

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély
feltételeit érintő változtatások indoklása**

Tudományos következtetések

A Rocephin és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

A Rocephin ceftriaxont, egy cefalosporin típusú antibakteriális szert tartalmaz, amely számos Gram-pozitív és Gram-negatív baktérium ellen mutat *in vitro* aktivitást. A Rocephin gátolja a sejtfal szintézishez (peptido-glikán szintézishez) szükséges bakteriális enzimeket, ami sejthalálhoz vezet.

A Rocephin 19 uniós tagállamban engedélyezett különböző, nemzetileg jóváhagyott alkalmazási előírásokkal. A Rocephin parenterálisan, intramuszkuláris injekcióban, intravénás injekcióban vagy infúzióban alkalmazható. A gyógyszer injekciós üvegben, oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz való por formájában kapható. A forgalomban lévő hatáserősségek: 250 mg, 500 mg, 1 g és 2 g. Nem minden hatáserősség kerül kereskedelmi forgalomba minden EU tagállamban. Az oldószeres üvegek injekcióhoz való steril vizet vagy 1%-os lidokain-hidroklorid oldatot tartalmaznak.

A Rocephin és kapcsolódó nevek engedélyezése vonatkozásában a tagállamok által hozott eltérő nemzeti határozatokra tekintettel az Európai Bizottság értesítette az Európai Gyógyszerügynökséget egy, a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti hivatalos beterjesztésről annak érdekében, hogy feloldják a fent említett termékek vonatkozásában a nemzeti szinten engedélyezett terméktájékoztatók közötti eltéréseket, és így harmonizálják azokat az Európai Unió területén.

A harmonizált terméktájékoztató elkészítéséhez a forgalomba hozatali engedély jogosultja valamennyi, aktív regisztrációval rendelkező uniós tagállamban megvizsgálta a jelenlegi regisztrált alkalmazási előírásokat, a publikált szakirodalmat és a Rocephin-nel kapcsolatos, a vállalat gyógyszerbiztonsági adatbázisában jelentettek szerinti és a vállalati törzsadatlap megfelelő pontjaiban szereplő kumulatív biztonságossági tapasztalatokat.

Az alkalmazási előírás különböző pontjainak harmonizálására vonatkozó következtetéseket az alábbiakban foglaljuk össze.

4.1 pont – Terápiás javallatok

Bakteriális meningitisz

Figyelembe véve a felnőtteknél és gyermekeknél kialakuló meningitisz ceftriaxon kezelésével kapcsolatosan a klinikai vizsgálatokból és a jelentős klinikai tapasztalatból származó adatokat, a CHMP egyetértett a „Bakteriális meningitisz” harmonizált javallatával.

Alsó légúti fertőzések

A jelenlegi útmutatók előírják, hogy a javallatok lehetőség szerint specifikusak legyenek, mivel felismerték, hogy az alsó légúti fertőzések csoportjában foglalt különböző klinikai állapotok etiológiája eltér, és ezért más kezelésre lehet szükség. Például az, hogy a tüdőgyulladás kórházi körülmények között alakult-e ki vagy sem, tovább szűkíti az érintett patogének körét, és a kórházban szerzett pneumónia, valamint a közösségben szerzett pneumónia definíciójához vezetett.

- Közösségben szerzett pneumónia

A ceftriaxont összehasonlító gyógyszerként alkalmazták számos, nemrég végzett klinikai vizsgálatban, amelyekben újabb antibakteriális gyógyszereket, például ceftarolint és ceftobiprolt vizsgáltak. A vizsgálatok hasonlóan magas eredményességi arányról számoltak be mind a ceftriaxon, mind az összehasonlító kezelések esetében. A forgalomba hozatali engedély jogosultja egy gyermekgyógyászati vizsgálatot is benyújtott, amelybe 48, 2 hónapos és 5 éves életkor közötti beteget vontak be.

Összességében a CHMP úgy vélte, hogy a ceftriaxon, amelyet összehasonlító gyógyszerként alkalmaztak az uniós engedélyezési vizsgálatokban, megfelelő gyógyszer a közösségben szerzett pneumónia kezelésében felnőtteknél és gyermekeknél.

- Kórházban szerzett pneumónia

Összességében a CHMP úgy ítélte meg, hogy kórházban szerzett pneumóniában a ceftriaxon alkalmazására vonatkozó bizonyítékok elégségesek voltak a harmonizált javallat elfogadásához, figyelembe véve azt, hogy a kórházban szerzett pneumónia beletartozik az alsó légúti fertőzések vagy „pneumónia” javallatokba, amelyek jelenleg a tagállamok többségében engedélyezettek.

- Krónikus bronchitisz akut exacerbációja

A ceftriaxon hasznos a krónikus bronchitisz akut exacerbációjának eseteiben, bár az ezt alátámasztó vizsgálat szűk körű volt. Ennek ellenére a ceftriaxonnak van létjogosultsága, ha intravénás kezelésre van szükség. Mindent együttevén a CHMP úgy vélte, hogy a „krónikus obstruktív tüdőbetegség akut exacerbációja” javallat jóváhagyható.

Intraabdominális fertőzések

A CHMP megállapította, hogy a klinikai adatok nagy része komplikált intraabdominális fertőzésekre vonatkozóként megjelölt vizsgálatokból származott, bár ezek a vizsgálatok változatos állapotokat öleltek fel. Ugyanakkor az intraabdominális fertőzéseket elfogadták a ceftriaxon javallataként, mivel növekvő eltérések észlelhetők a komplikált intraabdominális fertőzések definíciójában, és számos klinikus nem fogadja el ezt a kifejezést. Továbbá a „*Note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections*” (A bakteriális fertőzések kezelésére javallt gyógyszerek értékelésére vonatkozó útmutatás, CPMP/EWP/558/95 rev 2) függeléktervezete csak az intraabdominális fertőzésekre utal. Ezért a CHMP úgy vélte, hogy az intraabdominális fertőzések javallatának szövege elfogadható.

Húgyúti fertőzések, beleértve a pielonefritist

A CHMP véleménye szerint összességében elégséges adat áll rendelkezésre randomizált, kontrollált vizsgálatokból, amelyek alátámasztják a húgyúti fertőzések (beleértve a pielonefritist) javallatát. Várhatóan parenterális antibakteriális szereket nem írnak fel, és azok nem is lennének megfelelőek a valóban nem komplikált húgyúti fertőzésekben. Ezért a CHMP a javallatot a komplikált húgyúti fertőzésekre korlátozta, beleértve a pielonefritist.

Csont- és ízületi fertőzések

Egyes, klinikai vizsgálatokból származó bizonyítékok alátámasztják a csont- és ízületi fertőzések javallatát. Ezért a rendelkezésre álló adatok alapján, és mivel a ceftriaxon a tagállamok többségében jóváhagyott a csont- és ízületi fertőzések kezelésére, a CHMP egyetértett az alábbi harmonizált javallattal: csont- és ízületi fertőzések.

Bőr- és lágyrészfertőzések

A rendelkezésre álló adatok alapján a ceftriaxon antimikrobiális hatása a nem komplikált bőr- és lágyrészfertőzések javallatában nem tekinthető megfelelőnek a gyógyszer vonatkozásában. Elégséges adat létezik a ceftriaxon javallatának harmonizálásához a komplikált bőr- és lágyrészfertőzésekben, mivel a bemutatott klinikai adatok főként a komplikált bőr- és lágyrészfertőzéseként megjelölt esetekből származott. Ezért a CHMP egyetértett a „komplikált bőr- és lágyrészfertőzések” javasolt szövegével.

Bakteriális endokarditisz

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának tulajdonában lévő valamennyi klinikai vizsgálati adat nyílt, retrospektív vagy megfigyeléses, nem kontrollált vizsgálatokból származott, amelyekben

keves beteg vett részt. Az általánosan jó szöveti penetráció, az antibakteriális aktivitás, valamint a farmakokinetikai és farmakodinamiai megfontolások tudományos alapot szolgáltatnak a ceftriaxon alkalmazásához a bakteriális endokarditisz kezelésében.

Bakteriémia

A különböző javallatok vonatkozásában bemutatott adatokból úgy tűnik, hogy elégséges számú, bakteriémiát mutató beteg vett részt a klinikai vizsgálatokban, ami lehetővé teszi azt a következtetést, hogy a ceftriaxon alkalmazható a jóváhagyott javallatokban, ha bakteriémia áll fenn. Megállapították, hogy a javasolt javallat összhangban áll a hasonló antibiotikumok vonatkozásában korábban egyeztetett szöveggel.

Fertőzések csökkent védekezőmechanizmus esetén

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt „Fertőzések csökkent védekezőmechanizmussal rendelkező betegeknél” javallatot nem támasztotta alá elégséges adat. Ezért a „Ceftriaxon alkalmazható a lázas, neutropeniás betegek kezelésére, ha bakteriális fertőzés feltételezhető” felülvizsgált javallatát javasolták, amelyet a CHMP elfogadhatónak tartott.

Akut otitisz média

Összességében a kontrollált klinikai vizsgálatokból származó bizonyítékok igazolták, hogy a ceftriaxon hatékony az akut otitisz média (középfülgyulladás) kezelésében.

Perioperatív fertőzések profilaxisa

Bizonyítékok támasztják alá a ceftriaxon hatékonyságát a fertőzések perioperatív profilaxisában számos műtéti típus esetén, mint például szív-műtét, ortopédiai műtét, genitourinális műtét és transzuretrális prosztata rezekció (TURP) során.

Gonorrhea, gonokokkusz arthritisz, szemészeti gonokokkusz fertőzés

A ceftriaxon igazoltan jó klinikai hatékonysággal bír a gonorrhea kezelésében egyszeri dózisz terápiaként alkalmazva. A CHMP úgy vélte, hogy nincs elégséges adat annak igazolására, hogy a betegség altípusai, a gonokokkusz arthritisz és a szemészeti gonokokkusz fertőzés különálló javallat legyen, ezért ezeket törölték az alkalmazási előírásból, mint specifikus javallatokat.

Szifilisz, beleértve a neuroszifilist

A szifilisz kezelésében a ceftriaxon hatékonyságát alátámasztó, rendelkezésre álló klinikai adatok korlátozottak. A neuroszifilisz betegek vonatkozó adatok még inkább limitáltak. A benyújtott adatok mérlegelését követően a CHMP úgy vélte, hogy a ceftriaxon hasznos a szifilisz kezelésében.

Lyme-borreliózis

Kimutatták, hogy a ceftriaxon előnyös mind a korai (II. stádiumú), mind a késői (III. stádiumú) disszeminált Lyme-borreliózisban, és a korszerű klinikai útmutatások javasolják alkalmazását. Ezért a CHMP elfogadhatónak tartotta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának azon javaslatát, hogy a II. stádium és III. stádium kifejezéssel egészítsék ki ezt a javallatot.

Egyéb javallatok

Az e betegségekre vonatkozó, kiterjedt klinikai vizsgálatok szűkössége miatt a forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta a szinusztisz, faringitisz és prosztatitisz javallatának törlését, amivel a CHMP egyetértett. Törölték a „purpura fulmináns” javallatát, mivel egyetértettek abban, hogy ez az állapot specifikus fertőzések manifesztációja, amelyek már mind szerepelnek a javallatok listájában.

4.2 pont – Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A javasolt adagolás táblázatos formában került felsorolásra az adagolási rendek szerint az egyes javallatokban az alábbi korcsoportok részére: felnőttek és 12 év feletti gyermekek (≥ 50 kg); újszülöttek, csecsemők és gyermekek 15 napos kortól 12 éves korig (< 50 kg); és újszülöttek 0-14 napos korig.

A Rocephin adható intravénás infúzióban legalább 30 perc alatt (preferált adagolási mód) vagy lassú intravénás injekcióban 5 perc alatt vagy mély intramuszkuláris injekcióban. A forgalomba hozatali engedély jogosultjával való megegyezésnek megfelelően a CHMP azon a véleményen volt, hogy nincs elégséges adat a ceftriaxon szubkután alkalmazásának alátámasztására.

A bemutatott adatok alapján ugyanazokat az adagokat javasolták fiatalabb és idősebb felnőtteknél, feltéve, hogy a vese- és májfunkció nem károsodott jelentősen.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja olyan vizsgálatokat nyújtott be, amelyek arra utaltak, hogy a ceftriaxon farmakokinetikája nem módosult jelentősen vese- és májkárosodás esetén, amelyek társulhatnak akut fertőzésekhez. Ugyanakkor súlyos vese- és májkárosodás esetén a hatékonyság és biztonságosság érdekében szoros klinikai ellenőrzés javasolt.

4.3 pont - Ellenjavallatok

A penicillinek és a második és harmadik generációs cefalosporinok közötti keresztallergia incidenciája alacsony. Ugyanakkor kizárták a ceftriaxon alkalmazását, ha a beteg kórelőzményében súlyos, azonnali túlérzékenységi reakció szerepel bármely más béta-laktám szerrel vagy cefalosporinnal szemben.

Ez a pont azt is leírja, hogy a lidokaint tartalmazó ceftriaxon oldatok soha nem adhatók intravénásan.

4.4 pont – Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A béta-laktámokra vonatkozóan a 30. cikk szerint korábban lefolytatott harmonizációs eljárásokkal összhangban, valamint a túlérzékenységi reakciók és a kalcium tartalmú termékekkel kialakuló gyógyszerkölsönhatások befoglalása érdekében újraszövegezték a *C. difficile*-re és az antibiotikum kezeléssel társuló vastagbélgyulladásra vonatkozó tájékoztatást. A Rocephin ellenjavallt azoknál a koraszülött és érett újszülötteknél, akiknél fennáll a bilirubin encefalopátia kialakulásának kockázata, vagy kalcium tartalmú intravénás infúziót kapnak.

Amennyiben lidokain oldatot használnak oldószerként, a ceftriaxon oldatok kizárólag intramuszkuláris injekcióként alkalmazhatók.

Belefoglaltak olyan szövődményeket is, mint az epekövesség, epepangás és vesekövesség, keresztthivatkozással a 4.8 pontra (nemkívánatos hatások, mellékhatások).

4.5 pont - Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Annak érdekében, hogy megfeleljen az alkalmazási előírásokra vonatkozó útmutatásnak, az amszakrinnel, vankomicinnel, flukonazollal és aminoglikozidokkal szembeni inkompatibilitásokat leíró kijelentéseket (amelyek szerepelnek az uniós biztonságossági alaprofilban) a 6.2 pontba (Inkompatibilitások) helyezték át.

Törölték az alkohollal lejátszódó, diszulfirám-szerű interakció hiányára vonatkozó kijelentést, mivel nincs elégséges bizonyíték ennek kizárására.

A CHMP kérésére befoglalták az antikoagulánsokkal való gyógyszerkölsönhatásokra vonatkozó tájékoztatást azzal a javaslattal, hogy gyakran kell ellenőrizni az INR (nemzetközi normalizált ráta) értéket.

4.6 pont - Termékenység, terhesség és szoptatás

A terhességre vonatkozó megállapítások arra utalnak, hogy korlátozott a humán tapasztalat, az állatkísérletek nem utalnak embriotoxikus vagy teratogén hatásra, és elővigyázatosság szükséges a terhesség alatti alkalmazás esetén.

Módosították a szoptatási időszakra vonatkozó szöveget, megemlítve azt, hogy a hasmenés és a nyálkahártyák gombás fertőzésének kockázata nem zárható ki, és e hatások miatt szükség lehet a szoptatás felfüggesztésére.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja adatokat bocsátott rendelkezésre annak igazolására, hogy a ceftriaxon akár 700 mg/kg adagban sem volt szignifikáns hatással a termékenységre vagy a magzati fejlődésre, és az elvégzett vizsgálatokat megfelelőnek tekintették. Ennek alapján nem volt indokolt további felülvizsgálat.

A CHMP elfogadhatónak tekintette a módosított szöveget.

4.7 pont - A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szöveget minimális újraszövegezéssel fogadták el.

4.8 pont - Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Rocephin gyógyszer-mellékhatásainak gyakoriságát meghatározó adatok klinikai vizsgálatokból származtak.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja azokat a szövődményeket, amelyeket nem figyeltek meg a vizsgálatokban, a „Nem ismert” kategóriába sorolta át, magyarázó lábjegyzet hozzáadásával.

A konvulziókkal kapcsolatos eseményeknek a Rocephin időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés munkamegosztási eljárása során elvégzett kumulatív áttekintését követően a konvulziók kifejezést belefoglalták a javasolt alkalmazási előírás 4.8 pontjában a nemkívánatos események táblázatos összefoglalásába.

A Rocephin leggyakrabban jelentett mellékhatásai az eozinofília, leukopénia, trombocitopénia, hasmenés, bőrkiütés és emelkedett májenzimek.

4.9 pont - Túladagolás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szöveget, miszerint a túladagolás tünetei, a hányinger, hányás és hasmenés nem csökkenthetők hemodialízis vagy peritoneális dialízis által, és hogy nincs specifikus antidótum, a CHMP elfogadhatónak tartotta. Kijelentették, hogy a túladagolásra tüneti kezelést kell alkalmazni.

5.2 pont - Farmakokinetikai tulajdonságok

Adatokat nyújtottak be az abszorpció, disztribúció, metabolizmus és elimináció vonatkozásában. A ceftriaxon elsősorban az extracelluláris térben oszlik el. A ceftriaxon szisztémásan nem metabolizálódik, de a bélrendszer inaktív metabolitokká alakítja át. A ceftriaxon változás nélkül, a vesén keresztül (glomerulus filtráció révén) és az epe kiválasztással ürül ki. Felnőtteknél az összes ceftriaxon eliminációs féleletideje körülbelül 8 óra. Az összes, vagyis szabad és fehérjéhez kötött ceftriaxon teljes és renális plazma *clearance*-e dózisfüggő, míg a szabad ceftriaxon renális *clearance*-e nem az.

Speciális populációkról, például vese- és májkárosodásban szenvedő betegekről és gyermekekről is szó esik. Időseknél növekszik a féleletidő, és 75 évnél idősebb betegeknél az átlagos eliminációs

féléletidő általában két-háromszorosa a fiatal felnőttekének. Ugyanakkor a változások összességében kicsik, és nincs szükség dóziscsökkentésre, ha a vese- és májfunkció kielégítő.

5.3 pont - A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A forgalomba hozatali engedély jogosultja olyan szövegezést javasolt az alkalmazási előírás 5.3 pontjához, amely tükrözi a Rocephin-re vonatkozó releváns nem klinikai adatokat, amelyek tanulságosak lehetnek a biztonságos klinikai alkalmazás során. Figyelembe véve a további módosításokat annak érdekében, hogy a szövegezést összhangba hozzák az alkalmazási előírásokra vonatkozó útmutatásban (2009) szereplő ajánlásokkal, a CHMP ezt a pontot elfogadhatónak tartotta.

Betegtájékoztató

Az alkalmazási előírás változtatásait, ahol azok relevánsak a felhasználó számára, tükrözték a betegtájékoztatóban is, és a CHMP elfogadta azokat. Olvashatósági vizsgálatot végeztek nemzeti szinten.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A fentiek alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a Rocephin és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvező, és a harmonizált terméktájékoztató dokumentumok jóváhagyhatóak.

Mivel:

- a bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerint indított beterberjesztést;
- a bizottság megvizsgálta a Rocephin és kapcsolódó nevek vonatkozásában azonosított eltéréseket a terápiás javallatok, adagolás és alkalmazás pontok, valamint az alkalmazási előírás egyéb pontjai tekintetében;
- a bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély által benyújtott, létező klinikai vizsgálatokból, publikált szakirodalomból és a Rocephin-re vonatkozó, a vállalat gyógyszerbiztonsági adatbázisában jelentettek szerinti kumulatív biztonságossági tapasztalatokból származó adatokat, amelyek igazolják a terméktájékoztató javasolt harmonizációját;
- a bizottság egyetértett az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt harmonizációjával;

a CHMP javasolja a Rocephin és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyének módosítását, amihez a vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.