

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Rocephin und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Rocephin enthält Ceftriaxon, ein Cephalosporin (Antibiotikum), das *in vitro* gegen eine Reihe von grampositiven und gramnegativen Bakterien wirkt. Rocephin hemmt bakterielle Enzyme, die für die Zellwandsynthese (Peptidoglykansynthese) erforderlich sind, und führt dadurch zum Zelltod.

Rocephin ist in 19 EU-Mitgliedstaaten mit unterschiedlichen national zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels zugelassen. Rocephin wird parenteral entweder durch intramuskuläre Injektion, intravenöse Injektion oder Infusion verabreicht. Das Arzneimittel ist in Durchstechflaschen als Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung erhältlich. Erhältliche Stärken sind 250 mg, 500 mg, 1 g und 2 g. Nicht alle Stärken sind in allen EU-Mitgliedstaaten auf dem Markt. Die Durchstechflaschen mit Lösungsmittel enthalten entweder steriles Wasser für Injektionszwecke oder 1-prozentige Lidocainhydrochlorid-Lösung.

Aufgrund der voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten in Bezug auf die Zulassung von Rocephin und zugehörigen Bezeichnungen setzte die Europäische Kommission die EMA über eine offizielle Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG in Kenntnis, um die Abweichungen zwischen den einzelstaatlich genehmigten Produktinformationen für die oben genannten Arzneimittel zu beheben und sie so innerhalb der Europäischen Union zu harmonisieren.

Für die Erstellung der harmonisierten Produktinformationen berücksichtigte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die aktuellen registrierten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels aller EU-Mitgliedstaaten mit einer laufenden Zulassung, die veröffentlichte Literatur sowie die gesammelte Sicherheitserfahrung im Zusammenhang mit Rocephin wie in der Arzneimittelsicherheitsdatenbank des Unternehmens aufgeführt und in den entsprechenden Abschnitten des Stammdatenblattes des Unternehmens dargestellt.

Die Schlussfolgerungen in Bezug auf die Harmonisierung der verschiedenen Abschnitte der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind im Folgenden zusammengefasst.

Abschnitt 4.1 - Anwendungsgebiete

Bakterielle Meningitis

Unter Berücksichtigung der Daten aus klinischen Studien und der umfangreichen klinischen Erfahrung mit Ceftriaxon bei der Behandlung von Meningitis bei Erwachsenen und Kindern stimmte der CHMP dem harmonisierten Anwendungsgebiet „Bakterielle Meningitis“ zu.

Infektionen der unteren Atemwege

Die aktuellen Richtlinien erfordern spezifische Anwendungsgebiete, wenn möglich, da festgestellt wurde, dass die verschiedenen klinischen Erkrankungen, die unter dem Begriff „Infektionen der unteren Atemwege“ zusammengefasst werden, unterschiedliche Ätiologien haben und daher unterschiedliche Behandlungen erfordern können. Zum Beispiel, ob eine Lungenentzündung in einem Krankenhaus erworben wurde oder nicht, bietet zusätzliche Hinweise auf die beteiligten Krankheitserreger und hat zu den Definitionen „im Krankenhaus erworbene Pneumonie“ und „ambulant erworbene Pneumonie“ geführt.

- Ambulant erworbene Pneumonie

Ceftriaxon wurde in mehreren kürzlich durchgeführten klinischen Prüfungen mit neueren antibakteriellen Arzneimitteln, einschließlich Ceftarolin und Ceftobiprol, als Komparator angewendet. Die Studien berichteten über ähnlich hohe Erfolgsraten sowohl für Ceftriaxon als auch

die Vergleichsregime. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichte außerdem eine pädiatrische Studie ein, an der 48 Patienten im Alter von 2 Monaten bis 5 Jahren teilnahmen.

Insgesamt ist der CHMP der Ansicht, dass Ceftriaxon, das in den EU-Zulassungsstudien als Vergleichspräparat angewendet wurde, ein geeignetes Mittel für die Behandlung ambulant erworbener Pneumonie bei Erwachsenen und Kindern ist.

- Im Krankenhaus erworbene Pneumonie

Insgesamt ist der CHMP der Ansicht, dass die Evidenz für die Anwendung von Ceftriaxon bei im Krankenhaus erworbener Pneumonie für die Annahme des harmonisierten Anwendungsgebietes hinreichend ist, berücksichtigt man, dass im Krankenhaus erworbene Pneumonie in den Anwendungsgebieten „Infektionen der unteren Atemwege“ oder „Pneumonie“, die derzeit in der Mehrheit der Mitgliedstaaten zugelassen sind, enthalten ist.

- Akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis

Ceftriaxon ist in Fällen von akuten Exazerbationen einer chronischen Bronchitis von Nutzen, obwohl die unterstützende Studie klein war. Dennoch hat Ceftriaxon seinen Platz in der klinischen Praxis, wenn eine intravenöse Behandlung erforderlich ist. Alles in allem war der CHMP der Ansicht, dass das Anwendungsgebiet „Akute Exazerbationen einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung“ zugelassen werden kann.

Intraabdominelle Infektionen

Der CHMP stellte fest, dass die meisten klinischen Daten aus Studien stammen, die von komplizierten intraabdominellen Infektionen sprechen, obwohl diese Studien eine Vielzahl von Erkrankungen beinhalteten. Allerdings wurde „Intraabdominelle Infektionen“ als Anwendungsgebiet für Ceftriaxon akzeptiert, da zunehmende Unterschiede in der Definition von „komplizierten intraabdominellen Infektionen“ und eine mangelnde Akzeptanz des Begriffs unter vielen Ärzten bestehen. Darüber hinaus bezieht sich der Entwurf des Nachtrags zur *Leitlinie zur Bewertung von Arzneimitteln, die zur Behandlung bakterieller Infektionen angezeigt sind (CPMP/EWP/558/95 rev 2)* nur auf intraabdominelle Infektionen. Daher war der CHMP der Auffassung, dass der Wortlaut des Anwendungsgebiets „Intraabdominelle Infektionen“ akzeptabel ist.

Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis

Der CHMP war der Ansicht, dass insgesamt genügend Daten aus randomisierten kontrollierten Studien vorliegen, um ein Anwendungsgebiet bei Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) zu unterstützen. Es wird nicht erwartet, dass ein parenterales antibakterielles Mittel bei tatsächlich unkomplizierten Harnwegsinfektionen verschrieben werden würde oder angemessen wäre. Daher beschränkte der CHMP das Anwendungsgebiet auf komplizierte Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis.

Infektionen der Knochen und Gelenke

Es gibt gewisse Evidenz aus klinischen Studien, die das Anwendungsgebiet „Infektionen der Knochen und Gelenke“ unterstützt. Daher stimmte der CHMP angesichts der verfügbaren Daten und der Tatsache, dass Ceftriaxon von der Mehrheit der Mitgliedstaaten zur Behandlung von Infektionen der Knochen und Gelenke zugelassen wurde, dem harmonisierten Anwendungsgebiet „Infektionen der Knochen und Gelenke“ zu.

Infektionen der Haut und Weichteile

Angesichts der verfügbaren Daten wird die antimikrobielle Wirkung von Ceftriaxon beim Anwendungsgebiet der unkomplizierten Infektionen der Haut und Weichteile für dieses Mittel nicht als angemessen erachtet. Es liegen hinreichend Daten vor, um Ceftriaxons Anwendungsgebiet bei komplizierten Infektionen der Haut und Weichteile zu harmonisieren, da sich die klinischen Daten

mehrheitlich auf Erkrankungen beziehen, die als komplizierte Infektionen der Haut und Weichteile bezeichnet wurden. Daher stimmte der CHMP dem vorgeschlagenen Wortlaut „Komplizierte Infektionen der Haut und Weichteile“ zu.

Bakterielle Endokarditis

Die Daten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen aus klinischen Prüfungen stammen allesamt aus offenen, retrospektiven oder unkontrollierten Beobachtungsstudien, an denen eine kleine Zahl von Patienten teilnahm. Die allgemein gute Gewebepenetration, die antibakterielle Wirkung sowie Überlegungen in Hinblick auf die Pharmakokinetik und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik liefern eine wissenschaftliche Begründung für die Anwendung von Ceftriaxon bei der Behandlung bakterieller Endokarditis.

Bakteriämie

Angesichts der für die verschiedenen Anwendungsgebiete vorgelegten Daten scheint es, dass hinreichend Patienten mit Bakteriämie in die klinischen Studien aufgenommen wurden, was den Schluss zulässt, dass Ceftriaxon in den zugelassenen Anwendungsgebieten bei bestehender Bakteriämie angewendet werden kann. Es wurde festgestellt, dass der Vorschlag für das Anwendungsgebiet dem für ähnliche Antibiotika zuvor vereinbarten Wortlaut angeglichen wurde.

Infektionen bei geschwächter Abwehrlage

In Bezug auf den Vorschlag „Infektionen bei Patienten mit geschwächter Abwehrlage“ des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen war man der Ansicht, dass er nicht hinreichend durch Daten gestützt wird. Deshalb wurde das überarbeitete Anwendungsgebiet „Ceftriaxon kann bei der Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber, vermutlich aufgrund einer bakteriellen Infektion, angewendet werden“ vorgeschlagen und vom CHMP als akzeptabel erachtet.

Akute Otitis media

Insgesamt liegt Evidenz aus kontrollierten klinischen Prüfungen dafür vor, dass Ceftriaxon bei der Behandlung von akuter Otitis media wirksam ist.

Prophylaxe perioperativer Infektionen

Es liegt Evidenz für die Wirksamkeit von Ceftriaxon bei der perioperativen Prophylaxe von Infektionen für verschiedene Operationsarten vor, wie beispielsweise Herzchirurgien, orthopädische Operationen, Urogenitaloperationen und transurethrale Resektionen der Prostata (TURP).

Gonorrhö, Gonokokken-Arthritis, Gonokokken-Infektion des Auges

Es wurde nachgewiesen, dass Ceftriaxon eine gute klinische Wirksamkeit bei der Behandlung von Gonorrhö hat, wenn es als Einzeldosisbehandlung angewendet wird. Der CHMP war der Ansicht, dass keine hinreichenden Daten vorliegen, um die Unterkategorien „Gonokokken-Arthritis“ und „Gonokokken-Infektion des Auges“ als separate Anwendungsgebiete zu rechtfertigen. Daher wurden diese als spezifische Anwendungsgebiete aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gestrichen.

Syphilis, einschließlich Neurosyphilis

Es liegen begrenzte klinische Daten zur Unterstützung der Wirksamkeit von Ceftriaxon bei der Behandlung von Syphilis vor. Die Daten zu Patienten mit Neurosyphilis sind noch begrenzter. Angesichts der eingereichten Daten war der CHMP der Ansicht, dass Ceftriaxon bei der Behandlung von Syphilis von Nutzen ist.

Lyme-Borreliose

Ceftriaxon hat sich sowohl im frühen (Stadium II) als auch im späten (Stadium III) disseminierten Stadium der Lyme-Borreliose als nutzbringend erwiesen und wird in den aktuellen klinischen

Leitfäden empfohlen. Daher wurde der Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die Fachtermini Stadium II und Stadium III in das Anwendungsgebiet aufzunehmen, vom CHMP als akzeptabel erachtet.

Andere Anwendungsgebiete

Dem Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die Anwendungsgebiete Sinusitis, Pharyngitis und Prostatitis aufgrund der Begrenztheit robuster klinischer Prüfungen zu diesen Erkrankungen zu streichen, wurde vom CHMP zugestimmt. „Purpura fulminans“ wurde als Anwendungsgebiet gestrichen, da man übereinkam, dass die Erkrankung eine Manifestation spezifischer Infektionen ist, die allesamt bereits in der Liste der Anwendungsgebiete abgedeckt sind.

Abschnitt 4.2 - Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierungsempfehlungen wurden in tabellarischer Form gemäß den Dosierungsplänen für jedes einzelne Anwendungsgebiet für folgende Altersgruppen aufgelistet: Erwachsene und Kinder im Alter ab 12 Jahren (≥ 50 kg), Neugeborene, Kleinkinder und Kinder im Alter zwischen 15 Tagen und 12 Jahren (< 50 kg) und Neugeborene im Alter von 0-14 Tagen.

Rocephin kann als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten (bevorzugte Art der Anwendung) oder durch langsame intravenöse Injektion über 5 Minuten oder durch tiefe intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Wie mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vereinbart, war der CHMP der Ansicht, dass keine hinreichenden Daten zur Stützung der Empfehlung zur subkutanen Verabreichung von Ceftriaxon vorliegen.

Auf der Grundlage der vorgelegten Daten wurden die gleichen Dosen für beide Populationen – jüngere und ältere Erwachsene – empfohlen, sofern die Nieren- und Leberfunktion nicht wesentlich beeinträchtigt sind.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte Studien vor, die darauf hinweisen, dass die Pharmakokinetik von Ceftriaxon bei Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz, welche zu Komplikationen akuter Infektionen führen können, nicht signifikant verändert ist. Jedoch wurde in Fällen schwerer Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion eine engmaschige klinische Überwachung in Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit empfohlen.

Abschnitt 4.3 - Gegenanzeigen

Es besteht eine geringe Inzidenz von Kreuzallergien zwischen Penicillin und Cephalosporinen der 2. oder 3. Generation. Allerdings wurde die Anwendung von Ceftriaxon ausgeschlossen, wenn der Patient in der Vergangenheit eine schwere plötzliche Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber anderen Beta-Lactam-Antibiotika oder anderen Cephalosporinen erlitten hat.

In diesem Abschnitt steht auch, dass Ceftriaxon-Lösungen, die Lidocain enthalten, niemals intravenös verabreicht werden sollten.

Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Informationen zu *C. difficile* und Antibiotika-assoziiertter Kolitis wurden in Übereinstimmung mit dem früheren Harmonisierungsverfahren gemäß Artikel 30 für Beta-Lactam-Antibiotika neu verfasst und es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen und Wechselwirkungen mit kalziumhaltigen Arzneimitteln aufgenommen. Rocephin ist bei Früh- und Reifgeborenen, die dem Risiko der Entwicklung einer Bilirubinenzephalopathie unterliegen oder Kalzium-haltige intravenöse Infusionen erhalten, kontraindiziert.

Wird eine Lidocain-Lösung als Lösungsmittel verwendet, darf die Ceftriaxon-Lösung nur zur intramuskulären Injektion angewendet werden.

Unerwünschte Ereignisse, wie etwa Gallensteine, Gallenstau und Nierensteinleiden, wurden mit einem Querverweis auf Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) aufgenommen.

Abschnitt 4.5 - Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Um eine Übereinstimmung mit der Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu schaffen, wurde die Aussage über Inkompatibilitäten mit Amsacrin, Vancomycin, Fluconazol und Aminoglykosiden (die im EU-CSP enthalten sind) zu Abschnitt 6.2 (Inkompatibilitäten) verschoben.

Die Aussage über das Nichtbestehen einer Disulfiram-ähnlichen Wechselwirkung mit Alkohol wurde gestrichen, da es keine ausreichende Evidenz gibt, um diese auszuschließen.

Auf Ersuchen des CHMP wurden Informationen über Arzneimittel-Wechselwirkungen mit Antikoagulanzen mit einer Empfehlung zur häufigen Kontrolle des INR (International Normalized Ratio) aufgenommen.

Abschnitt 4.6 – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Aussagen zur Schwangerschaft legen nahe, dass es nur begrenzte Erfahrung beim Menschen gibt, dass Tierstudien nicht auf eine embryotoxische oder teratogene Wirkung schließen lassen und dass bei Anwendung während der Schwangerschaft Vorsicht geboten ist.

Es wurden Änderungen am Wortlaut zur Stillzeit vorgenommen, um anzumerken, dass das Risiko von Durchfall und Pilzinfektionen der Schleimhäute nicht ausgeschlossen werden kann und das Stillen aufgrund dieser Wirkungen eventuell beendet werden sollte.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen lieferte Daten, dass Ceftriaxon-Dosen von bis zu 700 mg/kg keinen signifikanten Einfluss auf die Fruchtbarkeit oder die embryofetale Entwicklung hatten. Die durchgeführten Studien werden als hinreichend erachtet. Auf dieser Grundlage waren keine weiteren Überarbeitungen erforderlich.

Der geänderte Wortlaut wurde vom CHMP als akzeptabel erachtet.

Abschnitt 4.7 - Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Text wurde mit geringfügiger Umformulierung akzeptiert.

Abschnitt 4.8 - Nebenwirkungen

Die Daten zur Bestimmung der Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit Rocephin stammten aus klinischen Prüfungen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen fügte unerwünschte Ereignisse, die in Studien nicht beobachtet wurden, der zusätzlichen Kategorie „Nicht bekannt“ mit einer zusätzlichen erläuternden Fußnote hinzu.

Der Begriff „Konvulsionen“ wurde angesichts einer kumulativen Überprüfung der Ereignisse in Bezug auf Konvulsionen im Zuge eines Worksharing-Verfahrens für einen regelmäßig aktualisierten Sicherheitsbericht (PSUR) zu Rocephin zur tabellarischen Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse in Abschnitt 4.8 der vorgeschlagenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels hinzugefügt.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse unter Rocephin sind Eosinophilie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Durchfall, Hautausschlag und erhöhte Leberenzyme.

Abschnitt 4.9 - Überdosierung

Der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Text, dass die Symptome einer Überdosierung – Übelkeit, Erbrechen und Durchfall – nicht durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse reduziert werden können und es kein spezifisches Antidot gibt, wurde vom CHMP als akzeptabel erachtet. Es wird angemerkt, dass die Behandlung einer Überdosierung symptomatisch sein sollte.

Abschnitt 5.2 - Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden Informationen über Resorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination geliefert. Ceftriaxon verteilt sich hauptsächlich in den Extrazellularraum. Ceftriaxon wird nicht systemisch metabolisiert, sondern über die Darmflora in inaktive Metaboliten umgewandelt. Ceftriaxon wird unverändert über die Nieren (durch glomeruläre Filtration) und über Gallensekretion eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit des gesamten Ceftriaxon beträgt bei Erwachsenen ca. 8 Stunden. Die gesamte und die renale Plasma-Clearance des (gesamten, d. h. des freien plus proteingebundenen,) Ceftriaxon ist dosisabhängig, während die renale Clearance des freien Ceftriaxon es nicht ist.

Spezielle Populationen, wie etwa Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion sowie die pädiatrische Population, wurden ebenfalls aufgenommen. Die Halbwertszeit erhöht sich bei älteren Menschen. Bei älteren Menschen im Alter ab 75 Jahren ist die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit in der Regel zwei- bis dreimal so hoch wie bei jungen Erwachsenen. Doch sind die Veränderungen in der Regel klein und es sind keine Dosisreduktionen erforderlich, wenn die Nieren- und Leberfunktion zufriedenstellend sind.

Abschnitt 5.3 - Präklinische Daten zur Sicherheit

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug für Abschnitt 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels einen Wortlaut vor, der die relevanten präklinischen Daten zu Rocephin, die für die sichere klinische Anwendung informativ sein können, widerspiegelt. Unter Berücksichtigung der zusätzlichen Änderungen, um den Wortlaut in Einklang mit den Empfehlungen in der Leitlinie über die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (2009) zu bringen, wurde dieser Abschnitt vom CHMP als akzeptabel erachtet.

Packungsbeilage

Die Änderungen an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden bei Relevanz für den Anwender auch in der Packungsbeilage widerspiegelt und mit dem CHMP vereinbart. Es wurden Lesbarkeitstests auf nationaler Ebene durchgeführt.

Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Auf Grundlage des oben Gesagten beurteilt der CHMP das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Rocephin und zugehörigen Bezeichnungen als günstig und die harmonisierten Produktinformationen als genehmigungsfähig.

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Abweichungen, die bei Rocephin und zugehörigen Bezeichnungen in den Abschnitten über die Anwendungsgebiete sowie die Dosierung und Art der Anwendung sowie in den übrigen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels festgestellt wurden.
- Der Ausschuss überprüfte die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten aus vorliegenden klinischen Studien, der veröffentlichten Literatur und der gesammelten Sicherheitserfahrung im Zusammenhang mit Rocephin wie in der

Arzneimittelsicherheitsdatenbank des Unternehmens aufgeführt, die die vorgeschlagene Harmonisierung der Produktinformation rechtfertigen.

- Der Ausschuss nahm die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage an –

empfohl der CHMP die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Rocephin und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I) für die in Anhang III aufgeführte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage.