

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Rocephin en verwante namen (zie bijlage I)

Rocephin bevat ceftriaxon, een antibacterieel geneesmiddel uit de groep cefalosporine-antibiotica dat in vitro werkzaam is tegen een groot aantal grampositieve en gramnegatieve bacteriën. Rocephin remt bacteriële enzymen die betrokken zijn bij de opbouw van de celwand (peptidoglycaansynthese), wat leidt tot celdood.

Rocephin is goedgekeurd in 19 EU-lidstaten, maar de nationaal goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken vertonen onderlinge verschillen. Rocephin is bedoeld voor parenterale toediening via intramusculaire injectie, intraveneuze injectie of infusie. Het geneesmiddel is verkrijgbaar in flacons met poeder voor oplossing voor injectie of infusie. De verkrijgbare sterkten zijn 250 mg, 500 mg, 1g en 2g. Niet alle sterkten worden in alle EU-lidstaten op de markt gebracht. De flacons met oplosmiddel bevatten steriel water voor injectie of een oplossing van 1% lidocaïnehydrochloride.

Wegens de uiteenlopende nationale besluiten van de lidstaten betreffende de goedkeuring van Rocephin en verwante namen, heeft de Europese Commissie het EMA in kennis gesteld van een officiële verwijzingsprocedure krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG met als doel de verschillen in de nationaal goedgekeurde productinformaties voor de bovenvermelde producten op te heffen en de teksten voor de gehele EU te harmoniseren.

Als voorbereiding op de harmonisatie van de productinformatie heeft de vergunninghouder de huidige geregistreerde SPC's van alle EU-lidstaten met actieve registratie, de gepubliceerde literatuur en de cumulatieve veiligheidsgegevens over Rocephin in de veiligheidsdatabank van het bedrijf bestudeerd en weergegeven in de geëigende rubrieken van het kerngegevensblad (*Core Data Sheet* - CDS).

De conclusies van de harmonisatie van de verschillende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken zijn hieronder samengevat.

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

Bacteriële meningitis

Na bestudering van de gegevens uit klinisch onderzoek en gezien de grote klinische ervaring met ceftriaxon bij de behandeling van meningitis bij volwassenen en kinderen heeft het CHMP ingestemd met de geharmoniseerde indicatie "Bacteriële meningitis".

Infecties van de lagere luchtwegen (Lower Respiratory Tract Infections - LRTI)

Volgens de huidige richtlijnen moeten de indicaties zo specifiek mogelijk zijn, omdat verschillende aandoeningen die vallen onder de noemer LRTI, verschillend van etiologie zijn en verschillend behandeld moeten worden. Bijvoorbeeld als men weet of een longontsteking in of buiten een ziekenhuis verworven is, geeft dat extra aanwijzingen over de betrokken pathogenen. Dit heeft geleid tot de definities van binnen het ziekenhuis opgelopen longontsteking (hospital-acquired pneumonia - HAP) en buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking (community-acquired pneumonia - CAP).

- Buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking (CAP)

Ceftriaxon is gebruikt als vergelijkingsmiddel in verschillende recente klinische onderzoeken naar nieuwere antibacteriële geneesmiddelen zoals ceftaroline en ceftobiprol. Deze onderzoeken melden de zelfde hoge succespercentages voor behandelingschema's met zowel ceftriaxon als de middelen waarmee het werd vergeleken. De vergunninghouder heeft ook een onderzoek ingediend met 48 pediatrische patiënten van 2 maanden tot 5 jaar oud.

Het CHMP concludeerde dat ceftriaxon, dat gebruikt werd als comparator in Europese registratieonderzoeken, een geschikt middel is voor de behandeling van CAP bij volwassenen en kinderen.

- In het ziekenhuis opgelopen longontsteking (HAP)

Het CHMP concludeerde dat de gegevens over het gebruik van ceftriaxon bij HAP voldoende waren om de geharmoniseerde indicatie goed te keuren, mede gezien het feit dat HAP al is opgenomen in de indicaties LRTI of 'pneumonie' die op dit moment geregistreerd zijn in de meeste lidstaten.

- Acute exacerbaties van chronische bronchitis (AECB)

Ceftriaxon kan nuttig zijn bij de behandeling van AECB, hoewel het betreffende onderzoek klein was. Niettemin heeft ceftriaxon een plaats als intraveneuze behandeling noodzakelijk is. Alles overwegende was het CHMP van mening dat de indicatie 'Acute exacerbaties van chronische obstructieve longziekte' goedgekeurd kan worden.

Intra-abdominale infecties (IAI)

Het CHMP merkte op dat de meeste klinische gegevens afkomstig zijn van onderzoeken die betrekking hebben op gecompliceerde IAI (cIAI), hoewel deze studies een breed scala van aandoeningen omvatten. IAI werd echter goedgekeurd als de indicatie voor ceftriaxon omdat er vele discrepanties zijn tussen de verschillende definities van cIAI en vele clinici deze term niet accepteren. Bovendien wordt in de ontwerpbijslage bij de *Note for guidance on evaluation of medicinal* alleen gesproken over *IAI products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 rev 2)*. Het CHMP besloot daarom dat de bewoording van de indicatie IAI aanvaardbaar is.

Urineweginfecties (urinary tract infections - UTI), met inbegrip van pyelonefritis

Het CHMP was van mening dat er voldoende gegevens zijn uit gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek om de indicatie urineweginfecties (met inbegrip van pyelonefritis) te onderbouwen. Het is niet aannemelijk dat een parenteraal antibacterieel geneesmiddel wordt voorgeschreven of geschikt wordt geacht voor ongecompliceerde urineweginfecties. Daarom heeft het CHMP de indicatie beperkt tot gecompliceerde urineweginfecties (cUTI), met inbegrip van pyelonefritis.

Infecties aan botten en gewrichten

De beschikbare gegevens uit klinisch onderzoek zijn voldoende om de indicatie 'Infecties aan botten en gewrichten' te onderbouwen. Gezien deze gegevens en het feit dat ceftriaxon is goedgekeurd door de meeste lidstaten voor infecties aan botten en gewrichten, heeft het CHMP ingestemd met de geharmoniseerde indicatie voor: 'Infecties aan botten en gewrichten'.

Infecties van de huid en weke delen (Skin and soft tissue infections - SSTI's)

Gezien de beschikbare gegevens wordt de antimicrobiële werkzaamheid van ceftriaxon in de indicatie ongecompliceerde infectie van de huid en weke delen (uSSTI) niet geschikt geacht voor dit geneesmiddel. Omdat de gepresenteerde gegevens voor het grootste deel afkomstig zijn van onderzoek bij gecompliceerde infecties van de huid en weke delen (cSSTI) zijn er echter voldoende gegevens om de indicatie voor ceftriaxon voor gecompliceerde infecties te harmoniseren. Daarom heeft het CHMP ingestemd met de voorgestelde bewoording: "gecompliceerde infecties van de huid en weke delen".

Bacteriële endocarditis

De door de vergunninghouder ingediende gegevens uit klinisch onderzoek zijn alle afkomstig van open, retrospectieve of observationele, ongecontroleerde studies met kleine aantallen patiënten. De in het

algemeen goede weefselpenetratie, de antibacteriële werkzaamheid en farmacokinetische en farmacodynamische overwegingen leveren voldoende wetenschappelijke argumenten voor het gebruik van ceftriaxon bij de behandeling van bacteriële endocarditis.

Bacteriëmie

Uit de gegevens die gepresenteerd zijn voor de verschillende indicaties blijkt dat de klinische studies voldoende patiënten met bacteriëmie omvatten om te kunnen besluiten dat ceftriaxon gebruikt kan worden in de goedgekeurde indicaties als er sprake is van bacteriëmie. Opgemerkt werd dat het voorstel voor de indicatie in lijn is met de eerder goedgekeurde bewoording voor vergelijkbare antibiotica.

Infecties bij stoornissen van het afweermechanisme

De door de vergunninghouder voorgestelde indicatie ‘Infecties bij patiënten met stoornissen van het afweermechanisme’ werd niet voldoende onderbouwd geacht door de gegevens. Daarom werd een gewijzigde indicatie voorgesteld: ‘Ceftriaxon kan gebruikt worden bij de behandeling van patiënten met neutropenie en koorts die vermoedelijk veroorzaakt wordt door een bacteriële infectie’. Deze indicatie was aanvaardbaar voor het CHMP.

Acute otitis media (AOM)

Er zijn voldoende gegevens uit gecontroleerd klinisch onderzoek die aantonen dat ceftriaxon werkzaam is bij de behandeling van acute otitis media.

Profylaxe van perioperatieve infecties

De werkzaamheid van ceftriaxon voor de profylaxe van perioperatieve infecties bij verschillende soorten operaties zoals hartoperaties, orthopedische operaties, operaties aan genitaliën en urinewegen en transurethrale resectie van de prostaat (TURP), is voldoende aangetoond.

Gonorrhoe, gonokokkenarthritis en ooginfecties door gonokokken

Uit onderzoek blijkt dat een enkele dosis ceftriaxon effectief is voor de behandeling van gonorrhoe. Het CHMP besloot dat er onvoldoende gegevens zijn die aparte indicaties gonokokkenarthritis en ooginfecties door gonokokken rechtvaardigen en daarom werden deze specifieke indicaties uit de SPC verwijderd.

Syfilis met inbegrip van neurosyfilis

Er zijn slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar die de werkzaamheid van ceftriaxon bij de behandeling van syfilis onderbouwen. De gegevens over patiënten met neurosyfilis zijn nog beperkter. Na bestudering van de ingediende gegevens was het CHMP van mening dat ceftriaxon een geschikt middel is voor de behandeling van syfilis.

Lyme-borreliose

Ceftriaxon is werkzaam in zowel vroege (stadium II) als late (stadium III) gedissemineerde Lyme-borreliose en wordt aanbevolen in de huidige klinische richtlijnen. Daarom was de door de vergunninghouder voorgestelde toevoeging van stadium II en stadium III aan de bewoording van deze indicatie voor het CHMP aanvaardbaar.

Overige indicaties

Het CHMP stemde in met het voorstel van de vergunninghouder om de indicaties sinusitis, faryngitis en prostatitis te verwijderen wegens gebrek aan robuust klinisch onderzoek. ‘Purpura fulminans’ werd als

indicatie verwijderd omdat deze aandoening een manifestatie is van specifieke infecties, die alle reeds voorkomen op de lijst met indicaties.

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevelingen voor dosering worden weergegeven in tabellen volgens de doseringsschema's voor de verschillende indicaties bij: Volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder (≥ 50 kg), pasgeborenen, zuigelingen en kinderen van 15 dagen tot 12 jaar oud (<50 kg) en pasgeborenen van 0-14 dagen.

Rocephin kan worden toegediend per intraveneuze infusie gedurende ten minste 30 minuten (voorkeursroute) of met een langzame intraveneuze injectie gedurende 5 minuten of per diepe intramusculaire injectie. Het CHMP was met de vergunninghouder van mening dat er onvoldoende gegevens zijn om de aanbeveling voor subcutane toediening van ceftriaxon te rechtvaardigen.

Op grond van de gepresenteerde gegevens wordt de zelfde dosering aanbevolen voor beide populaties – jongere en oudere volwassenen, mits de nier- en leverfunctie niet relevant verminderd zijn.

De vergunninghouder heeft studies ingediend waaruit blijkt dat de farmacokinetiek van ceftriaxon niet significant anders is bij patiënten met verminderde lever- of nierfunctie, die beide complicaties van acute infecties kunnen veroorzaken. In gevallen van ernstige lever- of nierfunctiestoornissen wordt echter aangeraden om de werkzaamheid en veiligheid zorgvuldig te controleren.

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

De incidentie van kruisallergie tussen penicillinen en cefalosporinen van de 2^e en 3^e generatie is laag. Het gebruik van ceftriaxon wordt echter ontraden bij patiënten met een anamnese van een ernstige, directe overgevoeligheidsreactie op een ander bèta-lactam antibioticum of een andere cefalosporine.

Deze rubriek bevat ook de vermelding dat ceftriaxonoplossingen die lidocaïne bevatten, nooit intraveneus toegediend mogen worden.

Rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De informatie over *C. difficile* en antibioticagerelateerde colitis werd in lijn met eerdere harmonisatieprocedures krachtens artikel 30 voor bèta-lactam antibiotica opnieuw geformuleerd en vermeldt nu overgevoeligheidsreacties en interacties met calciumbevattende producten. Rocephin is gecontra-indiceerd bij premature en voldragen pasgeborenen met een verhoogd risico van bilirubine-encefalopathie of die behandeld worden met calciumbevattende intraveneuze infusies.

Indien als oplosmiddel een lidocaïneoplossing wordt gebruikt, mag een ceftriaxonoplossing alleen gebruikt worden voor intramusculaire injectie.

Bijwerkingen als galstenen, cholestase en nierstenen zijn ook opgenomen in deze rubriek, met een kruisverwijzing naar rubriek 4.8 (Bijwerkingen)

Rubriek 4.5- Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Om te voldoen aan de Richtlijn voor de samenvatting van de productkenmerken is de vermelding van onverenigbaarheden met amsacrine, vancomycine, fluconazol en aminoglycosiden (opgenomen in de EU CSP) verplaatst naar rubriek 6.2 (Gevalen van onverenigbaarheid).

De vermelding over afwezigheid van een disulfiram-achtige interactie met alcohol is verwijderd omdat er onvoldoende bewijs is om een dergelijke interactie uit te sluiten.

Op verzoek van het CHMP werd informatie opgenomen over geneesmiddeleninteracties met anticoagulantia, met een aanbeveling om regelmatig de internationaal genormaliseerde ratio (INR) te controleren.

Rubriek 4.6 – Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Inzake de zwangerschap vermeldt de samenvatting van de productkenmerken dat er beperkte ervaring is met gebruik bij de mens, dat dierproeven niet wijzen op een embryotoxisch of teratogeen effect en dat voorzichtigheid geboden is bij gebruik tijdens de zwangerschap.

Er zijn wijzigingen aangebracht in de bewoording voor de borstvoedingperiode met vermelding van het feit dat het risico van diarree en schimmelinfectie van de slijmvliezen niet kan worden uitgesloten en dat borstvoeding mogelijk gestaakt moet worden wegens deze bijwerkingen.

De vergunninghouder heeft gegevens ingediend waarin wordt aangetoond dat doses tot 700 mg ceftriaxon/kg geen significant effect hebben op de vruchtbaarheid of de embryofoetale ontwikkeling. De uitgevoerde studies worden als voldoende beschouwd. Daarom zijn verdere herzieningen niet nodig.

Het CHMP stemde in met de gewijzigde bewoording.

Rubriek 4.7 – Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

De door de vergunninghouder voorgestelde tekst werd met kleine wijzigingen goedgekeurd.

Rubriek 4.8 - Bijwerkingen

De gegevens over de frequentie van bijwerkingen van Rocephin zijn afkomstig uit klinisch onderzoek.

De vergunninghouder heeft bijwerkingen die niet in de studies zijn waargenomen, verplaatst naar de extra categorie 'Onbekend', met een verklarende voetnoot.

De term convulsies is toegevoegd aan de samenvattende tabel van bijwerkingen in rubriek 4.8 van de voorgestelde samenvatting van de productkenmerken na bespreking van een cumulatief overzicht van de aan convulsies gerelateerde bijwerkingen tijdens een werkverdelingsprocedure in het kader van een periodieke veiligheidsupdate (PSUR) van Rocephin.

De meest gemelde bijwerkingen van Rocephin zijn eosinofilie, leukopenie, trombopenie, diarree, huiduitslag en verhoogde leverenzymen.

Rubriek 4.9 – Overdosering

De door de vergunninghouder voorgestelde tekst dat de symptomen van overdosering (misselijkheid, braken en diarree) niet verminderd kunnen worden door hemodialyse of peritoneaal dialyse en dat er geen specifiek antidotum beschikbaar is, werd door het CHMP aanvaardbaar geacht. Er wordt vermeld de behandeling van overdosering symptomatisch moet zijn.

Rubriek 5.2 – Farmacokinetische eigenschappen

Informatie over resorptie, distributie, metabolisme en eliminatie is beschikbaar gesteld. Ceftriaxon verspreidt zich primair naar de extracellulaire ruimte. Ceftriaxon wordt niet systemisch gemetaboliseerd maar wordt door de darmflora omgezet in inactieve metabolieten. Ceftriaxon wordt onveranderd uitgescheiden door de nieren (door glomerulaire filtratie) en via de gal. De eliminatiehalfwaardetijd van totaal Ceftriaxon bij volwassenen is ongeveer 8 uur. De totale en renale plasmaklaring (van het totaal, dus vrij en eiwitgebonden) van Ceftriaxon is dosisafhankelijk, maar de renale klaring van vrij ceftriaxon is dat niet.

Bijzondere populaties zoals patiënten met nier- en leverinsufficiëntie en de pediatrische populatie worden ook beschreven. De halfwaardetijd neemt toe met de leeftijd en bij personen ouder dan 75 jaar is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd meestal twee- tot driemaal die van jongvolwassenen. De veranderingen zijn echter in het algemeen klein en verlaging van de dosis is niet nodig, mits de nier- en leverfunctie voldoende zijn.

Rubriek 5.3 – Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

De vergunninghouder heeft voor rubriek 5.3 een bewoording voorgesteld waarin de relevante niet-klinische gegevens over Rocephin die van belang kunnen zijn voor veilig klinisch gebruik, worden weergegeven. Rekening houdend met de aanvullende wijzigingen die de bewoording in lijn brengen met de aanbevelingen in de richtlijn voor de samenvatting van de productkenmerken (2009), wordt deze rubriek door het CHMP aanvaardbaar geacht.

Bijsluiter

De veranderingen in de samenvatting van de productkenmerken die relevant zijn voor de gebruiker zijn ook verwerkt in de bijsluiter en goedgekeurd door het CHMP. De leesbaarheid is op nationaal niveau getest.

Redenen voor de wijziging in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen

Op grond van het bovenstaande is het CHMP van mening dat de baten/risicoverhouding van Rocephin en verwante namen gunstig is en dat de geharmoniseerde productinformatie goedgekeurd kan worden.

Overwegende dat:

- het Comité de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG in acht heeft genomen;
- het Comité de geïdentificeerde verschillen op het gebied van therapeutische indicaties, dosering en wijze van toediening van Rocephin en de andere rubrieken van de SPC heeft bestudeerd;
- het Comité alle gegevens heeft bestudeerd die door de vergunninghouder beschikbaar zijn gesteld uit bestaand klinisch onderzoek, de gepubliceerde literatuur en de cumulatieve veiligheidsgegevens uit de veiligheidsdatabank van het bedrijf die de voorgestelde harmonisatie van de productinformatie onderbouwen;
- het Comité de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zoals voorgesteld door de vergunninghouders, heeft goedgekeurd,

adviseert het CHMP tot wijziging in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter beschreven zijn in bijlage III voor Rocephin en verwante namen (zie bijlage I).