

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Rocephin og relaterede navne (se bilag I)

Rocephin indeholder ceftriaxon, der er et antibiotikum i gruppen af cephalosporiner med in vitro-aktivitet mod en række grampositive og gramnegative bakterier. Rocephin hæmmer bakterielle enzymer, der er nødvendige til syntese af cellevæggen (peptidoglycan-syntese), og medfører derved celledød.

Rocephin er godkendt i 19 EU-medlemsstater med forskellige nationalt godkendte produktresuméer. Rocephin administreres parenteralt ved enten intramuskulær injektion, intravenøs injektion eller infusion. Rocephin leveres i hætteglas som et pulver til injektionsvæske, opløsning, eller infusionsvæske, opløsning. Det leveres i styrkerne 250 mg, 500 mg, 1 g og 2 g. Ikke alle styrker markedsføres i alle i EU's medlemsstater. Hætteglassene med solvens indeholder enten sterilt vand til injektionsvæsker eller en 1 % lidokainhydrochloridopløsning.

På grund af medlemsstaternes divergerende nationale afgørelser ved godkendelsen af Rocephin og relaterede navne foretog Europa-Kommissionen en officiel indbringelse for EMA i medfør af artikel 30 i direktiv 2001/83/EF med henblik på at ophæve divergenserne mellem de nationalt godkendte produktoplysninger for ovennævnte produkter og dermed harmonisere dem i EU.

Ved udarbejdelsen af de harmoniserede produktoplysninger tog indehaveren af markedsføringstilladelsen udgangspunkt i de aktuelt registrerede produktresuméer i alle de EU-medlemsstater, hvor der er en aktiv registrering, den publicerede litteratur og de akkumulerede sikkerhedserfaringer med Rocephin, således som disse er registreret i de pågældende afsnit af virksomhedens centrale datablad.

I det følgende gives en sammenfatning af konklusionerne om harmoniseringen af produktresuméets forskellige afsnit.

Punkt 4.1 – Terapeutiske indikationer

Bakteriel meningitis

På grundlag af data fra kliniske undersøgelser og omfattende kliniske erfaringer med ceftriaxon til behandling af meningitis hos voksne og børn vedtog CHMP den harmoniserede indikation "bakteriel meningitis".

Nedre luftvejsinfektioner

I henhold til nugældende retningslinjer skal indikationer om muligt være specifikke; de forskellige kliniske tilstande, der er samlet under betegnelsen nedre luftvejsinfektioner, har således forskellig ætiologi og skal derfor behandles forskelligt. Som eksempel kan nævnes, at det forhold, om pneumoni er erhvervet i hospitalsomgivelser eller ikke, giver supplerende fingerpeg om de involverede patogener og har ført til definitionerne af hospitalserhvervet pneumoni og samfundserhvervet pneumoni.

- Samfundserhvervet pneumoni

Ceftriaxon har været sammenligningsstof i flere nylige kliniske undersøgelser af nyere antibakterielle lægemidler, herunder ceftarolin og ceftobiprol. I undersøgelserne er beskrevet lige høje succesrater med ceftriaxon og sammenligningsbehandlingerne. Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde desuden en pædiatrisk undersøgelse med 48 patienter i alderen 2 måneder til 5 år.

Overordnet fandt CHMP, at ceftriaxon, på baggrund af anvendelsen som sammenligningsstof i kliniske undersøgelser med henblik på EU-godkendelsen, er velegnet til behandling af samfundserhvervet pneumoni hos voksne og børn.

- Hospitalserhvervet pneumoni

Overordnet fandt CHMP, at evidensen for anvendelse af ceftriaxon ved hospitalserhvervet pneumoni var tilstrækkelig til godkendelse af den harmoniserede indikation, når det tages i betragtning, at hospitalserhvervet pneumoni indgår i indikationerne nedre luftvejsinfektioner eller "pneumoni", som aktuelt er godkendt i størstedelen af medlemsstaterne.

- Akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis

Ceftriaxon er nyttigt ved akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis, skønt undersøgelsen til støtte herfor var lille. Ceftriaxon har alligevel berettigelse, når der er behov for intravenøs behandling. Alt i alt fandt CHMP, at indikationen "akutte eksacerbationer af kronisk obstruktiv lungesygdom" kan godkendes.

Intraabdominale infektioner

CHMP bemærkede, at størstedelen af de kliniske data hidrører fra undersøgelser, som havde overskriften komplicerede intraabdominale infektioner, men dækkede et bredt spektrum af lidelser. Intraabdominale infektioner blev dog godtaget som indikation for ceftriaxon, da der er voksende uenighed om definitionen af komplicerede intraabdominale infektioner, en betegnelse, som mange klinikere ikke kan acceptere. Desuden anvendes udelukkende betegnelsen intraabdominale infektioner i udkastet til et tillæg til CHMP's retningslinjer for vurdering af lægemidler til behandling af bakterielle infektioner ("*Guideline on the Evaluation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Bacterial Infections*" (CPMP/EWP/558/95 rev 2)). CHMP fandt derfor, at ordlyden af indikationen intraabdominale infektioner kan godtages.

Urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis

CHMP fandt, at der overordnet er tilstrækkelige data fra randomiserede kontrollerede undersøgelser til dokumentation af indikationen urinvejsinfektioner (herunder pyelonefritis). Et parenteralt antibiotikum vil normalt ikke blive ordineret ved egentlige ukomplicerede urinvejsinfektioner og er ikke hensigtsmæssigt. CHMP begrænsede derfor indikationen til komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis.

Infektioner i knogler og led

Der er nogen evidens fra kliniske undersøgelser til støtte for indikationen infektioner i knogler og led. På baggrund af de foreliggende data og af, at ceftriaxon er godkendt i størstedelen af medlemsstaterne til infektioner i knogler og led, godkendte CHMP den harmoniserede indikation: infektioner i knogler og led.

Infektioner i hud og underliggende væv

Ud fra de foreliggende data findes den antimikrobielle aktivitet af ceftriaxon ikke velegnet til indikationen ukomplicerede infektioner i hud og underliggende væv. Der er tilstrækkelige data til harmonisering af indikationen komplicerede infektioner i hud og underliggende væv, da denne betegnelse er anvendt i størstedelen af de forelagte kliniske data. CHMP tilsluttede sig derfor den foreslåede ordlyd "komplicerede infektioner i hud og underliggende væv".

Bakteriel endokarditis

De kliniske data fra indehaveren af markedsføringstilladelsen er alle fra åbne, retrospektive undersøgelser eller observationsundersøgelser med få patienter. Den generelt gode vævspenetration, den antibakterielle aktivitet og de farmakokinetiske og

farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold giver videnskabeligt grundlag for et rationale for anvendelse af ceftriaxon til behandling af bakteriel endokarditis.

Bakteriæmi

Af de forelagte data for de forskellige indikationer fremgår det, at der indgik tilstrækkeligt med patienter med bakteriæmi i de kliniske undersøgelser, hvorfor det kan konkluderes, at ceftriaxon kan anvendes til de godkendte indikationer ved bakteriæmi. Det bemærkedes, at forslaget til indikationen er på linje med den godkendte ordlyd for tilsvarende antibiotika.

Infektioner ved svækkede forsvarsmekanismer

Markedsføringstilladelsesindehaverens forslag "infektioner hos patienter med svækkede forsvarsmekanismer" fandtes ikke tilstrækkeligt underbygget med data. Derfor foresloges den reviderede indikation "ceftriaxon kan anvendes til behandling af neutropene patienter med feber af formodet bakteriel årsag", som kunne godtages af CHMP.

Akut otitis media

Overordnet foreligger der evidens fra kontrollerede kliniske undersøgelser for, at ceftriaxon er effektivt til behandling af akut otitis media.

Profylakse af perioperative infektioner

Der er evidens for virkningen af ceftriaxon til perioperativ profylakse af infektioner ved en række forskellige typer operationer såsom hjerteoperationer, ortopædiske operationer, urogenitale operationer og transuretral prostatektomi.

Gonoré, gonokok-arthritis, gonokok-øjeninfektioner

Der er påvist god klinisk virkning af ceftriaxon som enkeltdosisbehandling af gonoré. CHMP fandt dataene utilstrækkelige til at berettiggende underkategorierne gonokok-arthritis og gonokok-øjeninfektioner, der derfor blev slettet som selvstændige indikationer i produktresuméet.

Syfilis, herunder neurosyfilis

Der foreligger begrænsede data om ceftriaxons virkning til behandling af syfilis. Data vedrørende patienter med neurosyfilis er endnu mere begrænsede. På baggrund af de forelagte data var CHMP af den opfattelse, at ceftriaxon er nyttigt til behandling af syfilis.

Lyme-borreliose

Ceftriaxon er påvist at være gavnligt ved dissemineret Lyme-borreliose i både tidligt (II) og sent (III) stadium, og det anbefales i gældende kliniske retningslinjer. CHMP kunne derfor godtage markedsføringstilladelsesindehaverens forslag om at tilføje betegnelserne stadium II og stadium III til denne indikation.

Andre indikationer

CHMP tilsluttede sig markedsføringstilladelsesindehaverens forslag om at slette indikationen sinusitis, faryngitis og prostatitis på grund af sparsomme fyldestgørende kliniske undersøgelser. "Purpura fulminans" blev slettet som indikation, da den blev anset for at være en manifestation af specifikke infektioner, der i forvejen er dækket af indikationerne.

Punkt 4.2 – Dosering og administration

Dosering

Dosisanbefalinger er givet i tabelform svarende til doseringsplanerne for hver indikation til voksne og børn over 12 år (≥ 50 kg), nyfødte, spædbørn og børn fra 15 dage til 12 år (< 50 kg) samt nyfødte i alderen 0-14 dage.

Rocephin kan indgives ved intravenøs infusion over mindst 30 minutter (den foretrukne administrationsvej), ved langsom intravenøs injektion over fem minutter eller ved dyb intramuskulær injektion. Både indehaveren af markedsføringstilladelsen og CHMP fandt dataene utilstrækkelige til at underbygge anbefalingen om subkutan administration af ceftriaxon.

Ud fra forelagte data anbefales samme doser til begge populationer – yngre og ældre voksne – forudsat at der ikke er relevant nedsat nyre- eller leverfunktion.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har forelagt undersøgelser, der viser, at farmakokinetikken af ceftriaxon ikke afviger væsentligt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, der begge kan være komplikationer ved akutte infektioner. Ved stærkt nedsat nyre- eller leverfunktion anbefales dog tæt klinisk overvågning af sikkerhed og virkning.

Punkt 4.3 – Kontraindikationer

Der er lav forekomst af krydsallergi mellem penicilliner og anden- og tredje generations cefalosporiner. Dog udelukkes det at anvende ceftriaxon ved anamnese med tidligere svær hypersensibilitet af straks-typen over for andre betalactamantibiotika eller cefalosporiner.

Under dette punkt angives desuden, at lidocainholdige opløsninger af ceftriaxon aldrig må indgives intravenøst.

Punkt 4.4 – Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Oplysningerne om *C. difficile* og antibiotika-associeret colitis er blevet omformuleret, så de er på linje med den tidligere artikel 30-harmoniseringsprocedure for betalactamer og medtager hypersensitivitetsreaktioner og interaktioner med calciumholdige produkter. Rocephin er kontraindiceret hos præmature og fuldbårne nyfødte, som har risiko for at udvikle bilirubin-encefalopati eller er i behandling med calciumholdige intravenøse infusionsvæsker.

Hvis solvensen er en lidocainopløsning, må opløsningen af ceftriaxon kun anvendes intramuskulært.

Bivirkninger såsom cholelithiasis, kolestase og nyresten er ligeledes medtaget med en krydshenvisning til punkt 4.8 (bivirkninger).

Punkt 4.5 – Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Angivelsen af uforlidelighed med amsacrin, vancomycin, fluconazol og aminoglykosider (som indgår i de centrale sikkerhedsoplysninger for EU) er flyttet til punkt 6.2 (Uforlideligheder) i henhold til retningslinjerne for produktresuméer.

Angivelsen af manglende disulfiram-lignende interaktion med alkohol er slettet, da evidensen herfor er utilstrækkelig.

På anmodning af CHMP er der medtaget oplysninger om lægemiddelinteraktioner med antikoagulantia foruden en anbefaling om hyppig overvågning af INR (international normalised ratio).

Punkt 4.6 – Fertilitet, graviditet og amning

Anvisningerne for graviditet nævner, at erfaringer hos mennesker er begrænsede, at dyreundersøgelser ikke tyder på embryotoksisk eller teratogen virkning, og at der bør udvises forsigtighed ved anvendelse under graviditet.

Der blev foretaget rettelser i ordlyden om ammeperioden med angivelse af, at risikoen for diarré og svampeinfektion af slimhinder ikke kan udelukkes, og at det kan være nødvendigt at ophøre med amning på grund af disse virkninger.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har forelagt data, der viser, at doser på op til 700 mg/kg af ceftriaxon var uden nævneværdig virkning på fertilitet eller embryoføtal udvikling. De udførte undersøgelser anses for fyldestgørende. Der var derfor ikke behov for yderligere ændringer.

Den ændrede ordlyd blev godkendt af CHMP.

Punkt 4.7 – Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Den af markedsføringstilladelsesindehaveren foreslåede tekst blev godkendt med en mindre ændring af ordlyden.

Punkt 4.8 – Bivirkninger

Af de kliniske undersøgelser blev der udledt data til bestemmelse af hyppigheden af bivirkninger med Rocephin.

Markedsføringstilladelsesindehaveren har flyttet angivelsen af bivirkninger, der ikke blev iagttaget i undersøgelserne, til tillægskategorien "ukendt" med en forklarende fodnote.

Betegnelsen kramper er tilføjet i oversigtstabellen over bivirkninger i punkt 4.8 af det foreslåede produktresumé efter en kumulativ gennemgang af krampelaterede hændelser under en arbejdsdelingsprocedure i forbindelse med en periodisk opdateret sikkerhedsrapport (PSUR) for Rocephin.

De hyppigst indberettede bivirkninger for Rocephin er eosinofili, leukopeni, trombocytopeni, diarré, udslæt og forhøjede leverenzzymer.

Punkt 4.9 – Overdosering

CHMP godkendte den af markedsføringstilladelsesindehaveren foreslåede tekst om, at symptomerne på overdosering – kvalme, opkastning og diarré – ikke kan reduceres ved hæmodialyse eller peritonealdialyse, og at der ikke er nogen specifik antidot. Det angives, at behandling af overdosering bør være symptomatisk.

Punkt 5.2 – Farmakokinetiske egenskaber

Der er givet oplysninger om absorption, fordeling, metabolisering og udskillelse. Ceftriaxon fordeles primært i ekstracellulærrummet. Ceftriaxon metaboliseres ikke systemisk, men omdannes af tarmfloraen til inaktive metabolitter. Ceftriaxon udskilles uændret renalt (ved glomerulær filtration) og ved biliær sekretion. Eliminationshalveringstiden af totalt ceftriaxon hos voksne er ca. 8 timer. Den totale og renale plasmaclearance af (totalt, dvs. frit plus proteinbundet) ceftriaxon er dosisafhængig i modsætning til den renale clearance af frit ceftriaxon.

Særlige populationer såsom patienter med nedsat nyre- og leverfunktion og den pædiatriske population er ligeledes medtaget. Halveringstiden er øget hos ældre, og hos ældre over 75 år er den gennemsnitlige eliminationshalveringstid sædvanligvis 2-3 gange så lang som hos unge voksne. Normalt er ændringerne dog små, og dosisreduktion er ikke nødvendig, hvis nyre- og leverfunktionen er tilfredsstillende.

Punkt 5.3 – Prækliniske sikkerhedsdata

Til produktresuméets punkt 5.3 har indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslået en ordlyd, som afspejler de relevante ikke-kliniske data med Rocephin, der kan være informative med henblik på sikker klinisk anvendelse. Dette blev godtaget af CHMP i betragtning af de yderligere ændringer, der bringer ordlyden i overensstemmelse med anbefalingerne i retningslinjerne for produktresuméer (2009).

Indlægsseddel

Ændringerne i produktresuméet blev afspejlet i indlægssedlen i det omfang, de er relevante for brugeren, hvilket blev godtaget af CHMP. Der er foretaget læsbarhedstest på nationalt plan.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen (-tilladelserne)

På ovenstående grundlag finder CHMP benefit/risk-forholdet for Rocephin og relaterede navne positivt og kan godkende de harmoniserede produktinformationer.

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede henvisningen i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF,
- udvalget behandlede de konstaterede divergenser for Rocephin og relaterede navne hvad angår terapeutiske indikationer, dosering, administrationsvej og de øvrige afsnit i produktresuméet,
- udvalget gennemgik de data, der er forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen fra eksisterende kliniske undersøgelser, og de akkumulerede sikkerhedserfaringer med Rocephin fra virksomhedens sikkerhedsdatabase, som begrundet den foreslåede harmonisering af produktinformationen,
- udvalget godtog den harmonisering af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, der er foreslået af indehaverne af markedsføringstilladelse,

anbefalede CHMP ændring af betingelserne for de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Rocephin og relaterede navne (se bilag I).