

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Rocephin och associerade namn (se bilaga I)

Rocephin innehåller ceftriaxon, ett cefalosporin som är ett antibakteriellt medel med verkan mot en rad grampositiva och gramnegativa bakterier in vitro. Rocephin hämmar bakterieenzymer som är nödvändiga för cellväggssyntes (peptidoglykansyntes), vilket orsakar celldöd.

Rocephin är godkänt i 19 EU-medlemsstater med olika nationellt godkända produktresuméer. Rocephin ges parenteralt, genom antingen intramuskulär injektion, intravenös injektion eller infusion. Läkemedlet finns i injektionsflaskor som pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning. Tillgängliga styrkor är 250 mg, 500 mg, 1 g och 2 g. Alla styrkor marknadsförs inte i alla EU-medlemsstater. Injektionsflaskor med spädningsvätska innehåller antingen sterilt vatten för injektionsvätskor eller 1 procent lidokainhydrokloridlösning.

På grund av de olika nationella beslut som fattats av medlemsstaterna rörande godkännandet av Rocephin och associerade namn, underrättade Europeiska kommissionen EMA om ett officiellt hänskjutningsförfarande enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för att åtgärda skillnader mellan de nationellt godkända produktinformationerna för ovannämnda läkemedel och därmed harmonisera dem inom EU.

Vid utarbetandet av den harmoniserade produktinformationen tog innehavaren av godkännande för försäljning hänsyn till de nuvarande registrerade produktresuméerna i alla EU-medlemsstater med en aktiv registrering, publicerad litteratur och den samlade säkerhetserfarenheten av Rocephin såsom rapporterats i företagets databas för läkemedelssäkerhet och som återspeglas i relevanta avsnitt i företagets centrala datablad, CDS (Core Data Sheet).

Slutsatserna av harmoniseringen av de olika avsnitten i produktresumén sammanfattas nedan.

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

Bakteriell meningit

Med hänsyn till data från kliniska studier och betydande klinisk erfarenhet av ceftriaxon vid behandling av meningit hos vuxna och barn godkände kommittén för humanläkemedel den harmoniserade indikationen "bakteriell meningit".

Nedre luftvägsinfektioner (NLI)

Nuvarande riktlinjer kräver att indikationer om möjligt är specifika, eftersom man insåg att de olika kliniska tillstånd som sammanfattas under NLI har olika etiologi och därför kan kräva olika behandling. Antingen pneumoni förvärvas på sjukhus eller inte ger det exempelvis ytterligare ledtrådar till de patogener som är inblandade och har lett till definitioner av sjukhusförvärd pneumoni och samhällsförvärd pneumoni.

- Samhällsförvärd pneumoni

Ceftriaxon har använts som jämförelseläkemedel i flera nyligen genomförda kliniska provningar av nyare antibakteriella läkemedel inklusive ceftarolin och ceftobiprol. Studierna rapporterar liknande höga lyckandefrekvenser för både ceftriaxon och de andra jämförelseläkemedlen. Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade också in en pediatrik studie, som omfattade 48 patienter i åldern 2 månader till 5 år.

Sammantaget ansåg kommittén för humanläkemedel att ceftriaxon, som används som jämförelseläkemedel i provningar för godkännande i EU, är ett lämpligt läkemedel för behandling av samhällsförvärd pneumoni hos vuxna och barn.

- Sjukhusförvärd pneumoni

Sammantaget ansåg kommittén för humanläkemedel att bevisen för användning av ceftriaxon vid sjukhusförvärdad pneumoni var tillräckliga för att godkänna den harmoniserade indikationen med tanke på att sjukhusförvärdad pneumoni ingår i indikationerna NLI eller "pneumoni", som för närvarande är godkända i de flesta av medlemstaterna.

- Akuta exacerbationer av kronisk bronkit (AECB)

Ceftriaxon är användbart vid AECB, även om den stödjande studien var liten. Trots det är ceftriaxon lämpligt då intravenös behandling behövs. På det hela taget ansåg kommittén för humanläkemedel att indikationen "Akuta exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom" kan godkännas.

Intraabdominella infektioner (IAI)

Kommittén för humanläkemedel noterade att de flesta kliniska data kommer från studier på vad som betecknades som komplicerade IAI, även om dessa studier inkluderade en mängd olika tillstånd. IAI accepterades dock som indikation för ceftriaxon, eftersom det förekommer allt större skiljaktigheter i definitionen av komplicerade IAI och en bristande acceptans av termen hos många kliniker. Dessutom refererar utkastet till tillägg till *riktlinjerna för utvärdering av läkemedel indicerade för behandling av bakteriella infektioner (CPMP/EWP/558/95 rev 2)* endast till IAI. Därför ansåg kommittén för humanläkemedel att ordalydelsen för indikationen IAI var godtagbar.

Urinvägsinfektioner (UVI), inklusive pyelonefrit

Kommittén för humanläkemedel ansåg att det totalt sett finns tillräckligt med data från randomiserade, kontrollerade prövningar för att stödja indikationen UVI (inklusive pyelonefrit). Det förväntas inte att ett parenteralt antibakteriellt läkemedel skulle förskrivas eller vara lämpligt vid riktigt okomplicerade UVI. Därför begränsade kommittén för humanläkemedel indikationen till komplicerade UVI, inklusive pyelonefrit.

Infektioner i skelett och leder

Det finns vissa bevis från kliniska studier som stödjer indikationen skelett- och ledinfektioner. Med hänsyn till tillgängliga data och det faktum att ceftriaxon har godkänts av flertalet av medlemsstaterna för skelett- och ledinfektioner samtyckte kommittén för humanläkemedel därför till den harmoniserade indikationen för infektioner i skelett och leder.

Hud- och mjukdelsinfektioner (SSTI)

Mot tanke på tillgängliga data anses ceftriaxons antimikrobiella aktivitet vid indikationen okomplicerade SSTI inte vara tillräcklig för detta läkemedel. Det finns tillräckligt med data för att harmonisera indikationen för ceftriaxon vid komplicerade SSTI, eftersom de kliniska data som presenterats till största delen kommer från vad som betecknades som komplicerade SSTI. Därför samtyckte kommittén för humanläkemedel till den föreslagna ordalydelsen "komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner".

Bakteriell endokardit

Innehavaren av godkännande för försäljning har kliniska prövningsdata som alla kommer från öppna, retrospektiva studier eller okontrollerade observationsstudier med ett litet antal patienter. Den generellt goda vävnadspenetreringen, den antibakteriella aktiviteten, samt farmakokinetiska och farmakokinetiska/farmakodynamiska överväganden ger vetenskaplig grund för användning av ceftriaxon vid behandling av bakteriell endokardit.

Bakteriemi

Utifrån de data som presenterats för de olika indikationerna verkar tillräckligt många patienter med bakteriemi vara inkluderade i de kliniska studierna, vilket möjliggör slutsatsen att ceftriaxon kan

användas vid de godkända indikationerna när bakteriemi förekommer. Det noterades att förslaget för indikationen är i linje med den ordalydelse som man tidigare enats om för liknande antibiotika.

Infektioner med nedsatta försvarsmekanismer

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog "infektioner hos patienter med nedsatta försvarsmekanismer", vilket inte ansågs ha tillräckligt stöd av data. Därför föreslogs den ändrade indikationen "ceftriaxon kan användas för behandling av patienter med neutropeni och feber som misstänks bero på bakteriell infektion" och den ansåg kommittén för humanläkemedel vara godtagbar.

Akut otitis media (AOM)

Sammantaget finns det bevis från kontrollerade kliniska prövningar för att ceftriaxon är effektivt vid behandling av AOM.

Profylax mot perioperativa infektioner

Det finns bevis för att ceftriaxon har effekt vid perioperativ profylax mot infektioner vid flera typer av kirurgi, såsom hjärtkirurgi, ortopedisk kirurgi, urogenital kirurgi och transuretral resektion av prostata (TURP).

Gonorré, gonokockartrit, gonokockinfektion i ögonen

Ceftriaxon visades ha god klinisk effekt vid behandling av gonorré när det gavs som en engångsdos. Kommittén för humanläkemedel ansåg att det inte fanns tillräckligt med data för att motivera sjukdomsundergrupperna gonokockartrit och gonokockinfektion i ögonen som separata indikationer, och därför ströks dessa som specifika indikationer i produktresumén.

Syfilis inklusive neurosyfilis

Det finns begränsade kliniska data som stöd för ceftriaxons effekt vid behandling av syfilis. Data från patienter med neurosyfilis är ännu mer begränsade. Med hänsyn till inlämnade data ansåg kommittén för humanläkemedel att ceftriaxon är användbart vid behandling av syfilis.

Lyme-borreliosis

Ceftriaxon har visat sig vara till nytta både vid tidig (stadium II) och sen (stadium III) disseminerad Lyme-borreliosis och rekommenderas i nuvarande kliniska riktlinjer. Förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning att lägga till stadium II- och stadium III-nomenklatur till denna indikation ansåg kommittén för humanläkemedel därför vara godtagbart.

Andra indikationer

Förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning att ta bort indikationen för sinuit, faryngit och prostatit på grund av bristen på tillförlitliga kliniska prövningar vid dessa tillstånd godkändes av kommittén för humanläkemedel. "Purpura fulminans" ströks som en indikation, eftersom man enades om att tillståndet är ett tecken på specifika infektioner, som alla redan omfattas av förteckningen över indikationer.

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosrekommendationer har listats i tabellform enligt doseringsscheman för varje indikation för: vuxna och barn över 12 års ålder (≥ 50 kg), nyfödda, spädbarn och barn i åldern 15 dagar till 12 år (< 50 kg) och nyfödda 0-14 dagar.

Rocephin kan ges genom intravenös infusion under minst 30 minuter (föredraget sätt) eller genom långsam intravenös injektion under 5 minuter eller genom djup intramuskulär injektion. Enligt överenskommelse med innehavaren av godkännande för försäljning ansåg kommittén för

humanläkemedel att det inte finns tillräckligt med data för att stödja rekommendationen om subkutan administrering av ceftriaxon.

Baserat på de data som presenterades har samma doser rekommenderats för båda populationerna – yngre och äldre vuxna, förutsatt att njur- och leverfunktionen inte är nämnvärt försämrade.

Innehavaren av godkännande för försäljning tillhandhöll studier som indikerade att farmakokinetiken för ceftriaxon inte förändras signifikant hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion, som båda kan komplicera akuta infektioner. Vid gravt nedsatt njur- och leverfunktion har dock noggrann klinisk övervakning av effekt och säkerhet rekommenderats.

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Det finns en låg incidens av korsallergi mellan penicilliner och 2:a eller 3:e generationens cefalosporiner. Användning av ceftriaxon har dock exkluderats om patienten har anamnes på en allvarlig omedelbar överkänslighetsreaktion mot något annat betalaktampreparat eller något annat cefalosporin.

I detta avsnitt anges också att ceftriaxonlösningar som innehåller lidokain aldrig ska ges intravenöst.

Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet

Informationen om *C. difficile* och antibiotikarelaterad kolit omformulerades i överensstämmelse med tidigare harmoniseringsförfaranden enligt artikel 30 för betalaktamer och för att inkludera överkänslighetsreaktioner och interaktioner med kalciuminnehållande produkter. Rocephin är kontraindicerat hos prematura och fullgångna nyfödda barn som riskerar att utveckla bilirubinencefalopati eller få kalciuminnehållande intravenösa infusioner.

Om en lidokainlösning används som spädningsvätska, får ceftriaxonlösningarna endast användas för intramuskulär injektion.

Biverkningar såsom biliär litiasis, gallstas och renal litiasis har också inkluderats med en korsreferens till avsnitt 4.8 (biverkningar).

Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

För att följa riktlinjen för produktresuméer har uppgiften om inkompatibiliteter med amsakrin, vankomycin, flukonazol och aminoglykosider (som ingår i EU:s CSP) flyttats till avsnitt 6.2 (Inkompatibiliteter).

Uppgiften om avsaknad av disulfiramliknande interaktion med alkohol har tagits bort eftersom det inte finns tillräckliga bevis för att utesluta det.

På begäran av kommittén för humanläkemedel har information om läkemedelsinteraktioner med antikoagulantia inkluderats, med en rekommendation om att INR (internationell normaliserad kvot) kontrolleras ofta.

Avsnitt 4.6 – Fertilitet, graviditet och amning

Uppgifterna beträffande graviditet tyder på att det finns begränsad erfarenhet från människa, att djurstudier inte indikerar någon embryotoxisk eller teratogen effekt och att försiktighet bör iakttas om läkemedlet används under graviditet.

Ändringar gjordes av ordalydelsen för amningsperioden som nämner det faktum att risken för diarré och svampinfektion i slemhinnorna inte kan uteslutas och att amningen kanske måste avbrytas på grund av dessa effekter.

Innehavaren av godkännande för försäljning har lämnat data för att visa att doser av ceftriaxon på upp till 700 mg/kg inte hade någon signifikant effekt på fertilitet och embryofetal utveckling och de

studier som genomförts anses vara tillräckliga. Baserat på detta var inga ytterligare revideringar motiverade.

Den ändrade ordalydelsen ansåg kommittén för humanläkemedel vara godtagbar.

Avsnitt 4.7 – Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Den text som innehavaren av godkännande för försäljning föreslog accepterades med en mindre omformulering.

Avsnitt 4.8 – Biverkningar

Data för att bestämma frekvensen av läkemedelsbiverkningar av Rocephin kom från kliniska prövningar.

Innehavaren av godkännande för försäljning placerade om biverkningar som inte har observerats i studier till den extra kategorin "Ingen känd frekvens" med tillägg av en förklarande fotnot.

Termen konvulsioner har lagts till i den tabellerade sammanfattningen av biverkningar i avsnitt 4.8 i den föreslagna produktresumén efter en kumulativ översyn av händelser relaterade till konvulsioner under en arbetsdelning vid en periodisk säkerhetsrapport för Rocephin.

De oftast rapporterade biverkningarna av Rocephin är eosinofili, leukopeni, trombocytopeni, diarré, hudutslag och förhöjda leverenzymmer.

Avsnitt 4.9 – Överdoser

Den text som innehavaren av godkännande för försäljning föreslog att symtomen på överdosering – illamående, kräkningar och diarré inte kan reduceras genom hemodialys eller peritoneal dialys och att det inte finns något specifikt motmedel, ansåg kommittén för humanläkemedel vara godtagbar. Det anges att behandlingen av överdosering ska vara symtomatisk.

Avsnitt 5.2 – Farmakodynamiska egenskaper

Information om absorption, distribution, metabolism och eliminering har tillhandahållits. Ceftriaxon distribueras främst till det extracellulära rummet. Ceftriaxon metaboliseras inte systemiskt, utan det omvandlas till inaktiva metaboliter av tarmfloran. Ceftriaxon elimineras oförändrat via njurarna (genom glomerulär filtration) och gallsekretion. Elimineringshalveringstiden för den totala mängden ceftriaxon hos vuxna är omkring 8 timmar. Total och renal plasmaclearance (av totalt, dvs. fritt plus proteinbundet) ceftriaxon är dosberoende, medan renal clearance av fritt ceftriaxon inte är det.

Särskilda populationer såsom patienter med nedsatt njur- och leverfunktion och den pediatrika populationen har också inkluderats. Halveringstiden ökar hos äldre, och hos äldre personer över 75 års ålder är den genomsnittliga elimineringshalveringstiden vanligtvis två till tre gånger längre än hos unga vuxna. Förändringarna är dock i allmänhet små och dosreduktion krävs inte om njur- och leverfunktion är tillfredsställande.

Avsnitt 5.3 – Prekliniska säkerhetsuppgifter

Innehavaren av godkännande för försäljning har föreslagit en ordalydelse för avsnitt 5.3 i produktresumén som speglar relevanta icke-kliniska data för Rocephin, vilket kan vara informativt för säker klinisk användning. Med hänsyn till de ytterligare ändringarna för att få ordalydelsen i linje med de rekommendationer som ges i riktlinjerna för produktresumén (2009), ansåg kommittén för humanläkemedel att detta avsnitt var godtagbart.

Bipacksedel

Ändringarna av produktresumén har, när det är relevant för användaren, också återspeglats i bipacksedeln och godkänts av kommittén för humanläkemedel . Läsbarhetstester har genomförts på nationell nivå.

Skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på ovanstående anser kommittén för humanläkemedel att nytta-riskförhållandet för Rocephin och associerade namn är fördelaktigt och att de harmoniserade produktinformationsdokumenten ska godkännas.

Skälen är följande:

- Kommittén beaktade hänskjutningsförfarandet enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén beaktade de identifierade skillnaderna för Rocephin och associerade namn med avseende på avsnitten terapeutiska indikationer, dosering och administreringssätt, samt övriga avsnitt av produktresumén.
- Kommittén granskade de data som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in från befintliga kliniska studier, publicerad litteratur och den kumulativa säkerhetserfarenheten av Rocephin såsom rapporterats i företagets databas för läkemedelssäkerhet, vilket motiverar den föreslagna harmoniseringen av produktinformationen.
- Kommittén samtyckte till den harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedel som innehavaren av godkännande för försäljning föreslagit.

Kommittén för humanläkemedel har rekommenderat ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av Rocephin och associerade namn (se bilaga I), för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln finns i bilaga III.