Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Rocephin in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Zdravilo Rocephin vsebuje ceftriakson, cefalosporinski antibiotik, ki *in vitro* deluje proti različnim grampozitivnim in gramnegativnim bakterijam. Zdravilo Rocephin zavira bakterijske encime, ki so nujni za sintezo celične stene (sintezo peptidoglikana), s čimer povzroči odmiranje celic.

Zdravilo Rocephin je odobreno v 19 državah članicah EU, ki so zanj na nacionalni ravni odobrile različne povzetke glavnih značilnosti zdravila (SmPC). Zdravilo se daje parenteralno, bodisi z intramuskularnim injiciranjem, intravenskim injiciranjem ali infundiranjem. Na voljo je v obliki praška za raztopino za injiciranje ali infundiranje v vialah. Jakosti, ki so na voljo, so 250 mg, 500 mg, 1 g in 2 g. Na trgu v nekaterih državah članicah EU ni vseh navedenih jakosti. Viale z vehiklom vsebujejo bodisi sterilno vodo za injekcije bodisi 1-odstotno raztopino lidokainijevega klorida.

Zaradi različnih odločitev, ki so jih države članice na nacionalni ravni sprejele v zvezi z odobritvijo zdravila Rocephin in povezanih imen, je Evropska komisija obvestila Evropsko agencijo za zdravila o uradni napotitvi v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES, z namenom odprave razlik med nacionalno odobrenimi informacijami o zdravilu za zgoraj navedena zdravila in uskladitve teh informacij po vsej EU.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je pri pripravi usklajenih informacij o zdravilu upošteval vse povzetke glavnih značilnosti zdravila, ki so trenutno registrirani v državah članicah EU, v katerih je to zdravilo odobreno, objavljeno literaturo in kumulativne izkušnje z varnostjo zdravila Rocephin, ki jih je družba zabeležila v zbirki podatkov o varnosti zdravila in ki so obravnavane v ustreznih poglavjih krovnega dokumenta farmacevtske družbe (Core Data Sheet – CDS).

Zaključki v zvezi z uskladitvijo različnih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila so povzeti v nadaljevanju.

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Bakterijski meningitis

Odbor CHMP se je ob upoštevanju podatkov iz kliničnih študij in obsežnih kliničnih izkušenj s ceftriaksonom pri zdravljenju meningitisa pri odraslih in otrocih strinjal z usklajeno indikacijo „bakterijski meningitis“.

Okužbe spodnjih dihal

Trenutno veljavne smernice zahtevajo, da so indikacije specifične, kadar je to mogoče, saj je bilo ugotovljeno, da imajo različna klinična stanja, združena pod pojmom „okužbe spodnjih dihal“, različne vzroke in jih je zato včasih treba različno zdraviti. Na primer: če se ve, ali je bila pljučnica pridobljena v bolnišnici ali zunaj nje, je mogoče lažje sklepati o patogenih, ki so bili prisotni, zato sta bila definirana pojma „bolnišnična pljučnica (BP)“ in „zunajbolnišnična pljučnica (ZBP)“.

- Zunajbolnišnična pljučnica (ZBP)

Ceftriakson so uporabili kot primerjalno zdravilo v več nedavnih kliničnih preskušanjih novejših antibiotikov, vključno s ceftarolinom in ceftobiprolom. Študije kažejo, da so stopnje uspešnosti zdravljenja s ceftriaksonom in primerjalnimi zdravili podobno visoke. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil tudi eno pediatrično študijo, v kateri je sodelovalo 48 bolnikov, starih od dveh mesecev do pet let.

Odbor CHMP je na splošno menil, da je ceftriakson, ki so ga uporabili kot primerjalno zdravilo v preskušanjih za pridobitev dovoljenja za promet v EU, primerno zdravilo za zdravljenje ZBP pri odraslih in otrocih.

- Bolnišnična pljučnica (BP)

Odbor CHMP je na splošno menil, da so dokazi, ki podpirajo uporabo ceftriaksona pri bolnišnični pljučnici, zadostni, da se usklajena indikacija lahko odobri ob upoštevanju, da je BP vključena v indikacijo „okužbe spodnjih dihal" ali „pljučnica", ki sta trenutno odobreni v večini držav članic.

- Akutne eksacerbacije kroničnega bronhitisa (AEKB)

Ceftriakson je uporaben v primeru AEKB, četudi je bila podporna študija majhna. Kljub temu je ceftriakson primerno zdravilo, kadar je potrebno intravensko zdravljenje. Po premisleku je odbor CHMP sklenil, da se lahko odobri indikacija „akutne eksacerbacije kronične obstruktivne pljučne bolezni".

Intraabdominalne okužbe

Odbor CHMP je ugotovil, da večina kliničnih podatkov izhaja iz študij, ki so bile opredeljene kot študije pri zapletenih intraabdominalnih okužbah, čeprav so vključevale zelo različna stanja. Ker pa obstajajo vse večja razhajanja v opredelitvi zapletenih intraabdominalnih okužb in ker veliko kliničnih zdravnikov ta pojem zavrača, so bile kot indikacija za ceftriakson odobrene intraabdominalne okužbe. Poleg tega se osnutek dodatka k dokumentu *Navodila za vrednotenje zdravil, indiciranih za zdravljenje bakterijskih okužb (CPMP/EWP/558/95 rev 2)*, nanaša samo na intraabdominalne okužbe. Posledično je odbor CHMP menil, da je besedilo indikacije „intraabdominalne okužbe" sprejemljivo.

Okužbe sečil, vključno s pielonefritisom

Odbor CHMP je menil, da na splošno obstaja dovolj podatkov iz randomiziranih kontroliranih preskušanj, da je mogoče podpreti indikacijo pri okužbah sečil (vključno s pielonefritisom). Vendar ni pričakovati, da bi se parenteralni antibiotik predpisoval ali da bi ga bilo primerno uporabljati pri zares nezapletenih okužbah sečil. Zato je omejil indikacijo na zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom.

Okužbe kosti in sklepov

Nekaj dokazov iz kliničnih študij, ki podpirajo indikacijo „okužbe kosti in sklepov", je na voljo. Zato se je odbor CHMP na podlagi razpoložljivih podatkov in dejstva, da je bil ceftriakson odobren za okužbe kosti in sklepov v večini držav članic, strinjal z usklajeno indikacijo: okužbe kosti in sklepov.

Okužbe kože in mehkih tkiv

Razpoložljivi podatki kažejo, da ceftriakson s svojim protimikrobnim delovanjem ni primerna učinkovina za indikacijo pri nezapletenih okužbah kože in mehkih tkiv. Obstajajo pa zadostni podatki, da se lahko za ceftriakson uskladi indikacija pri zapletenih okužbah kože in mehkih tkiv, saj predloženi klinični podatki večinoma izhajajo iz študij, opredeljenih kot študije pri zapletenih okužbah kože in mehkih tkiv. Odbor CHMP se je zato strinjal s predlaganim besedilom „zapletene okužbe kože in mehkih tkiv".

Bakterijski endokarditis

Vsi podatki iz kliničnih preskušanj, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, izhajajo iz odprtih, retrospektivnih ali opazovalnih nekontroliranih študij, ki so vključevale majhno število bolnikov. Dognanja o precejšnji sposobnosti penetracije v tkiva, protimikrobnem delovanju in farmakokinetiki ter farmakokinetiki/farmakodinamiki tvorijo znanstveno podlago za odobritev uporabe ceftriaksona za zdravljenje bakterijskega endokarditisa.

Bakteriemija

Podatki, ki so bili predloženi za različne indikacije, kažejo, da je bilo v klinične študije vključenih dovolj bolnikov z bakteriemijo, da je mogoče zaključiti, da se ceftriakson lahko uporablja pri odobrenih indikacijah, kadar je prisotna bakteriemija. Odbor CHMP je upošteval, da je predlagano besedilo za indikacijo usklajeno z besedilom, ki je že bilo odobreno za podobne antibiotike.

Okužbe z oslabljenimi obrambnimi mehanizmi

Indikacija „okužbe pri bolnikih z oslabljenimi obrambnimi mehanizmi“, ki jo je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ni zadostno podprta s podatki. Zato je imetnik dovoljenja predlagal spremenjeno indikacijo „ceftriakson se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov s povišano telesno temperaturo, ki je domnevno posledica bakterijske okužbe“, ki je po mnenju odbora CHMP sprejemljiva.

Akutno vnetje srednjega ušesa

Na splošno dokazi iz kontroliranih kliničnih preskušanj kažejo, da je ceftriakson učinkovit pri zdravljenju akutnega vnetja srednjega ušesa.

Preprečevanje perioperativnih okužb

Dokazi kažejo, da je ceftriakson učinkovit pri preprečevanju perioperativnih okužb pri različnih vrstah kirurških posegov, kot so na primer operacija srca, ortopedska operacija, operacija genitourinarnega trakta in transuretralna resekcija prostate (TURP).

Gonoreja, gonokokni artritis, gonokokna okužba očesa

Dokazi kažejo na precejšnjo klinično učinkovitost ceftriaksona pri zdravljenju gonoreje, kadar se uporablja za zdravljenje z enkratnimi odmerki. Odbor CHMP je menil, da ni dovolj podatkov, da bi lahko utemeljili podvrsti bolezni gonokokni artritis in gonokokna okužba očesa kot ločeni indikaciji, zato ju je izbrisal iz povzetka glavnih značilnosti zdravila kot ločeni indikaciji.

Sifilis, vključno z nevrosifilisom

Razpoložljivi klinični podatki, ki podpirajo učinkovitost ceftriaksona pri zdravljenju sifilisa, so omejeni. Še manj pa je podatkov o učinkovitosti pri bolnikih z nevrosifilisom. Na podlagi predloženih podatkov je odbor CHMP menil, da je ceftriakson koristen pri zdravljenju sifilisa.

Lymska borelioza

Dokazi kažejo, da je ceftriakson koristen pri zgodnji (II. stadij) in tudi pozni (III. stadij) diseminirani lymski boreliozi, priporočajo pa ga tudi trenutno veljavne klinične smernice. Odbor CHMP je zato menil, da je predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da se v indikacijo dodata pojma II. stadij in III. stadij, sprejemljiv.

Druge indikacije

Odbor CHMP se je strinjal s predlogom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da se izbriše indikacija za sinusitis, faringitis in prostatitis zaradi pomanjkanja zanesljivih kliničnih preskušanj pri teh boleznih. Izbrisali so tudi indikacijo „purpura fulminans“, saj so se strinjali, da je ta bolezen znak določenih okužb, ki so že zajete v navedenih indikacijah.

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočila za odmerjanje so navedena v preglednici glede na režime odmerjanja pri posamezni indikaciji za: odrasle in otroke, starejše od 12 let (≥ 50 kg), novorojenčke, dojenčke in otroke, stare od 15 dni do 12 let (< 50 kg), ter novorojenčke, stare od 0 do 14 dni.

Zdravilo Rocephin se lahko daje z najmanj 30-minutnim intravenskim infundiranjem (priporočena pot uporabe), počasnim intravenskim injiciranjem, ki traja 5 minut, ali globokim intramuskularnim

injiciranjem. Odbor CHMP je menil, da ni dovolj podatkov, ki bi podprli priporočilo za subkutano dajanje ceftriaksona, s čimer se je strinjal tudi imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Predloženi podatki kažejo, da so bili za obe populaciji (mlajše in starejše odrasle) priporočeni enaki odmerki, razen ob prisotnosti pomembne okvare delovanja ledvic ali jeter.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil študije, ki kažejo, da farmakokinetika ceftriaksona ni bistveno drugačna pri bolnikih z okvarami ledvic ali jeter, ki lahko sicer povzročijo zaplete pri akutnih okužbah. Kljub temu so v primeru hude okvare ledvic ali jeter priporočili skrbno klinično spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravila.

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

Obstaja majhna incidenca navzkrižne alergije na peniciline in cefalosporine 2. ali 3. generacije. Vseeno pa je uporaba ceftriaksona izključena, če se je pri bolniku v preteklosti pojavila huda takojšnja preobčutljivostna reakcija na kateri koli drugi betalaktamski antibiotik ali kateri koli drugi cefalosporin.

V tem poglavju je tudi navedeno, da se raztopine ceftriaksona, ki vsebujejo lidokain, ne smejo dajati intravensko.

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Besedilo z informacijami o bakteriji *C. difficile* in kolitisu, povezanem z uporabo antibiotikov, so spremenili v skladu s predhodnimi postopki usklajevanja po členu 30 za betalaktame in vključili preobčutljivostne reakcije ter interakcije z zdravili, ki vsebujejo kalcij. Zdravilo Rocephin je kontraindicirano pri nedonošenčkih in donošenčkih, pri katerih obstaja tveganje za pojav bilirubinske encefalopatije ali ki prejemajo intravenske infuzije, ki vsebujejo kalcij.

Kadar se kot vehikel uporablja raztopina lidokaina, se lahko raztopine ceftriaksona dajejo samo z intramuskularnim injiciranjem.

Prav tako so bili vključeni neželeni dogodki, kot so žolčni kamni, zastoj žolča in ledvični kamni, s sklicevanjem na poglavje 4.8 (neželeni učinki).

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Da bi zagotovili skladnost s smernicami za povzetek glavnih značilnosti zdravila, je bilo besedilo o inkompatibilnosti z amsakrinom, vankomicinom, flukonazolom in aminoglikozidi (ki je vključeno v dokument EU „Ključna informacija o varnosti zdravila“) prestavljeno v poglavje 6.2 (Inkompatibilnosti).

Trditev o odsotnosti medsebojnega delovanja z alkoholom, ki je podobno kot pri disulfiramu, je bila izbrisana, saj ni zadostnih dokazov, da bi ga lahko izključili.

Na zahtevo odbora CHMP so bile vključene informacije o medsebojnem delovanju zdravila z antikoagulanti, skupaj s priporočilom o rednem spremljanju mednarodnega normiranega razmerja (INR).

Poglavje 4.6 – Plodnost, nosečnost in dojenje

V zvezi z nosečnostjo je navedeno, da je izkušenj pri ljudeh malo, da študije na živalih niso pokazale embriotoksičnega ali teratogenega učinka in da je pri uporabi zdravila med nosečnostjo potrebna previdnost.

Besedilo v zvezi z dojenjem je bilo spremenjeno, tako da je bila vključena navedba, da ni mogoče izključiti tveganja za drisko ter glivično okužbo sluznic in da je zaradi teh neželenih učinkov včasih treba prenehati dojenje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podatke, ki kažejo, da odmerki ceftriaksona do 700 mg/kg niso pomembno vplivali na plodnost ali razvoj ploda oziroma zarodka, izvedene študije pa so bile ocenjene kot ustrezne. Na podlagi tega niso bile potrebne nobene druge spremembe.

Odbor CHMP je menil, da je spremenjeno besedilo sprejemljivo.

Poglavje 4.7 – Vpliv na sposobnosti vožnje in upravljanja strojev

Besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je bilo odobreno z manjšimi spremembami.

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

Podatki za določitev pogostnosti neželenih učinkov zdravila Rocephin so bili pridobljeni v kliničnih preskušanjih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je neželene učinke, ki jih v študijah niso opazili, prerazporedil v dodatno kategorijo „neznana“ in dodal opombo s pojasnilom.

Na podlagi kumulativnega pregleda dogodkov, povezanih s konvulzijami, ki so ga opravili med postopkom delitve dela pri oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za zdravilo Rocephin, je bil v preglednico s povzetkom neželenih učinkov v poglavju 4.8 predlaganega povzetka glavnih značilnosti zdravila vključen pojem „konvulzije“.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri uporabi zdravila Rocephin, so eozinofilija, levkopenija, trombocitopenija, driska, izpuščaj in povišani jetrni encimi.

Poglavje 4.9 – Preveliko odmerjanje

Besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in ki navaja, da simptomov prevelikega odmerjanja (slabosti, bruhanja in driske) ni mogoče ublažiti s hemodializo ali peritonealno dializo in da posebnega antidota ni, je po mnenju odbora CHMP sprejemljivo. Navedeno je tudi, da mora biti zdravljenje prevelikega odmerjanja simptomatsko.

Poglavje 5.2 – Farmakokinetične lastnosti

Predloženi so bili podatki o absorpciji, porazdelitvi, presnovi in izločanju. Ceftriakson se porazdeli predvsem v zunajcelični prostor. Ceftriakson se ne presnavlja sistemsko, temveč se zaradi delovanja mikroorganizmov v debelem črevesu pretvori v neaktivne presnovke. V nespremenjeni obliki se izloča skozi ledvica (z glomerulno filtracijo) in z žolčem. Razpolovni čas izločanja celotnega ceftriaksona pri odraslih je približno osem ur. Skupni in ledvični plazemski očistek (celotnega, tj. prostega in na beljakovine vezanega) ceftriaksona je odvisen od odmerka, medtem ko ledvični očistek prostega ceftriaksona ni.

Vključene so bile tudi posebne populacije, kot so na primer bolniki z okvaro ledvic ali jeter in pediatrična populacija. Razpolovni čas se pri starejših podaljša, pri čemer je pri osebah, starejših od 75 let, povprečen razpolovni čas izločanja običajno dva- do trikrat daljši kot pri mlajših odraslih. Vendar so spremembe običajno majhne, zato zmanjšanje odmerka ni potrebno, če je delovanje ledvic in jeter zadovoljivo.

Poglavje 5.3 – Predklinični podatki o varnosti

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal besedilo za poglavje 5.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila, v katerem so povzeti zadevni predklinični podatki o zdravilu Rocephin, ki bi lahko prispevali k varni klinični uporabi. Ob upoštevanju dodatnih sprememb za uskladitev besedila s priporočili smernic za povzetek glavnih značilnosti zdravila (2009) je odbor CHMP menil, da je to poglavje sprejemljivo.

Navodilo za uporabo

Spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki so pomembne za uporabnika, so bile vključene tudi v navodilo za uporabo in odobrene s strani odbora CHMP. Opravljeno je bilo tudi preverjanje berljivosti na nacionalni ravni.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj(a) za promet z zdravilom

Na podlagi zgoraj navedenega je odbor CHMP menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Rocephin in povezanih imen ugodno in da se usklajeni dokumenti z informacijami o zdravilu lahko odobrijo.

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES;
- Odbor je proučil ugotovljena neskladja med poglavji o terapevtskih indikacijah, odmerjanju in načinu uporabe za zdravilo Rocephin in povezana imena ter tudi preostala poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila;
- Odbor je pregledal predložene podatke imetnika dovoljenja za promet z zdravilom iz obstoječih kliničnih študij in objavljene literature ter podatke o kumulativnih izkušnjah z varnostjo zdravila Rocephin, zabeležene v zbirki podatkov o varnosti zdravila, ki utemeljujejo predlagano uskladitev informacij o zdravilu;
- Odbor se je strinjal z uskladitvijo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo, ki so jo predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom;

je CHMP priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Rocephin in povezanimi imeni, za katera so povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo določeni v Prilogi III (glejte Prilogo I).