

Anexa II

Concluzii științifice și motivele modificării condițiilor autorizației de introducere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Rocephin și denumirile asociate (vezi anexa I)

Rocephin conține ceftriaxonă, un medicament antibacterian din clasa cefalosporinelor cu acțiune *in-vitro* împotriva unei game de bacterii gram-pozitive și gram-negative. Rocephin inhibă enzimele bacteriene necesare pentru sinteza peretelui celular (sinteza peptidoglicanului), cauzând moartea celulei.

Rocephin este aprobat în 19 state membre ale Uniunii Europene, având Rezumate ale caracteristicilor produsului (RCP) diferite, aprobate pe plan național. Rocephin se administrează parenteral prin injecție intramusculară, injecție intravenoasă sau perfuzie. Medicamentul este disponibil în flacoane, sub formă de pulbere pentru soluție injectabilă sau pulbere pentru soluție perfuzabilă. Concentrațiile disponibile sunt 250 mg, 500 mg, 1 g și 2 g. Nu toate concentrațiile sunt comercializate în toate statele membre ale Uniunii Europene. Flacoanele cu solvent conțin apă sterilă pentru preparate injectabile sau soluție de clorhidrat de lidocaină 1%.

Datorită deciziilor divergente luate la nivel național de către statele membre în legătură cu autorizarea Rocephin și denumirile asociate, Comisia Europeană a notificat Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) în legătură cu sesizarea oficială în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE în vederea soluționării divergențelor dintre informațiile referitoare la produs autorizate pe plan național pentru produsele menționate mai sus și, prin urmare, a armonizării lor pe teritoriul Uniunii Europene.

Pentru pregătirea informațiilor armonizate referitoare la produs, deținătorul autorizației de punere pe piață a analizat RCP-urile înregistrate în prezent în toate statele membre ale Uniunii Europene a căror înregistrare era activă, literatura de specialitate publicată și experiența cumulată privind siguranța în utilizarea Rocephin, astfel cum este raportată în baza de date a companiei privind siguranța medicamentelor și reflectată în secțiunile corespunzătoare ale fișei tehnice de bază a companiei (CDS).

Concluziile armonizării diferitelor puncte din RCP sunt prezentate rezumativ în continuare.

Punctul 4.1 – Indicații terapeutice

Meningită bacteriană

Având în vedere datele obținute din studiile clinice și experiența clinică considerabilă de utilizare a ceftriaxonei în tratamentul meningitei la adulți, adolescenți și copii, CHMP a fost de acord cu indicația armonizată „meningită bacteriană”.

Infecții ale tractului respirator inferior (ITRI)

Ghidurile actuale prevăd ca, dacă este posibil, indicațiile să fie specifice, deoarece este recunoscut faptul că diferitele afecțiuni clinice încadrate la ITRI au etilogii diferite și, prin urmare, pot necesita tratamente diferite. De exemplu, faptul că pneumonia a fost contractată în mediul spitalicesc sau nu furnizează indicații suplimentare cu privire la agenții patogeni implicați și a condus la definițiile pneumoniei nosocomiale și pneumoniei comunitare.

- Pneumonia comunitară

Ceftriaxona a fost utilizată ca produs comparator în mai multe studii clinice realizate recent cu medicamente antibacteriene mai noi, care au inclus ceftarolina și ceftobiprolul. Studiile indică rate de succes la fel de mari atât pentru ceftriaxonă, cât și pentru schemele de tratament comparatoare. De asemenea, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat un studiu efectuat la copii, în care au fost înrolați 48 de pacienți cu vârste de la 2 luni la 5 ani.

În general, CHMP a considerat că ceftriaxona, utilizată ca medicament comparator în studiile de autorizare din Uniunea Europeană, este un medicament adecvat pentru tratamentul pneumoniei comunitare la adulți, adolescenți și copii.

- Pneumonia nosocomială

În general, CHMP a considerat că dovezile privind utilizarea ceftriaxonei în tratamentul pneumoniei nosocomiale au fost suficiente pentru acceptarea indicației armonizate, având în vedere că pneumonia nosocomială este inclusă în indicațiile ITRI sau „pneumonie”, care sunt autorizate în prezent în majoritatea statelor membre.

- Exacerbări acute ale bronșitei cronice

Ceftriaxona este utilă în cazurile de exacerbări acute ale bronșitei cronice, deși studiul de susținere a avut dimensiuni reduse. Totuși, ceftriaxona are un rol în cazul în care este necesar tratamentul intravenos. În cele din urmă, CHMP a considerat că indicația „exacerbări acute ale bronșitei cronice” poate fi aprobată.

Infecții intraabdominale

CHMP a remarcat faptul că majoritatea datelor clinice provin din studii de caracterizare a infecțiilor intraabdominale complicate, deși aceste studii au inclus o gamă largă de afecțiuni. Totuși, infecțiile intraabdominale au fost acceptate ca indicație pentru ceftriaxonă deoarece există divergențe importante în definirea infecțiilor intraabdominale complicate, iar termenul nu este acceptat printre clinicieni. În plus, proiectul de addendum la *Note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (Nota privind ghidul CHMP pentru evaluarea medicamentelor indicate în tratamentul infecțiilor bacteriene)* (CPMP/EWP/558/95 rev 2) face trimitere numai la infecțiile intraabdominale. Prin urmare, CHMP a considerat că formularea indicației infecții intraabdominale este acceptabilă.

Infecțiile tractului urinar (ITU), inclusiv pielonefrita

CHMP a considerat că, în general, există suficiente date obținute din studiile clinice randomizate controlate în susținerea unei indicații în tratamentul ITU (inclusiv al pielonefritei). Nu se preconizează ca un medicament antibacterian cu administrare parenterală să fie prescris sau să fie adecvat în ITU cu adevărat necomplicate (infecții necomplicate ale tractului urinar). Prin urmare, CHMP a limitat indicația la ITU complicate (infecții complicate ale tractului urinar), inclusiv pielonefrită.

Infecții osoase și articulare

Există o serie de dovezi obținute din studiile clinice care susțin indicația infecții osoase și articulare. Prin urmare, ținând cont de datele disponibile și de faptul că ceftriaxona a fost aprobată de majoritatea statelor membre pentru tratamentul infecțiilor osoase și articulare, CHMP a fost de acord cu indicația armonizată pentru: infecții osoase și articulare.

Infecții ale pielii și țesuturilor moi (IPTM)

Având în vedere datele disponibile, acțiunea antimicrobiană a ceftriaxonei în indicația IPTM necomplicate nu se consideră a fi adecvată pentru acest medicament. Există date suficiente pentru armonizarea indicației pentru ceftriaxonă în IPTM complicate, întrucât datele clinice prezentate provin, în mare parte, din ceea ce a fost etichetat ca fiind infecție complicată a pielii și țesuturilor moi. Prin urmare, CHMP a fost de acord cu formularea propusă de „infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi”.

Endocardita bacteriană

Toate datele obținute din studiile clinice ale deținătorului autorizației de punere pe piață provin din studii deschise, retrospective sau observaționale necontrolate care au înrolat un număr mic de pacienți. Penetrația tisulară în general bună, acțiunea antibacteriană, farmacocinetica și considerațiile farmacocinetice/farmacodinamice furnizează o justificare științifică pentru utilizarea ceftriaxonei în tratamentul endocarditei bacteriene.

Bacteriemie

Din datele prezentate pentru diferitele indicații, se pare că în studiile clinice au fost incluși suficienți pacienți cu bacteriemie, ceea ce permite formularea concluziei că ceftriaxona poate fi utilizată în indicațiile autorizate atunci când bacteremia este prezentă. S-a remarcat faptul că propunerea pentru indicație este aliniată la formularea convenită anterior pentru antibiotice similare.

Infecții asociate cu afectarea mecanismelor de apărare

Propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață „Infecții asociate cu afectarea mecanismelor de apărare” nu a fost considerată ca fiind susținută de suficiente date. Prin urmare, a fost propusă indicația revizuită „Ceftriaxona poate fi utilizată în tratamentul pacienților cu neutropenie care prezintă febră suspectată a se datora unei infecții bacteriene”, iar CHMP a considerat că poate fi acceptată.

Otită medie acută (OMA)

În general, există dovezi obținute din studiile clinice controlate cu privire la faptul că ceftriaxona este eficace în tratamentul OMA.

Profilaxia infecțiilor perioperatorii

Există dovezi privind eficacitatea ceftriaxonei în profilaxia perioperatorie a infecțiilor în mai multe tipuri de intervenții chirurgicale, cum ar fi chirurgia cardiacă, chirurgia ortopedică, chirurgia genitourinară și rezecția transuretrală a prostatei (RTU-P).

Gonoree, artrită gonococică, infecție gonococică oculară

S-a demonstrat că ceftriaxona prezintă o eficacitate clinică bună în tratamentul gonoreei atunci când este utilizată ca tratament în doză unică. CHMP a considerat că datele existente au fost insuficiente pentru a justifica subgrupele de afecțiuni artrită gonococică și infecție gonococică oculară ca indicații separate și, prin urmare, acestea au fost eliminate din RCP ca indicații specifice.

Sifilis, inclusiv neurosifilis

Datele clinice disponibile în susținerea eficacității ceftriaxonei în tratamentul sifilisului sunt limitate. Datele de la pacienții cu neurosifilis sunt și mai limitate. Având în vedere datele prezentate, CHMP a considerat că ceftriaxona este utilă în tratamentul sifilisului.

Borelioza Lyme

S-a demonstrat că ceftriaxona este benefică atât în stadiul incipient (stadiul II), cât și în stadiul târziu (stadiul III) al boreliozei Lyme diseminate și este recomandată în ghidurile clinice actuale. Prin urmare, CHMP a considerat că propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață de adăugare a nomenclurii stadiului II și stadiului III la această indicație este acceptabilă.

Alte indicații

CHMP a fost de acord cu propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață de a elimina indicația pentru sinuzită, faringită și prostatită, din cauza insuficienței studiilor clinice solide pentru aceste afecțiuni. A fost eliminată indicația „purpură fulminantă” deoarece s-a convenit că această

afecțiune este o manifestare a unor infecții specifice, toate acestea fiind incluse deja în lista indicațiilor.

Punctul 4.2 - Doze și mod de administrare

Doze

Dozele recomandate au fost enumerate în format tabelar în funcție de schemele de dozare pentru fiecare indicație: la adulți și adolescenți sau copii cu vârsta peste 12 ani (≥ 50 kg), nou-născuți, sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 15 zile și 12 ani (< 50 kg) și nou-născuți cu vârsta între 0-14 zile.

Rocephin poate fi administrat prin perfuzare intravenoasă timp de cel puțin 30 de minute (calea de administrare preferată) sau prin injectare intravenoasă lentă timp de mai mult de 5 minute sau prin injectare intramusculară profundă. Conform înțelegerii cu deținătorul autorizației de punere pe piață, CHMP a considerat că datele existente sunt insuficiente pentru a susține recomandarea pentru administrarea subcutanată a ceftriaxonei.

Pe baza datelor prezentate, au fost recomandate aceleași doze pentru ambele populații - adulți mai tineri sau mai în vârstă, cu condiția ca funcțiile renală și hepatică să nu fie afectate într-o măsură relevantă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a pus la dispoziție studii care au indicat că farmacocinetica ceftriaxonei nu este afectată în mod semnificativ la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, ambele putând complica infecțiile acute. Totuși, în cazurile de insuficiență renală sau hepatică severă, a fost recomandată monitorizarea clinică atentă a eficacității și siguranței.

Punctul 4.3 – Contraindicații

Incidența alergiei încrucișate între peniciline și cefalosporinele de generația a 2-a sau a 3-a este redusă. Totuși, utilizarea ceftriaxonei a fost interzisă dacă pacientul a avut antecedente de reacții de hipersensibilitate imediate grave la oricare dintre celelalte medicamente betalactamice sau la oricare dintre celelalte cefalosporine.

Acest punct prevede, de asemenea, că soluțiile de ceftriaxonă care conțin lidocaină nu trebuie niciodată administrate intravenos.

Punctul 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Informațiile privind *C. difficile* și colitele asociate cu antibioticele au fost reformulate în conformitate cu procedurile de armonizare ale articolului 30 anterior pentru betalactami și pentru a include reacțiile de hipersensibilitate și interacțiunile cu produsele care conțin calciu. Rocephin este contraindicat la nou-născuții prematur și la termen care prezintă riscul de a dezvolta encefalopatie bilirubinică sau la cei cărora li se administrează perfuzii intravenoase care conțin calciu.

În cazul în care se utilizează drept solvent o soluție cu lidocaină, soluțiile de ceftriaxonă trebuie utilizate numai pentru injectare intramusculară.

De asemenea, au fost incluse evenimentele adverse, cum sunt litiaza biliară, staza biliară și litiaza renală, împreună cu o trimitere la punctul 4.8 (reacții adverse).

Punctul 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pentru a se conforma Ghidului privind rezumatul caracteristicilor produsului, formularea care menționa incompatibilitățile cu amsacrina, vancomicina, fluconazolul și aminoglicozidele (care este inclusă în PMP al UE) a fost mutată la punctul 6.2 (Incompatibilități).

A fost eliminată formularea privind lipsa unei interacțiuni cu alcoolul asemănătoare celei a disulfiramului, deoarece dovezile pentru excluderea unei astfel de interacțiuni sunt insuficiente.

La solicitarea CHMP, au fost incluse informații privind interacțiunile dintre medicamente și anticoagulante, împreună cu recomandarea ca INR (raportul normalizat internațional) să fie monitorizat frecvent.

Punctul 4.6 - Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Formulările privind sarcina sugerează că există experiență limitată la om, că studiile la animale nu indică efecte embriotoxice sau teratogene și că se recomandă precauție dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii.

Au fost modificate formulările aferente perioadei de alăptare, menționându-se faptul că nu poate fi exclus riscul de diaree și infecții micotice ale mucoaselor și că este posibil să fie necesar ca alăptarea să fie întreruptă din cauza acestor efecte.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date pentru a demonstra că dozele de până la 700 mg/kg ceftriaxonă nu au avut efecte semnificative asupra fertilității și a dezvoltării embriofetale, iar studiile realizate sunt considerate corespunzătoare. Pe baza acestor fapte, nu au fost necesare revizuirii suplimentare.

CHMP a considerat că formularea modificată este acceptabilă.

Punctul 4.7 - Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Textul propus de deținătorul autorizației de punere pe piață a fost acceptat cu o serie de reformulări minore.

Punctul 4.8 - Reacții adverse

Datele pentru determinarea frecvenței reacțiilor adverse la medicament asociate cu Rocephin au fost obținute din studii clinice.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a redistribuit evenimentele adverse care nu au fost observate în studii în categoria suplimentară „Cu frecvență necunoscută”, cu adăugarea unei note de subsol explicative.

Termenul „convulsii” a fost adăugat la rezumatul reacțiilor adverse în format tabelar de la punctul 4.8 al RCP-ului propus, ca urmare a unei evaluări cumulative a evenimentelor asociate convulsiilor, în cursul unei proceduri de repartizare a sarcinilor pentru Raportul periodic actualizat privind siguranța (RPAS) pentru Rocephin.

Cel mai frecvent raportate reacții adverse pentru Rocephin sunt eozinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diareea, erupția cutanată și creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice.

Punctul 4.9 - Supradozaj

CHMP a considerat că textul propus de deținătorul autorizației de punere pe piață, conform căruia simptomele de supradozaj – greață, vărsături și diaree – nu pot fi reduse prin hemodializă sau dializă peritoneală și că nu există un antidot specific, este acceptabil. S-a enunțat faptul că tratamentul supradozajului trebuie să fie simptomatic.

Punctul 5.2 - Proprietăți farmacocinetice

Au fost prezentate informații privind absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea. Ceftriaxona se distribuie în principal în spațiul extracelular. Ceftriaxona nu este metabolizată sistemic, însă este transformată în metaboliți inactivi de către flora intestinală. Ceftriaxona este eliminată nemodificată pe cale renală (prin filtrare glomerulară) și prin secreție biliară. Timpul de înjumătățire prin eliminare al ceftriaxonei în totalitate la adulți este de aproximativ 8 ore. Clearance-ul plasmatic total și renal al ceftriaxonei (din total, adică liberă și legată de proteine)

este dependent de doză, în timp ce clearance-ul renal al ceftriaxonei libere nu este dependent de doză.

De asemenea, au fost incluse grupele speciale de pacienți, cum sunt pacienții cu insuficiență renală și hepatică și copiii și adolescenții. Timpul de înjumătățire plasmatică crește la vârstnici, iar la vârstnicii cu vârsta mai mare de 75 de ani timpul de înjumătățire prin eliminare este de obicei de două sau trei ori mai mare decât la adulții tineri. Totuși, modificările sunt în general mici și nu este necesară reducerea dozei în cazul în care funcția renală și cea hepatică sunt satisfăcătoare.

Punctul 5.3 - Date preclinice de siguranță

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus o formulare pentru punctul 5.3 din RCP, care reflectă datele non-clinice relevante asociate cu Rocephin ce pot avea un caracter informativ pentru siguranța utilizării clinice. Ținând cont de modificările suplimentare pentru aducerea formulării în concordanță cu recomandările Ghidului privind rezumatul caracteristicilor produsului (2009), CHMP a considerat că acest punct este acceptabil.

Prospectul (P)

Modificările aduse RCP, atunci când au fost relevante pentru utilizator, au fost reflectate și în prospect, iar CHMP a fost de acord cu ele. S-a efectuat un test de lizibilitate la nivel național.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației (autorizațiilor) de introducere pe piață

Pe baza celor de mai sus, CHMP consideră că raportul beneficiu/risc pentru Rocephin și denumirile asociate este favorabil și că documentele armonizate privind informațiile referitoare la produs pot fi aprobate.

Întrucât:

- Comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 30 al Directivei 2001/83/CE.
- Comitetul a analizat divergențele identificate pentru Rocephin și denumirile asociate în privința punctelor referitoare la indicații terapeutice, doze și mod de administrare, precum și în privința celorlalte puncte din RCP.
- Comitetul a evaluat datele prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață obținute din studiile clinice existente, literatura de specialitate publicată și experiența cumulată privind siguranța în utilizarea Rocephin, astfel cum este raportată în baza de date a companiei privind siguranța medicamentelor, justificând armonizarea propusă a informațiilor referitoare la produs.
- Comitetul a fost de acord cu armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului propusă de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață,

CHMP a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în anexa III pentru Rocephin și denumirile asociate (vezi anexa I).