

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Rocephin i nazw produktów związanych (patrz aneks I)

Produkt leczniczy Rocephin zawiera ceftriakson, lek przeciwbakteryjny z grupy cefalosporyn, wykazujący działanie *in vitro* względem szeregu bakterii gram-dodatnich i gram-ujemnych. Lek ten hamuje działanie enzymów bakteryjnych niezbędnych do syntezy ściany komórkowej (syntezy peptydoglikanu), powodując śmierć komórek.

Lek Rocephin zatwierdzono w 19 państwach członkowskich UE, przy czym zatwierdzone charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) dla tego leku różnią się w poszczególnych państwach. Podaje się go pozajelitowo w postaci wstrzyknięcia domięśniowego, wstrzyknięcia dożylnego lub infuzji. Ten produkt leczniczy jest dostępny we fiolkach w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji. Dostępne moce dawki to 250 mg, 500 mg, 1 g oraz 2 g. Nie wszystkie moce dawki są dostępne w obrocie we wszystkich państwach członkowskich UE. Fiolki z rozpuszczalnikiem zawierają jałową wodę do wstrzykiwań lub 1% roztwór chlorowodoru lidokainy.

Z powodu rozbieżności decyzji podejmowanych na szczeblu krajowym przez państwa członkowskie w odniesieniu do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla leku Rocephin i nazw produktów związanych Komisja Europejska powiadomiła EMA o oficjalnej procedurze arbitrażowej, zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE, w celu usunięcia rozbieżności wśród zatwierdzonych na szczeblach krajowych wersji informacji o produkcie dla wymienionych wyżej produktów i w ten sposób ujednolicenia ich w całej UE.

W celu opracowania ujednoliconej informacji o produkcie podmiot odpowiedzialny wziął pod uwagę aktualne charakterystyki produktu leczniczego zarejestrowane we wszystkich państwach członkowskich UE, opublikowane piśmiennictwo oraz zbiorcze informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Rocephin, znajdujące się w prowadzonej przez firmę bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku i uwzględnione w odpowiednich punktach dokumentacji CDS.

Poniżej przedstawiono wnioski dotyczące ujednolicenia poszczególnych punktów ChPL.

Punkt 4.1 — Wskazania lecznicze

Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Biorąc pod uwagę dane uzyskane w badaniach klinicznych oraz liczne dane z praktyki klinicznej dotyczące stosowania ceftriaksonu w leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u osób dorosłych i dzieci, CHMP uznał ujednolicone wskazanie „bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych”.

Zakażenia dolnych dróg oddechowych (ang. Lower Respiratory Tract Infections, LRTI)

Aktualne wytyczne wymagają, aby wskazania do stosowania były, o ile jest to możliwe, dokładnie określone, gdyż wiadomo, że różne choroby należące do grupy LRTI mają odmienną etiologię, a zatem mogą wymagać różnych metod leczenia. Przykładowo fakt, czy zapalenie płuc zostało nabyte w szpitalu czy poza szpitalem, dostarcza dodatkowych informacji na temat patogenów wywołujących to zakażenie, co doprowadziło do zdefiniowania szpitalnego zapalenia płuc (SZP) oraz pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP).

- Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP)

Ceftriakson stosowano jako produkt porównawczy w kilku niedawno przeprowadzonych badaniach klinicznych z użyciem nowych przeciwbakteryjnych produktów leczniczych, w tym ceftaroliny i ceftobiprolu. W badaniach odnotowano zbliżone, wysokie wskaźniki powodzenia leczniczego w przypadku schematów dawkowania uwzględniających zarówno ceftriakson, jak i produkty

porównawcze. Podmiot odpowiedzialny przedłożył również wyniki jednego badania z udziałem dzieci, do którego zakwalifikowano 48 pacjentów w wieku od 2 miesięcy do 5 lat.

Podsumowując, CHMP stwierdził, że ceftriakson stosowany jako lek porównawczy w badaniach klinicznych koniecznych do zatwierdzenia produktów leczniczych w UE jest odpowiednim lekiem do stosowania w leczeniu PZP u osób dorosłych i dzieci.

- Szpitalne zapalenie płuc (SZP)

Podsumowując, ponieważ szpitalne zapalenie płuc jest objęte wskazaniami „LRTI” lub „zapalenie płuc”, które są obecnie zatwierdzone w większości państw członkowskich, CHMP stwierdził, że dowody uzasadniające stosowanie ceftriaksonu w leczeniu SZP są wystarczające do przyjęcia tego ujednoliconego wskazania.

- Zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli (ang. acute exacerbations of chronic bronchitis, AECB)

Ceftriakson ma zastosowanie w przypadkach AECB, choć przeprowadzono niewiele badań uzasadniających takie stosowanie. Mimo to ceftriakson jest stosowany wówczas, gdy konieczne jest dożylnie podawanie leku. Podsumowując, CHMP uznał wskazanie „zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli” za dopuszczalne.

Zakażenia wewnętrzbrzuszne (ZWB)

CHMP zauważył, że większość danych klinicznych pochodzi z badań dotyczących powikłanych ZWB, choć badaniami tymi objęto wiele różnych chorób. Jednak ze względu na coraz większe rozbieżności w odniesieniu do definicji powikłanych ZWB oraz brak akceptacji tego terminu ze strony wielu klinicystów, jako wskazanie do stosowania ceftriaksonu przyjęto termin „zakażenia wewnętrzbrzuszne”. Dodatkowo projekt dodatku do *Wytycznych dotyczących oceny produktów leczniczych wskazanych do leczenia zakażeń bakteryjnych (CPMP/EWP/558/95 ver. 2)* odnosi się wyłącznie do ZWB. W związku z tym CHMP uznał treść wskazania „zakażenia wewnętrzbrzuszne” za dopuszczalną.

Zakażenia dróg moczowych (ZDM), w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek

CHMP był zdania, że istnieją wystarczające dane uzyskane w randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną, uzasadniające wskazanie „zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)”. Nie oczekuje się, że lek przeciwbakteryjny do podawania pozajelitowego będzie przepisywany lub odpowiedni do stosowania w faktycznie niepowikłanych ZDM. W związku z tym CHMP ograniczył to wskazanie do powikłanych ZDM, w tym odmiedniczkowego zapalenia nerek.

Zakażenia kości i stawów

Istnieją pewne dane pochodzące z badań klinicznych, uzasadniające wskazanie „zakażenia kości i stawów”. W związku z tym, biorąc pod uwagę dostępne dane oraz fakt, że większość państw członkowskich zatwierdziła stosowanie ceftriaksonu w leczeniu zakażeń kości i stawów, CHMP uznał ujednolicone wskazanie „zakażenia kości i stawów” za dopuszczalne.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich (ang. skin and soft tissue infections, SSTI)

Biorąc pod uwagę dostępne dane uznano, że aktywność przeciwdrobnoustrojowa ceftriaksonu we wskazaniu „niepowikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich” nie jest odpowiednia w przypadku tego leku. Istnieją dane wystarczające do ujednolicenia wskazania do stosowania ceftriaksonu w powikłanych SSTI, gdyż przedstawione dane kliniczne pochodzą głównie z badań dotyczących tego typu zakażeń. W związku z tym CHMP uznał zaproponowaną treść wskazania „powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich” za dopuszczalną.

Bakteryjne zapalenia wsierdza

Wszystkie dane uzyskane w badaniach klinicznych przeprowadzonych przez podmiot odpowiedzialny pochodzą z badań otwartych o charakterze retrospektywnym lub z badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, do których zakwalifikowano niewielką liczbę pacjentów. Uzasadnieniem naukowym stosowania ceftriaksonu w leczeniu bakteryjnego zapalenia wsierdza są wyniki rozważań dotyczących zasadniczo dobrej przenikalności do tkanek, aktywności przeciwbakteryjnej oraz parametrów PK i PK/PD.

Bakteriemia

Z danych przedstawionych w celu uzasadnienia różnych wskazań wynika, że badania kliniczne przeprowadzono z udziałem wystarczającej liczby zakwalifikowanych pacjentów i umożliwiają one sformułowanie wniosku, że w przypadku wystąpienia bakteriemii ceftriakson może być stosowany w zatwierdzonych wskazaniach. Zwrócono uwagę na fakt, że proponowane wskazanie jest zgodne z poprzednio zatwierdzoną treścią dotyczącą podobnych antybiotyków.

Zakażenia u pacjentów z upośledzeniem mechanizmów obronnych

Uznano, że dane nie uzasadniają w wystarczającym stopniu proponowanej przez podmiot odpowiedzialny treści wskazania „zakażenia u pacjentów z upośledzeniem mechanizmów obronnych”. W związku z tym zaproponowano zmienione wskazanie o treści: „Ceftriakson można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią, u których wystąpiła gorączka prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym”, które CHMP uznał za dopuszczalne.

Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUS)

Ogólnie rzecz biorąc, istnieją dowody z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem grupy kontrolnej, potwierdzające skuteczność ceftriaksonu w leczeniu OZUS.

Profilaktyka zakażeń okołoperacyjnych

Istnieją dowody potwierdzające skuteczność ceftriaksonu w profilaktyce okołoperacyjnej zakażeń związanych z kilkoma rodzajami operacji, takimi jak zabiegi kardiologiczne, ortopedyczne, zabiegi w obrębie układu moczowo-płciowego, jak również przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego (ang. transurethral resection of the prostate, TURP).

Rzeżączka, rzeżączkowe zapalenie stawów, rzeżączkowe zakażenie oka

Wykazano dobrą skuteczność kliniczną ceftriaksonu stosowanego w pojedynczej dawce w leczeniu rzeżączki. CHMP uznał, że nie istnieją wystarczające dane uzasadniające uznanie podgrup rzeżączkowego zapalenia stawów oraz rzeżączkowego zakażenia oka za odrębne wskazania do stosowania leku, w związku z czym zostały one usunięte ze szczegółowych wskazań zawartych w ChPL.

Kiła, w tym kiła układu nerwowego

Dostępne dane kliniczne wskazujące na skuteczność ceftriaksonu w leczeniu kiły są ograniczone. Dane dotyczące leczenia pacjentów z kiłą układu nerwowego są jeszcze bardziej ograniczone. Biorąc pod uwagę przedłożone dane, CHMP uznał ceftriakson za przydatny w leczeniu kiły.

Borelioza

Wykazano, że stosowanie ceftriaksonu jest korzystne zarówno w przypadku wczesnej (stadium II), jak i późnej (stadium III) rozsianej postaci boreliozy i lek ten jest zalecany w aktualnych wytycznych klinicznych. W związku z tym CHMP uznał za dopuszczalną propozycję podmiotu odpowiedzialnego, aby do tego wskazania dodać stadium II i III tej choroby.

Inne wskazania

CHMP wyraził zgodę na proponowane przez podmiot odpowiedzialny usunięcie wskazania dotyczącego zapalenia zatok, zapalenia gardła oraz zapalenia gruczołu krokowego ze względu na brak wiarygodnych wyników badań klinicznych dotyczących tych schorzeń. Usunięto wskazanie „plamica piorunująca”, gdyż uznano, że stanowi ona objaw określonych zakażeń, z których wszystkie uwzględniono w wykazie wskazań do stosowania.

Punkt 4.2 — Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecenia dotyczące dawkowania wyszczególniono w postaci tabeli, zgodnie ze schematami dawkowania dla każdego wskazania u: osób dorosłych i dzieci powyżej 12. roku życia (≥ 50 kg), noworodków, niemowląt oraz dzieci w wieku od 15 dni do 12 lat (< 50 kg), a także noworodków w wieku do 14 dni.

Lek Rocephin można podawać w postaci infuzji dożylnnej trwającej co najmniej 30 minut (preferowana droga podania) lub w postaci powolnego wstrzyknięcia dożylnego trwającego 5 minut, jak również w postaci głębokiego wstrzyknięcia domięśniowego. Podobnie jak podmiot odpowiedzialny CHMP uznał, że nie istnieją wystarczające dane uzasadniające zalecenie podskórnego podawania ceftriaksonu.

Na podstawie przedstawionych danych zalecono takie same dawki zarówno dla młodszych, jak i starszych osób dorosłych, pod warunkiem, że czynność nerek i wątroby nie jest upośledzona w istotnym stopniu.

Podmiot odpowiedzialny dostarczył wyniki badań wskazujące, że farmakokinetyka ceftriaksonu nie ulega znacznym zmianom u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek i wątroby mogącym komplikować przebieg ostrych zakażeń. Jednak w przypadku ciężkiego upośledzenia czynności nerek i wątroby zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku.

Punkt 4.3 — Przeciwwskazania

Częstość występowania alergii krzyżowej pomiędzy penicylinami a cefalosporynami II lub III generacji jest niska. Jednak stosowanie ceftriaksonu wyklucza się u pacjentów z występującą w wywiadzie ciężką, nagłą reakcją nadwrażliwości na którykolwiek z pozostałych leków beta-laktamowych lub którąkolwiek z pozostałych cefalosporyn.

W punkcie tym zawarto również informację, że roztworów ceftriaksonu zawierających lidokainę nie należy w żadnym wypadku podawać dożylnie.

Punkt 4.4 — Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmieniono treść informacji dotyczącej *C. difficile* oraz zapalenia okrężnicy związanego z podawaniem antybiotyków, zgodnie z poprzednimi procedurami ujednolicenia opartymi na art. 30, dotyczącymi leków beta-laktamowych oraz w celu uwzględnienia reakcji nadwrażliwości i interakcji z produktami zawierającymi wapń. Lek Rocephin jest przeciwwskazany u noworodków urodzonych przedwcześnie i w terminie, u których występuje ryzyko wystąpienia encefalopatii bilirubinowej lub które otrzymują infuzje dożylnie preparatów zawierających wapń.

W przypadku stosowania roztworu lidokainy jako rozpuszczalnika ceftriakson należy stosować wyłącznie w postaci wstrzyknięcia domięśniowego.

Uwzględniono również zdarzenia niepożądane, takie jak kamica dróg żółciowych, zastój w drogach żółciowych oraz kamica nerkowa z odniesieniem do punktu 4.8 (Działania niepożądane).

Punkt 4.5 — Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W celu zachowania zgodności z wytyczną dotyczącą charakterystyki produktu leczniczego, stwierdzenie dotyczące niezgodności farmaceutycznych z amsakryną, wankomycyną, flukonazolem oraz aminoglikozydami (zawarte w CSP obowiązującym w UE) przeniesiono do punktu 6.2 (Niezgodności farmaceutyczne).

Stwierdzenie dotyczące braku interakcji typu disulfiram-alkohol usunięto ze względu na niewystarczające dowody świadczące o jej braku.

Na wniosek CHMP uwzględniono informację dotyczącą interakcji lekowych z antykoagulantami oraz zalecenie częstego monitorowania wartości INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego).

Punkt 4.6 — Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stwierdzenia dotyczące stosowania w okresie ciąży sugerują niewielkie doświadczenie w stosowaniu tego leku u człowieka, niewykazanie działania embriotoksycznego ani teratogennego w badaniach na zwierzętach, a także konieczność zachowania ostrożności podczas stosowania leku u kobiet w ciąży.

Wprowadzono zmiany w treści dotyczącej stosowania leku w okresie laktacji, uwzględniając informację o tym, że nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia biegunki oraz zakażenia grzybiczego błon śluzowych oraz że z tego powodu konieczne może być zaprzestanie karmienia piersią.

Podmiot odpowiedzialny dostarczył dane wykazujące, że dawki ceftriaksonu wynoszące do 700 mg/kg nie miały znaczącego wpływu na płodność lub rozwój zarodka i płodu oraz że przeprowadzone badania uznano za odpowiednie. W związku z tym nie zalecono dodatkowych poprawek.

Zmieniona treść została uznana przez CHMP za dopuszczalną.

Punkt 4.7 — Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Proponowany przez podmiot odpowiedzialny tekst zaakceptowano po nieznacznym przeredagowaniu.

Punkt 4.8 – Działania niepożądane

Dane, na podstawie których określono częstość występowania działań niepożądanych leku Rocephin pochodzą z badań klinicznych.

Podmiot odpowiedzialny przeniósł zdarzenia niepożądane, których nie zaobserwowano podczas badań, do kategorii „częstość nieznana” i zamieścił przypis z wyjaśnieniem.

W następstwie zbiorczego przeglądu zdarzeń związanych z występowaniem drgawek, przeprowadzonego w ramach procedury podziału pracy w związku z okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR) dla leku Rocephin, do tabelarycznego podsumowania dotyczącego działań niepożądanych w punkcie 4.8 proponowanej ChPL dodano termin „drgawki”.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku Rocephin są eozynofilia, leukopenia, trombocytopenia, biegunka, wysypka oraz podwyższone stężenie enzymów wątrobowych.

Punkt 4.9 – Przedawkowanie

CHMP uznał za dopuszczalny zaproponowany przez podmiot odpowiedzialny tekst informujący o tym, że nasilenia objawów przedawkowania — nudności, wymiotów oraz biegunki — nie można zmniejszyć poprzez zastosowanie hemodializy lub dializy otrzewnowej oraz że nie istnieje żadne swoiste antidotum. Stwierdzono, że leczenie przedawkowania powinno być objawowe.

Punkt 5.2 – Właściwości farmakokinetyczne

Przedłożono informacje dotyczące wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu oraz eliminacji. Ceftriakson ulega dystrybucji głównie w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Lek ten nie jest metabolizowany układowo, ale jest rozkładany przez florę bakteryjną jelit. Ceftriakson jest eliminowany w niezmienionej postaci przez nerki (w drodze filtracji kłębuszkowej) oraz wydzielany z żółcią. Okres półtrwania całkowitego ceftriaksonu w fazie eliminacji u osób dorosłych wynosi około 8 godzin. Klirens całkowity i nerkowy (całkowitego, tj. wolnego i związanego z białkami) ceftriaksonu zależy od dawki, natomiast klirens nerkowy wolnego ceftriaksonu jest niezależny od dawki.

Uwzględniono specjalne grupy pacjentów, takie jak osoby z upośledzoną czynnością nerek i wątroby oraz dzieci. Okres półtrwania ulega wydłużeniu u osób starszych, natomiast u osób powyżej 75. roku życia średni okres półtrwania w fazie eliminacji jest zazwyczaj od dwóch do trzech razy dłuższy niż u młodych dorosłych. Jednak zmiany te są zasadniczo nieznaczne i obniżenie dawki nie jest konieczne pod warunkiem, że czynność nerek i wątroby jest zadowalająca.

Punkt 5.3 – Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podmiot odpowiedzialny zaproponował treść punktu 5.3 charakterystyki produktu leczniczego, w którym uwzględniono istotne dane dotyczące leku Rocephin uzyskane w badaniach nieklinicznych, które mogą zawierać informacje przydatne dla bezpiecznego stosowania leku w warunkach klinicznych. Biorąc pod uwagę dodatkowe zmiany mające na celu zachowanie zgodności treści z zaleceniami zawartymi w wytycznej dotyczącej charakterystyki produktu leczniczego (2009 r.), CHMP uznał ten punkt za dopuszczalny.

Ulotka dla pacjenta (PL)

Zmiany w ChPL, które uznano za istotne dla użytkownika, zostały również uwzględnione w ulotce dla pacjenta i zaakceptowane przez CHMP. Test czytelności przeprowadzono na poziomie krajowym.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

W związku z powyższym CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Rocephin i nazw produktów związanych jest korzystny, a dokumenty zawierające ujednoliconą informację o produkcie mogą zostać przyjęte.

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodną z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet rozważył stwierdzone rozbieżności dotyczące leku Rocephin i nazw produktów związanych w odniesieniu do punktów dotyczących wskazań terapeutycznych, dawkowania oraz sposobu podawania leku, a także pozostałych punktów ChPL;
- Komitet dokonał przeglądu wszystkich danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny pochodzących z badań klinicznych, opublikowanego piśmiennictwa oraz zbiorczych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Rocephin znajdujących się w prowadzonej przez firmę bazie danych, uzasadniając zaproponowane ujednolicenie informacji o produkcie;
- Komitet zgodził się na zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny ujednolicenie charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i treści ulotki dla pacjenta,

CHMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Rocephin i nazw produktów związanych, których dotyczy charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i treść ulotki dla pacjenta przedstawiona w aneksie III (patrz aneks I).