoljin ta' suċċess kemm għal ceftriaxone kif ukoll għar-reġimi komparaturi. Il-MAH ippreżenta wkoll studju pedjatriku wieħed, li fih ħadu sehem 48 pazjent bejn xahrejn u 5 snin.

B'mod ġenerali, is-CHMP ikkunsidra li ceftriaxone, li ntuża bħala aġent komparatur fi provi ta' liċenzjar tal-UE, huwa aġent xieraq għall-kura ta' CAP fl-adulti u t-tfal.

- Pnewmonja li tittieħed mill-isptar (HAP)

B'mod ġenerali, is-CHMP ikkunsidra li l-evidenza għall-użu ta' ceftriaxone f'HAP kienet biżżejjed biex tiġi aċċettata l-indikazzjoni armonizzata meta wieħed iqis li HAP hija inkluża fl-indikazzjonijiet ta' LRTI jew ta' 'pnewmonja', li attwalment huma liċenzjati fil-maġġoranza tal-istati membri.

- Taħrix akut ta' bronkite kronika (AECB)

Ceftriaxone għandu utilità f'każijiet ta' AECB, għalkemm l-istudju ta' appoġġ kien żgħir. Madankollu, ceftriaxone għandu rwol fejn ikun hemm il-ħtieġa ta' kura ġol-vini. Kollox ma' kollox, is-CHMP ikkunsidra li l-indikazzjoni 'Taħrix akut ta' mard pulmonari ostruttiv kroniku' tista' tiġi approvata.

Infezzjonijiet intra-addominali (IAI)

Is-CHMP innota li hafna mid-dejta klinika ġejja minn studji tikkettati bħala IAI ikkomplikati (cIAI), għalkemm dawn l-istudji kienu jinkludu varjetà wiesgħa ta' kundizzjonijiet. Madankollu IAI ġie aċċettat bħala l-indikazzjoni għal ceftriaxone peress li hemm diskrepanzi dejjem akbar fid-definizzjoni ta' cIAI u nuqqas ta' aċċettazzjoni tat-terminu fost hafna klinici. Barra minn hekk l-abbozz tal-addendum għan-Nota għall-gwida dwar il-valutazzjoni ta' prodotti mediċinali indikati għall-kura ta' infezzjonijiet batteriċi (CPMP/EWP/558/95 rev 2) jirreferi għal IAI biss. Għalhekk, is-CHMP iqis li l-kliem tal-indikazzjoni għal IAI huwa aċċettabbli.

Infezzjonijiet tal-apparat urinarju (UTI), inkluż pajelonefrite

Is-CHMP kien tal-opinjoni li b'mod ġenerali, hemm biżżejjed dejta minn provi kkontrollati u randomizzati biex jappoġġjaw indikazzjoni f'UTI (inkluż pajelonefrite). Mhuwiex mistenni li aġent antibatteriku parenterali se jiġi preskritt jew ikun adegwat f'UTIs verament mhux ikkomplikati (uUTI). Għalhekk is-CHMP illimita l-indikazzjoni għal UTI ikkomplikati (cUTI), inkluż pajelonefrite.

Infezzjonijiet tal-għadam u tal-ġogi

Hemm xi evidenza minn studji kliniċi li jappoġġjaw l-indikazzjoni ta' infezzjonijiet tal-għadam u tal-ġogi. Għalhekk, fid-dawl tad-dejta disponibbli u l-fatt li ceftriaxone kien approvat mill-maġġoranza tal-istati membri għal infezzjonijiet tal-għadam u l-ġogi, is-CHMP qabel mal-indikazzjoni armonizzata għal: infezzjonijiet tal-għadam u tal-ġogi.

Infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessut artab (SSTIs)

Fid-dawl tad-dejta disponibbli, l-attività antimikrobika ta' ceftriaxone fl-indikazzjoni ta' SSTI mhux ikkomplikati (uSSTI) mhijiex meqjusa xierqa għal dan l-aġent. Hemm biżżejjed dejta biex l-indikazzjoni għal ceftriaxone f'SSTI ikkomplikati (cSSTI) tiġi armonizzata, peress li d-dejta klinika pprezentata ġejja prinċipalment minn dak li kien ttikkettat bħala cSSTI. Għalhekk is-CHMP qabel mal-kliem propost ta' "infezzjonijiet ikkomplikati tal-ġilda u tat-tessut artab".

Endokardite batterika

Id-dejta mill-prova klinika tal-MAH ġejja kollha minn studji mhux ikkontrollati, miftuħa, retrospettivi jew ta' osservazzjoni li fihom ħadu sehem għadd żgħir ta' pazjenti. Il-penetrazzjoni ġeneralment tajba ġot-tessut, l-attività anti-batterika, il-konsiderazzjonijiet PK u PK/PD jipprovdu raġuni xjentifika għall-użu ta' ceftriaxone fil-kura ta' endokardite batterika.

Batterimja

Mid-dejta pprezentata għall-indikazzjonijiet varji jidher li kien hemm biżżejjed pazjenti b'batterimja inklużi fl-istudji kliniċi, li jippermetti l-konklużjoni li ceftriaxone jista' jintuża fl-indikazzjonijiet awtorizzati meta jkun hemm batterimja preżenti. Ġie nnotat li l-proposta għall-indikazzjoni hija allinjata mal-kliem preċedentment maqbul għal antibijotiċi simili.

Infezzjonijiet b'indeboliment fil-mekkaniżmi ta' difiża

Il-proposta tal-MAH 'Infezzjonijiet f'pazjenti b'indeboliment fil-mekkaniżmi ta' difiża' ma kienitx meqjusa appoġġjata biżżejjed mid-dejta. Għalhekk l-indikazzjoni riveduta 'Ceftriaxone jista' jintuża fil-ġestjoni ta' pazjenti newtropeni b'deni li huwa suspettat li huwa dovut għal infezzjoni batterika' kienet proposta u meqjusa aċċettabbli mis-CHMP.

Otite medja akuta (AOM)

B'mod ġenerali, hemm evidenza minn provi kliniċi kkontrollati li ceftriaxone huwa effettiv fil-kura ta' AOM.

Profilassi ta' infezzjonijiet perioperattivi

Hemm evidenza għall-effikaċja ta' ceftriaxone fil-profilassi perioperattiva ta' infezzjonijiet f'bosta tipi ta' kirurġija bħal kirurġija tal-qalb, kirurġija ortopedika, kirurġija ġenitourinarja u risezzjoni transuretrali tal-prostata (TURP).

Gonorrhea, artrite gonokokkali, infezzjoni gonokokkali fl-għajnejn

Ceftriaxone intwera li għandu effikaċja klinika tajba fil-kura ta' gonorrhea meta jintuża bħala kura f'doża unika. Is-CHMP qies li ma kienx hemm biżżejjed tagħrif biex is-sottogruppi tal-marda ta' artrite gonokokkali u infezzjoni gonokokkali fl-għajnejn jiġu ġustifikati bħala indikazzjonijiet separati, u għalhekk dawn tneħħew bħala indikazzjonijiet speċifiċi fl-SmPC.

Sifilide inkluż newrosifilide

Dejta klinika disponibbli b'apoġġ għall-effikaċja ta' ceftriaxone fil-kura ta' sifilide hija limitata. Dejta f'pazjenti b'newrosifilide hija saħansitra aktar limitata. Wara li qies id-dejta pprezentata, is-CHMP kien tal-fehma li ceftriaxone huwa utli fil-kura ta' sifilide.

Borreljozi ta' Lyme

Ceftriaxone intwera li kien ta' benefiċċju kemm fl-istadju bikri (Stadju II) u fl-istadju tard (Stadju III) ta' borreljozi ta' Lyme disseminat u huwa rakkomandat f'linji gwida kliniċi attwali. Għalhekk il-proposta tal-MAH biex iżid in-nomenklatura Stadju II u Stadju III ma' din l-indikazzjoni kienet meqjusa aċċettabbli mis-CHMP.

Indikazzjonijiet oħra

Is-CHMP qabel mal-proposta tal-MAH biex l-indikazzjoni għal sinusite, faringite u prostatite tithassar minhabba l-iskarsezza ta' provi kliniċi robusti f'dawn il-kondizzjonijiet. 'Purpura fulminans' tħassret bħala indikazzjoni peress li kien hemm qbil li l-kundizzjoni hija manifestazzjoni ta' infezzjonijiet speċifiċi, li kollha diġà huma koperti fil-lista ta' indikazzjonijiet.

Sezzjoni 4.2 - Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożi ġew elenkati f'format tabulari skont skedi ta' dożaġġ għal kull indikazzjoni għal: Adulti u tfal ta' aktar minn 12-il sena (≥ 50 kg), Trabi tat-twelid, trabi u tfal minn 15-il jum sa 12-il sena (< 50 kg) u Trabi tat-twelid minn 0-14-il jum.

Rocephin jista' jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vina fuq mill-inqas nofs siegħa (rotta preferuta) jew permezz ta' injezzjoni bil-mod ġo vina fuq 5 minuti, jew permezz ta' injezzjoni fil-fond ġo muskolu. Kif miftiehem mal-MAH, is-CHMP kien tal-fehma li m'hemmx biżżejjed dejta biex tappoġġa r-rakkomandazzjoni għall-ġhoti ta' ceftriaxone taħt il-ġilda.

Abbażi tad-dejta pprezentata, l-istess dożi ġew rakkomandati għaž-żewġ popolazzjonijiet - adulti iżgħar fl-età u adulti akbar fl-età, sakemm il-funzjoni renali u epatika ma jkunux indeboliti b'mod rilevanti.

Il-MAH ipprova studji li jindikaw li l-farmakokinetika ta' ceftriaxoneare ma tinbidilx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'indeboliment renali u epatiku, li tnejn jistgħu jikkumplikaw infezzjonijiet akuti. Madankollu f'każijiet ta' indeboliment renali u epatiku sever, għe rrakkomandat monitoraġġ kliniku mill-qrib għall-effikaċja u s-sigurtà.

Sezzjoni 4.3 – Kontraindikazzjonijiet

Hemm incidenza baxxa ta' allergija inkroċjata bejn penicillini u sefalosforini tat-tieni jew tat-tielet generazzjoni. Madankollu, l-użu ta' ceftriaxone għe projbit jekk il-pazjent ikollu storja ta' reazzjoni severa immedjata ta' sensitività eċċessiva għal xi aġent beta-lactam ieħor jew xi kefalosporini oħra.

Din is-sezzjoni tgħid ukoll li soluzzjonijiet ta' ceftriaxone li fihom lidocaine qatt m'għandhom jingħataw għol-vini.

Sezzjoni 4.4 - Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

L-informazzjoni dwar *C. difficile* u kolite marbuta mal-antibijotiċi għet ifformulata mill-ġdid f'konformità ma' proċeduri preċedenti ta' armonizzazzjoni skont l-Artikolu 30 għal beta-lactams u biex tinkludi reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u interazzjonijiet ma' prodotti li fihom il-kalċju. Rocephin huwa kontraindikata fi trabi prematuri u fi trabi tat-twelid li qegħdin f'riskju li jiżviluppaw enċefalopatija b'bilirubina jew li jkunu qed jirċievu infużjonijiet li fihom il-kalċju għol-vini.

Fil-każ li soluzzjoni ta' lidocaine tintuża bħala solvent, is-soluzzjonijiet ta' ceftriaxone għandhom jintużaw biss għall-injezzjoni għol-muskolu.

Avvenimenti avversi bħal lithiasis biljari, stasi biljari u lithiasis renali ġew inklużi wkoll b'referenza inkroċjata għal sezzjoni 4.8 (effetti mhux mixtieqa).

Sezzjoni 4.5- Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Sabiex tkun konformi mal-Linja Gwida dwar is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-prodott, id-dikjarazzjoni li ssemmi inkompatibiltajiet ma' amsacrine, vancomycin, fluconazole u aminoglycosides (li hija inkluża fis-CSP tal-UE) tressqet għas-Sezzjoni 6.2 (Inkompatibiltajiet).

Id-dikjarazzjoni dwar in-nuqqas ta' interazzjoni bħal ta' disulfiram mal-alkoħol tħassret peress li m'hemmx biżżejjed evidenza biex din tiġi eskluża.

Fuq talba tas-CHMP, għet inkluża informazzjoni dwar l-interazzjonijiet bejn il-mediċini (DDI) ma' antikoagulanti, b'rakkomandazzjoni li l-INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali) jiġi mmonitorjat ta' spiss.

Sezzjoni 4.6 – Fertilità, tqala u treddiġh

Id-dikjarazzjonijiet dwar it-tqala jissuġġerixxu li hemm esperjenza limitata fil-bniedem, li l-istudji fuq l-annimali ma jindikawx effett embrijotossiku jew teratoġeniku, u li għandha tiġi eżerċitata kawtela jekk jintuża waqt it-tqala.

Saru emendi lill-kliem għall-perjodu tat-treddiġh, li jsemmi l-fatt li r-riskju ta' dijarea u infezzjoni fungali tal-membrani mukusi ma jistax jiġi eskluż u li t-treddiġh jista' jkollu jitwaqqaf minhabba dawn l-effetti.

Il-MAH ipprova dejta biex juri li dozi sa 700 mg/kg ta' ceftriaxone ma kellhom l-ebda effett sinifikanti fuq il-fertilità jew fuq l-iżvilupp embrijufetali u l-istudji li saru huma meqjusa adegwati. Abbażi ta' dan, ma kienu meħtieġa l-ebda reviżjonijiet ulterjuri.

Il-kliem emendat kien meqjus aċċettabbli mis-CHMP.

Sezzjoni 4.7 - Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

It-test propost tal-MAH kienet aċċettat b'riformulazzjoni minuri.

Sezzjoni 4.8 - Effetti mhux mixtieqa

Dejta li tiddetermina l-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina Rocephin inkisbet minn provi klinici.

Il-MAH irriassenja avvenimenti avversi li ma jkunux gew osservati fl-istudji għall-kategorija addizzjonali, 'Mhux magħruf', b'nota addizzjonali ta' spjegazzjoni.

It-terminu konvulżjonijiet ġie miżjud mas-sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC propost wara reviżjoni kumulattiva tal-avvenimenti relatati ma' konvulżjonijiet matul proċedura ta' qsim tax-xogħol tar-Rapport Perjodiku għall-Aġġornament dwar is-Sigurtà (PSUR).

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti għal Rocephin huma eosinofilja, lewkopenja, tromboċitopenja, dijarea, raxx, u żieda fl-enzimi epatici.

Sezzjoni 4.9 – Doża eċċessiva

It-test propost tal-MAH li s-sintomi ta' doża eċċessiva - dardir, rimettar u dijarea ma jistgħux jitnaqqsu permezz ta' emodijalisi jew dijalisi peritoneali u li ma hemm l-ebda antidotu speċifiku kien meqjus bħala aċċettabbli mis-CHMP. Ġie ddikjarat li l-kura ta' doża eċċessiva għandha tkun sintomatika.

Sezzjoni 5.2 - Tagħrif farmakokinetiku

Informazzjoni dwar l-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-metaboliżmu u l-eliminazzjoni ġiet ipprovduta. Ceftriaxone jiddistribwixxi primarjament fl-ispazju ekstraċellulari. Ceftriaxone ma jiġix metabolizzat b'mod sistemiku; iżda jiġi konvertit f'metaboliti inattivi mill-flora tal-imsaren. Ceftriaxone jiġi eliminat mhux mibdul mill-kliwi (permezz ta' filtrazzjoni glomerulari) u sekrezzjoni biljari. Il-half-life tal-eliminazzjoni ta' ceftriaxone totali fl-adulti hija ta' madwar 8 sigħat. It-tneħħija totali u renali ta' ceftriaxone mill-plasma (mit-total, jiġifieri ħieles u marbut mal-proteini) hija dipendenti fuq id-doża, filwaqt li t-tneħħija renali ta' ceftriaxone ħieles mhijiex.

Popolazzjonijiet speċjali bħal pazienti b'indeboliment renali u epatiku u l-popolazzjoni pedjatrika ġew inkluzi wkoll. Iż-żidiet fil-half-life fl-anzjani, u f'persuni akbar fl-età ta' aktar minn 75 sena l-half-life medja tal-eliminazzjoni hija ġeneralment darbtejn sa tliet darbiet dik ta' adulti iżgħar. Madankollu, il-tibdil huwa ġeneralment żgħir u m'hemmx il-ħtieġa ta' tnaqqis fid-doża jekk il-funzjoni renali u epatika tkun sodisfaċenti.

Sezzjoni 5.3 - Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-MAH ippropona kliem għas-sezzjoni 5.3 tal-SmPC, li jirrifletti d-dejta mhux klinika rilevanti b'Rocephin li tista' tkun informattiva għall-użu kliniku sigur. Wara li qies l-emendi addizzjonali biex il-kliem jinġieb konformi mar-rakkomandazzjonijiet li saru fil-Linja Gwida dwar is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (2009), din is-sezzjoni kienet meqjusa bħala aċċettabbli mis-CHMP.

Fuljett ta' Tagħrif (PL)

It-tibdil lill-SmPC, meta rilevanti għall-utent, ġie rifless ukoll fil-PL u maqbul mis-CHMP. L-ittestjar għal-leġġibbiltà sar fuq livell nazzjonali.

Raġunijiet għall-varjazzjoni lit-termini tal-awtorizzazzjoni(ijiet) għat-tqeghid fis-suq

Abbażi ta' dan t'hawn fuq, is-CHMP iqis lil-proporzjon tal-benefiċċju/riskju ta' Rocephin u ismijiet assoċjati huwa favorevoli u d-dokumenti armonizzati tal-Informazzjoni dwar il-Prodott jistgħu jiġu approvati.

Billi

- Il-kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE

- Il-kumitat eżamina d-diverġenzi identifikati għal Rocephin u ismijiet assoċjati fir-rigward tas-sezzjonijiet dwar l-indikazzjonijiet terapewtiċi, il-pożoloġija u l-metodu ta' kif għandu jingħata, kif ukoll is-sezzjonijiet li fadal tal-SmPC.
- Il-kumitat irreveđa d-dejta ppreżentata mill-MAH mill-istudji kliniċi eżistenti, mil-letteratura ippubblikata u l-esperjenza kumulattiva dwar is-sigurtà b'Rocephin kif irrapportata fuq id-dejtabase tal-kumpanija dwar is-sigurtà tal-medicina li tiġġustifika l-armonizzazzjoni proposta tal-Infurmazzjoni dwar il-Prodott.
- Il-Kumitat qabel dwar l-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif proposti mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni lit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li għalihom is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Rocephin u ismijiet assoċjati (ara Anness I).