

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny podmienok v povolení na uvedenie
na trh**

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Rocephin a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Liek Rocephin obsahuje ceftriaxón, cefalosporínovú antibakteriálnu látku, ktorá účinkuje *in-vitro* proti rôznym grampozitívnym a gramnegatívnym baktériám. Liek Rocephin inhibuje bakteriálne enzýmy potrebné na syntézu bunkovej steny (syntézu peptidoglykánov), čo zapríčiní bunkovú smrť.

Liek Rocephin je povolený v 19 členských štátoch EÚ s odlišnými vnútroštátne schválenými súhrnmi charakteristických vlastností lieku. Liek Rocephin sa podáva parenterálne buď formou vnútrošalovej injekcie, intravenózne injekcie alebo infúzie. Liek je dostupný v injekčných liekovkách ako prášok na injekčný alebo infúzny roztok. Sú k dispozícii sily 250 mg, 500 mg, 1g a 2g. V jednotlivých členských štátoch EÚ nie sú uvedené na trh vždy všetky sily. Injekčné liekovky s rozpúšťadlom obsahujú buď sterilnú vodu na injekcie alebo 1% roztok hydrochloridu lidokaínu.

Vzhľadom na rozdielne vnútroštátne rozhodnutia členských štátov o povolení lieku Rocephin a súvisiace názvy Európska komisia informovala agentúru EMA o oficiálnom postúpení veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES na vyriešenie rozdielov medzi vnútroštátne schválenými informáciami o lieku pre uvedené lieky, a tým aj na ich harmonizáciu v celej EÚ.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh pri príprave harmonizovaných informácií o lieku vzal do úvahy aktuálne registrované súhrny charakteristických vlastností lieku všetkých členských štátov EÚ s aktívnou registráciou, publikovanú literatúru a kumulatívne skúsenosti s bezpečnosťou lieku Rocephin uvedené v databáze spoločnosti s údajmi o bezpečnosti lieku, ktoré sa odzrkadlili v príslušných častiach základnej tabuľky s údajmi (CDS) spoločnosti.

Závery harmonizácie odlišných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku sú uvedené ďalej.

Časť 4.1 - Terapeutické indikácie

Bakteriálna meningitída

Vzhľadom na údaje z klinických štúdií a rozsiahle klinické skúsenosti s ceftriaxónom pri liečbe meningitídy u dospelých a detí výbor CHMP súhlasil s harmonizovanou indikáciou „bakteriálna meningitída“.

Infekcie dolných dýchacích ciest (LRTI)

Aktuálne usmernenia vyžadujú, aby boli indikácie pokiaľ možno konkrétne, keďže sa zistilo, že rôzne klinické stavy uvedené pod skratkou LRTI majú odlišnú etiológiu, a preto môžu vyžadovať odlišnú liečbu. Ďalším vodidlom pre uvedené patogény je napríklad, či pneumónia bola alebo nebola získaná v nemocničnom prostredí, čo viedlo k definícii pneumónie získanej v nemocnici (HAP) a pneumónie získanej v komunite (CAP).

- Pneumónia získaná v komunite (CAP)

Ceftriaxón sa použil ako porovnávací liek v niekoľkých nedávno uskutočnených klinických skúšaní s novšími antibakteriálnymi liekmi vrátane ceftarolínu a ceftobiprolu. V štúdiách bola hlásená podobne vysoká miera úspešnosti pre ceftriaxón aj porovnávacie režimy. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil tiež jednu pediatrickú štúdiu, ktorej sa zúčastnilo 48 pacientov vo veku od 2 mesiacov do 5 rokov.

Výbor CHMP usúdil, že ceftriaxón použitý ako porovnávací liek v skúšaní povolených v EÚ je vhodný na liečbu CAP u dospelých a detí.

- Pneumónia získaná v nemocnici (HAP)

Výbor CHMP usúdil, že dôkazy pre použitie ceftriaxónu v indikácii HAP sú dostatočné na prijatie harmonizovanej indikácie, pričom treba vziať do úvahy, že indikácia HAP je zahrnutá v indikáciách LRTI alebo pneumónia, ktoré sú v súčasnosti schválené vo väčšine členských štátoch.

- Akútne exacerbácie chronickej bronchitídy (AECB)

Ceftriaxón má využitie v prípadoch AECB, hoci podporná štúdia bola malá. Ceftriaxón sa však uplatní, ak je potrebná intravenózna liečba. Výbor CHMP napokon usúdil, že indikácia akútnej exacerbácie chronickej obštrukčnej choroby pľúc je schváliteľná.

Vnútrobrušné infekcie (IAI)

Výbor CHMP poznamenal, že väčšina klinických údajov pochádza zo štúdií skúmajúcich komplikované vnútrobrušné infekcie (cIAI), hoci tieto štúdie zahŕňali rôznorodé ochorenia. Indikácia IAI však bola akceptovaná ako indikácia pre ceftriaxón, keďže v definícii cIAI sú veľké rozdiely a mnohí klinickí lekári neakceptujú toto označenie. Okrem toho, návrh dodatku k *Poznámke k usmerneniu o hodnotení liekov indikovaných na liečbu bakteriálnych infekcií* (CPMP/EWP/558/95 rev. znenie 2) [Note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections] sa vzťahuje len na indikáciu IAI. Výbor CHMP preto usúdil, že znenie indikácie IAI je prijateľné.

Infekcie močových ciest (UTI) vrátane pyelonefritídy

Výbor CHMP dospel k názoru, že na podporu indikácie UTI (vrátane pyelonefritídy) sú k dispozícii celkovo dostatočné údaje z randomizovaných kontrolovaných skúšaní. Nepredpokladá sa, že parenterálny antibakteriálny liek sa bude predpisovať pri skutočne nekomplikovaných infekciách močových ciest (uUTI) alebo že bude v takýchto prípadoch vhodný. Výbor CHMP preto obmedzil túto indikáciu na komplikované infekcie močových ciest (cUTI) vrátane pyelonefritídy.

Infekcie kostí a kĺbov

K dispozícii sú určité dôkazy z klinických štúdií podporujúce indikáciu infekcie kostí a kĺbov. Vzhľadom na dostupné údaje a vzhľadom na to, že ceftriaxón bol povolený vo väčšine členských štátov na infekcie kostí a kĺbov, výbor CHMP schválil harmonizovanú indikáciu pre: infekcie kostí a kĺbov.

Infekcie kože a mäkkých tkanív (SSTI)

Vzhľadom na dostupné údaje sa antimikrobiálny účinok ceftriaxónu v indikácii nekomplikované infekcie SSTI (uSSTI) nepovažuje za vhodný pre tento liek. K dispozícii sú dostatočné údaje na harmonizáciu indikácie pre ceftriaxón pri komplikovaných infekciách SSTI (cSSTI), keďže predložené klinické údaje pochádzajú väčšinou zo stavov označených ako cSSTI. Výbor CHMP preto schválil navrhnuté znenie „komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív“.

Bakteriálna endokarditída

Všetky údaje z klinických skúšaní držiteľa povolenia na uvedenie na trh pochádzajú z otvorených retrospektívnych alebo pozorovacích nekontrolovaných štúdií, ktorých sa zúčastnil malý počet pacientov. Celkovo dobrá penetrácia do tkanív, antibakteriálny účinok, farmakokinetické a farmakodynamické aspekty poskytujú vedecké odôvodnenie použitia ceftriaxónu pri liečbe bakteriálnej endokarditídy.

Bakterémia

Na základe údajov predložených pre rôzne indikácie sa zdá, že v klinických štúdiách bol dostatočný počet pacientov s bakterémiou, čo umožňuje vyvodiť záver, že ceftriaxón sa môže použiť v

schválených indikáciách, ak je prítomná bakterémia. Poznamenalo sa, že návrh indikácie je v súlade so znením, ktoré už bolo schválené pre podobné antibiotiká.

Infekcie u pacientov s poruchou obranných mechanizmov

Návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh pre znenie indikácie: Infekcie u pacientov s poruchou obranných mechanizmov sa nepovažoval za dostatočne podporený údajmi. Preto bola navrhnutá revidovaná indikácia: „Ceftriaxón sa môže používať pri liečbe neutropenických pacientov s horúčkou, ktorá je pravdepodobne zapríčinená bakteriálnou infekciou“, ktorú výbor CHMP považoval za prijateľnú.

Akútny zápal stredného ucha (AOM)

K dispozícii sú dôkazy z kontrolovaných klinických skúšaní, že ceftriaxón je účinný pri liečbe AOM.

Profylaxia perioperačných infekcií

K dispozícii sú dôkazy o účinnosti ceftriaxónu pri profylaxii infekcií pred operáciou, počas operácie a po operácii v prípade niektorých typov operácie, ako je napríklad operácia srdca, ortopedická operácia, operácia močovopohlavného traktu a transuretrálna resekcia prostaty (TURP).

Kvapavka, gonokoková artritída, gonokoková infekcia oka

Preukázalo sa, že ceftriaxón má dobrú klinickú účinnosť pri liečbe kvapavky, ak sa použije vo forme jednodávkovej liečby. Výbor CHMP usúdil, že k dispozícii nie sú dostatočné údaje na odôvodnenie podskupín gonokokovej artritídy a gonokokovej infekcie oka ako samostatných indikácií a tieto indikácie boli preto vypustené zo súhrnu charakteristických vlastností lieku ako konkrétne indikácie.

Syfilis vrátane neurosyfilisu

Na podporu účinnosti ceftriaxónu pri liečbe syfilisu sú k dispozícii obmedzené klinické údaje. Údaje o pacientoch s neurosyfilisom sú ešte obmedzenejšie. Vzhľadom na predložené údaje výbor CHMP dospel k názoru, že ceftriaxón je prospešný pri liečbe syfilisu.

Lymfická borelióza

Preukázalo sa, že ceftriaxón je prospešný v počiatočnom štádiu (štádiu II) aj v neskoršom štádiu (štádiu III) roztrúsenej lymfkej boreliózy a odporúča sa v aktuálnych klinických usmerneniach. Výbor CHMP preto považoval návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh pridať k tejto indikácii štádium II a štádium III za prijateľný.

Iné indikácie

Výbor CHMP schválil návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh vypustiť indikáciu pre sínusitídu, faryngitídu a prostatitídu vzhľadom na veľmi nízky počet presvedčivých klinických skúšaní v týchto podmienkach. Indikácia purpura fulminans bola vypustená, keďže sa schválilo, že tento stav je prejavom konkrétnych infekcií, ktoré už sú zahrnuté v zozname indikácií.

Časť 4.2 - Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčania týkajúce sa dávkovania sú uvedené v tabuľkovom formáte podľa dávkovacích schém pre každú indikáciu pre: dospelých a deti staršie ako 12 rokov veku (≥ 50 kg), novorodencov, dojčatá a deti od 15 dní do 12 rokov veku (< 50 kg) a novorodencov od 0 do -14 dní.

Liek Rocephin sa môže podávať formou intravenózneho infúzie v trvaní najmenej 30 minút (najvhodnejší spôsob), pomalejšie intravenózne injekcie v trvaní 5 minút alebo formou hlbokéj vnútro svalovej injekcie. Na základe dohody s držiteľom povolenia na uvedenie na trh výbor CHMP

dospel k názoru, že k dispozícii nie sú dostatočné dôkazy na podporu odporúčania podkožného podávania ceftriaxónu.

Na základe predložených údajov boli odporúčané rovnaké dávky pre obidve skupiny pacientov - pre mladších aj pre starších dospelých za predpokladu, že títo pacienti nemajú poruchu funkcie obličiek a pečene.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil štúdie, z ktorých vyplýva, že farmakokinetické vlastnosti ceftriaxónu nie sú výrazne zmenené u pacientov s poruchou funkcie obličiek a pečene, pričom tieto poruchy môžu skomplikovať akútne infekcie. V prípadoch závažnej poruchy funkcie obličiek a pečene sa však odporúča pozorné klinické sledovanie účinnosti a bezpečnosti.

Časť 4.3 – Kontraindikácie

Pozoroval sa nízky výskyt skríženej alergie medzi penicilínmi a cefalosporínmi 2. alebo 3. generácie. Použitie ceftriaxónu však bolo vylúčené, ak mal pacient v anamnéze závažnú bezprostrednú reakciu z precitlivenosti na akýkoľvek iný betalaktámový liek alebo akýkoľvek iný cefalosporín.

V tejto časti sa tiež uvádza, že roztoky ceftriaxónu obsahujúce lidokaín sa nikdy nemajú podávať intravenózne.

Časť 4.4 - Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Znenie informácie o mikroorganizme *C. difficile* a kolitíde súvisiacej s antibiotikami sa zmenilo v súlade s predchádzajúcimi harmonizačnými postupmi v súlade s článkom 30 pre betalaktámy a boli pridané reakcie z precitlivenosti a interakcie s liekmi obsahujúcimi vápnik. Liek Rocephin je kontraindikovaný u predčasne narodených novorodencov a donosených novorodencov, ktorí majú riziko vzniku bilirubínovej encefalopatie alebo ktorí dostávajú intravenózne infúzie obsahujúce vápnik.

V prípade, že ako rozpúšťadlo sa použije lidokaínový roztok, roztoky ceftriaxónu sa môžu používať iba ako vnútro svalová injekcia.

Boli tiež pridané nežiaduce udalosti, napríklad biliárna litiáza, biliárna stáza a renálna litiáza s krížovým odkazom na časť 4.8 (nežiaduce účinky).

Časť 4.5 - Liekové a iné interakcie

Aby sa dodržal súlad s Usmernením k súhrnu charakteristických vlastností lieku, výrok o nekompatibilitate s amsakrínom, vankomycínom, flukonazolom a aminoglykozidmi (uvedený v EU CSP) bol presunutý do časti 6.2 (Inkompatibility).

Výrok o neprítomnosti interakcie s alkoholom podobnej disulfirámu bol vypustený, keďže nie sú k dispozícii dostatočné dôkazy na jej vylúčenie.

Na žiadosť výboru CHMP bola pridaná informácia o liekových interakciách (DDI) s antikoagulantmi spolu s odporúčaním častého sledovania INR (medzinárodného normalizovaného pomeru).

Časť 4.6 – Fertilita, gravidita a laktácia

Z výrokov týkajúcich sa gravidity vyplýva, že ľudské skúseností sú obmedzené, keďže štúdie na zvieratách nepoukazujú na embryotoxický alebo teratogénny účinok, a že pri použití počas gravidity je potrebná obozretnosť.

Zmenilo sa znenie pre obdobie laktácie, pričom sa uvádza, že sa nedá vylúčiť riziko hnačky a plesňovej infekcie slizníc a že dojčenie by sa možno muselo prerušiť vzhľadom na tieto účinky.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil údaje, aby preukázal, že dávky ceftriaxónu až do 700 mg/kg nemajú významný vplyv na fertilitu alebo embryofetálny vývin, pričom štúdie, ktoré sa uskutočnili, sa považujú za dostatočné. Preto už neboli potrebné žiadne ďalšie zmeny.

Zmenené a doplnené znenie považoval výbor CHMP za prijateľné.

Časť 4.7 - Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Text, ktorý navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol prijatý s malou zmenou znenia.

Časť 4.8 - Nežiaduce účinky

Údaje na stanovenie frekvencie nežiaducich liekových reakcií s liekom Rocephin boli odvodené z klinických skúšaní.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh preradil nežiaduce udalosti, ktoré sa nepozorovali v štúdiách, do ďalšej kategórie „neznáme“ s pridaným vysvetlením v poznámke pod čiarou.

Do tabuľkového súhrnu nežiaducich udalostí v navrhnutom súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.8 bol pridaný výraz kŕče na základe kumulatívneho prieskumu udalostí súvisiacich s kŕčmi počas spoločného postupu vypracovania správy o periodickom rozbere bezpečnosti lieku Rocephin (PSUR).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek Rocephin sú eozinofília, leukopénia, trombocytopénia, hnačka, vyrážka a zvýšená hladina pečeňových enzýmov.

Časť 4.9 – Predávkovanie

Text, ktorý navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, že príznaky predávkovania - nevoľnosť, vracanie a hnačka sa nemôžu zmierniť hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou a že k dispozícii nie je žiadne špecifické antidotum, výbor CHMP považoval za prijateľný. Uvádza sa, že liečba predávkovania má byť symptomatická.

Časť 5.2 - Farmakokinetické vlastnosti

Boli predložené informácie o absorpcii, distribúcii, metabolizme a eliminácii. Ceftriaxón sa distribuuje najmä do mimobunkového priestoru. Ceftriaxón sa nemetabolizuje systémovo, ale črevnou flórou sa mení na neaktívne metabolity. Ceftriaxón sa vylučuje v nezmenenej forme obličkami (glomerulárnou filtráciou) a biliárnou sekréciou. Počas vylúčenia celkového ceftriaxónu u dospelých je asi 8 hodín. Celkový a renálny plazmatický klírens (celkového, t. j. voľného ceftriaxónu a ceftriaxónu naviazaného na proteín) ceftriaxónu závisí od dávky, zatiaľ čo renálny klírens voľného ceftriaxónu nezávisí od dávky.

Boli tiež pridané špeciálne populácie, napríklad pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene a pediatrická populácia. Počas je zvýšený u starších osôb a priemerný polčas eliminácie u osôb starších ako 75 rokov je zvyčajne dvojnásobný až trojnásobný v porovnaní s mladými dospelými. Tieto zmeny sú však zvyčajne malé a v prípade uspokojivej funkcie obličiek a pečene nie je potrebné zníženie dávky.

Časť 5.3 - Predklinické údaje o bezpečnosti

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol znenie pre časť 5.3 v súhrne charakteristických vlastností lieku, ktoré odzrkadľuje relevantné neklinické údaje o lieku Rocephin, ktoré slúžia ako informácia o bezpečnom klinickom používaní. Vzhľadom na ďalšie zmeny a doplnenia na zosúladenie znenia s odporúčaniami uvedenými v Usmernení k súhrnu charakteristických vlastností lieku (2009) výbor CHMP považoval túto časť za prijateľnú.

Písomná informácia pre používateľa

Zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku sa odzrkadlili tiež v písomnej informácii pre používateľa (ak sú relevantné pre používateľa) a boli schválené výborom CHMP. Na vnútroštátnej úrovni sa uskutočnilo testovanie zrozumiteľnosti.

Odôvodnenie zmeny v povolení (povoleniach) na uvedenie na trh

Na základe uvedených skutočností výbor CHMP usudzuje, že pomer prínosu a rizika pre liek Rocephin a súvisiace názvy je priaznivý a harmonizované dokumenty k informáciám o lieku sú schváliteľné.

Keďže

- výbor vzal do úvahy postúpenie veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES,
- výbor vzal na vedomie zistené rozdiely v častiach týkajúcich sa terapeutických indikácií, dávkovania a spôsobu podávania pre liek Rocephin a súvisiace názvy, ako aj v ďalších častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku,
- výbor preskúmal údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh z existujúcich klinických štúdií, publikovanej literatúry a kumulatívnych skúseností s bezpečnosťou lieku Rocephin uvedených v databáze spoločnosti s údajmi o bezpečnosti lieku odôvodňujúce navrhnutú harmonizáciu informácií o lieku,
- výbor schválil harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie na trh,

výbor CHMP odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh a súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa sú uvedené v prílohe III pre liek Rocephin a súvisiace názvy (pozri prílohu I).