

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της
άδειας κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Rocerphin και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. παράρτημα Ι)

Το Rocerphin περιέχει κεφτριαξόνη, έναν αντιμικροβιακό παράγοντα κεφαλοσπορινών με in-vitro δραστικότητα έναντι ορισμένων θετικών κατά Gram και αρνητικών κατά Gram βακτηρίων. Το Rocerphin αναστέλλει βακτηριακά ένζυμα απαραίτητα για τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος (σύνθεση πεπτιδογλυκανών), προκαλώντας έτσι τη νέκρωση των κυττάρων.

Το Rocerphin έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε 19 κράτη μέλη της ΕΕ με διαφορετικές εθνικά εγκεκριμένες περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ). Το Rocerphin χορηγείται παρεντερικά με ενδομυϊκή ένεση, με ενδοφλέβια ένεση ή έγχυση. Το φαρμακευτικό προϊόν διατίθεται σε φιαλίδια υπό μορφή κόνεως για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση. Οι περιεκτικότητες που διατίθενται είναι 250 mg, 500 mg, 1g και 2g. Σε κάθε κράτος μέλος της ΕΕ δεν διατίθενται όλες οι περιεκτικότητες. Τα φιαλίδια του διαλύτη περιέχουν αποστειρωμένο νερό για ενέσιμα ή διάλυμα υδροχλωρικής λιδοκαΐνης 1%.

Λόγω των αποκλινουσών εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Rocerphin και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κοινοποίησε στον ΕΜΑ την κίνηση επίσημης διαδικασίας παραπομπής, βάσει του άρθρου 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, με σκοπό να εξομαλύνει τις αποκλίσεις μεταξύ των εθνικά εγκεκριμένων πληροφοριών του προϊόντος για τα προαναφερθέντα φαρμακευτικά προϊόντα και, κατ' επέκταση, να εναρμονίσει τις πληροφορίες του προϊόντος σε ολόκληρη την ΕΕ.

Για την επεξεργασία του εναρμονισμένου κειμένου των πληροφοριών του προϊόντος, ο ΚΑΚ έλαβε υπόψη τις επί του παρόντος καταχωρισμένες ΠΧΠ όλων των κρατών μελών της ΕΕ για τα ήδη καταχωρισμένα προϊόντα, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και τη σωρευτική εμπειρία σε θέματα ασφάλειας του Rocerphin, όπως αυτή αναφέρεται στη βάση δεδομένων ασφάλειας φαρμάκων της εταιρείας και αντανάκλαται στις αντίστοιχες παραγράφους του βασικού δελτίου δεδομένων (CDS) της εταιρείας.

Τα πορίσματα της εναρμόνισης των διαφόρων παραγράφων της ΠΧΠ συνοψίζονται ακολούθως.

Παράγραφος 4.1 - Θεραπευτικές ενδείξεις

Βακτηριακή μηνιγγίτιδα

Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα των κλινικών μελετών και τη σημαντική κλινική εμπειρία από τη χρήση κεφτριαξόνης για τη θεραπεία της μηνιγγίτιδας σε ενήλικες και παιδιά, η CHMP συμφώνησε με την εναρμονισμένη ένδειξη «Βακτηριακή μηνιγγίτιδα».

Λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού

Οι ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές απαιτούν την όσο το δυνατόν μεγαλύτερη σαφήνεια των ενδείξεων, καθώς αναγνωρίζεται ότι οι διαφορετικές κλινικές παθήσεις που συνοψίζονται υπό τον τίτλο «λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού» έχουν διαφορετική αιτιολογία και, συνεπώς, ενδέχεται να χρήζουν διαφορετικής θεραπείας. Για παράδειγμα, το εάν η πνευμονία ήταν νοσοκομειακή ή όχι, παρέχει πρόσθετα στοιχεία για τα παθογόνα που εμπλέκονται και συμβάλλει στον διαχωρισμό της νοσοκομειακής πνευμονίας (HAP) από την πνευμονία της κοινότητας (CAP).

- Πνευμονία της κοινότητας (CAP)

Η κεφτριαξόνη έχει χρησιμοποιηθεί ως φάρμακο σύγκρισης σε αρκετές πρόσφατα διενεργηθείσες κλινικές δοκιμές νεώτερων αντιβακτηριακών φαρμακευτικών προϊόντων, περιλαμβανομένης της κεφταρολίνης και της κεφτοβιπρόλης. Οι μελέτες αναφέρουν παρόμοια υψηλά ποσοστά επιτυχίας τόσο για την κεφτριαξόνη όσο και για τα θεραπευτικά σχήματα σύγκρισης. Ο ΚΑΚ υπέβαλε επίσης μια παιδιατρική μελέτη, στην οποία μετείχαν 48 ασθενείς ηλικίας από 2 μηνών έως 5 ετών.

Συνολικά, η CHMP έκρινε ότι η κεφτριαξόνη, χρησιμοποιούμενη ως φάρμακο σύγκρισης σε δοκιμές αδειοδότησης στην ΕΕ, αποτελεί κατάλληλο παράγοντα για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας σε ενήλικες και παιδιά.

- Νοσοκομειακή πνευμονία (HAP)

Γενικά, η CHMP έκρινε ότι οι αποδείξεις σχετικά με τη χρήση της κεφτριαξόνης στη νοσοκομειακή πνευμονία ήταν επαρκείς για την έγκριση της εναρμονισμένης ένδειξης, λαμβάνοντας υπόψη ότι η νοσοκομειακή πνευμονία περιλαμβάνεται στις ενδείξεις «Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος» ή «πνευμονία», οι οποίες είναι επί του παρόντος εγκεκριμένες στην πλειονότητα των κρατών μελών.

- Οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας

Η κεφτριαξόνη είναι επωφελής σε οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας, παρά το γεγονός ότι η υποστηρικτική μελέτη ήταν μικρή. Παρόλα αυτά, στις περιπτώσεις όπου απαιτείται ενδοφλέβια θεραπεία, η κεφτριαξόνη συγκαταλέγεται στις θεραπευτικές επιλογές. Λαμβανομένων όλων αυτών υπόψη, η CHMP έκρινε ότι η ένδειξη «Οξείες εξάρσεις χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας» είναι αποδεκτή.

Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

Η CHMP επεσήμανε ότι τα περισσότερα από τα κλινικά δεδομένα προκύπτουν από μελέτες επισημασμένων επιπλεγμένων ενδοκοιλιακών λοιμώξεων, παρότι οι εν λόγω μελέτες αφορούν ένα μεγάλο εύρος παθήσεων. Ωστόσο, η ένδειξη «Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις» έγινε αποδεκτή για την κεφτριαξόνη, καθώς παρατηρούνται διαρκώς αυξανόμενες ασυνέπειες στον ορισμό των επιπλεγμένων ενδοκοιλιακών λοιμώξεων, αλλά και έλλειψη αποδοχής του όρου από πολλούς γιατρούς. Επιπλέον, το προσχέδιο προσθήκης στο *Επεξηγηματικό σημείωμα για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων που ενδείκνυνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (CPMP/EWP/558/95 rev 2)* αναφέρεται αποκλειστικά σε ενδοκοιλιακές λοιμώξεις. Ως εκ τούτου, η CHMP έκρινε αποδεκτή τη διατύπωση της ένδειξης για τις ενδοκοιλιακές λοιμώξεις.

Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, περιλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας

Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι, γενικά, υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές για τη στήριξη της ένδειξης «Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (περιλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας)». Ένα παρεντερικό αντιβακτηριακό σκεύασμα δεν αναμένεται να συνταγογραφείται ή να θεωρείται κατάλληλο σε όντως μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Συνεπώς, η CHMP περιόρισε την ένδειξη σε «επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, περιλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας».

Λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων

Υπάρχουν ορισμένες αποδείξεις από κλινικές μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν την ένδειξη «λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων». Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα και το γεγονός ότι η κεφτριαξόνη έχει εγκριθεί από την πλειονότητα των κρατών μελών για τη θεραπεία λοιμώξεων των οστών και των αρθρώσεων, η CHMP συμφώνησε με την εναρμονισμένη ένδειξη «λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων».

Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (SSTI)

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα, η αντιμικροβιακή δράση της κεφτριαξόνης στην ένδειξη των μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων δεν κρίνεται κατάλληλη για τον συγκεκριμένο παράγοντα. Τα δεδομένα για την εναρμόνιση της ένδειξης της κεφτριαξόνης για επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων κρίνονται επαρκή, καθώς τα κλινικά δεδομένα που υποβλήθηκαν προέρχονται κυρίως από περιπτώσεις που χαρακτηρίστηκαν ως επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων. Ως εκ τούτου,

η CHMP συμφώνησε με την προτεινόμενη διατύπωση «επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων».

Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα

Τα δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές του KAK προέρχονται στο σύνολό τους από ανοιχτές, μη ελεγχόμενες αναδρομικές μελέτες ή μελέτες παρατήρησης στις οποίες μετείχε μικρός αριθμός ασθενών. Η γενικά καλή διείσδυση της κεφτριαξόνης στους ιστούς, η αντιβακτηριακή της δραστηριότητα, τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά στοιχεία παρέχουν επιστημονική συλλογιστική για τη χρήση της κεφτριαξόνης στη θεραπεία της βακτηριακής ενδοκαρδίτιδας.

Βακτηραιμία

Από τα δεδομένα που υποβλήθηκαν για τις διάφορες ενδείξεις φαίνεται ότι ο αριθμός των ασθενών με βακτηραιμία που μετείχαν στις κλινικές δοκιμές ήταν επαρκής, γεγονός που επιτρέπει την εξαγωγή του συμπεράσματος ότι η κεφτριαξόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τις εγκεκριμένες ενδείξεις στις περιπτώσεις όπου παρατηρείται βακτηραιμία. Αξίζει να σημειωθεί ότι η διατύπωση της ένδειξης συνάδει με τη διατύπωση που είχε ήδη εγκριθεί για παρόμοια αντιβιοτικά.

Λοιμώξεις σε ασθενείς με δυσλειτουργία του μηχανισμού άμυνας

Τα δεδομένα που υποβλήθηκαν δεν κρίθηκαν επαρκή για τη στήριξη της πρότασης του KAK σχετικά με την ένδειξη «Λοιμώξεις σε ασθενείς με δυσλειτουργία του μηχανισμού άμυνας». Συνεπώς, προτάθηκε η αναθεωρημένη ένδειξη «Η κεφτριαξόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαχείριση ουδετεροπενικών ασθενών με πυρετό που εικάζεται ότι οφείλεται σε βακτηριακή λοίμωξη», η οποία και έγινε αποδεκτή από τη CHMP.

Οξεία μέση ωτίτιδα

Γενικά, υπάρχουν αποδείξεις από ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την αποτελεσματικότητα της κεφτριαξόνης στη θεραπεία της οξείας μέσης ωτίτιδας.

Προφύλαξη από περιεγχειρητικές λοιμώξεις

Υπάρχουν αποδείξεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα της κεφτριαξόνης στη μετεγχειρητική πρόφυλαξη από λοιμώξεις σε αρκετούς τύπους χειρουργικών επεμβάσεων όπως η καρδιοχειρουργική επέμβαση, η ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση, η ουρογεννητική επέμβαση και η διουρηθρική προστατεκτομή.

Γονόρροια, γονοκοκκική αρθρίτιδα, γονοκοκκική λοίμωξη των οφθαλμών

Όπως αποδείχθηκε, η κεφτριαξόνη επιδεικνύει καλή κλινική αποτελεσματικότητα σε ό,τι αφορά τη θεραπεία της γονόρροιας όταν χρησιμοποιείται ως θεραπεία μονής δόσης. Η CHMP έκρινε ότι τα δεδομένα για την τεκμηρίωση των υποσυνόλων γονοκοκκικής αρθρίτιδας και γονοκοκκικής λοίμωξης των οφθαλμών ως ξεχωριστές ενδείξεις δεν είναι επαρκή και, συνεπώς, οι εν λόγω ενδείξεις διαγράφηκαν από την ΠΧΠ.

Σύφιλη, περιλαμβανομένης της νευροσύφιλης

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα προς στήριξη της αποτελεσματικότητας της κεφτριαξόνης στη θεραπεία της σύφιλης είναι περιορισμένα. Τα δεδομένα για τους ασθενείς με νευροσύφιλη είναι ακόμα λιγότερα. Λαμβάνοντας υπόψη τα υποβληθέντα δεδομένα, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η κεφτριαξόνη είναι επωφελής στη θεραπεία της σύφιλης.

Βορελίωση ή νόσος του Lyme

Η κεφτριαξόνη έχει αποδειχθεί ότι είναι επωφελής τόσο στην πρώιμη (στάδιο II) όσο και στην ύστερη (στάδιο III) διάχυτη βορελίωση (νόσο του Lyme) και ενδείκνυται στις ισχύουσες

κατευθυντήριες γραμμές κλινικής πρακτικής. Συνεπώς, η πρόταση του KAK να συμπεριληφθεί η ταξινόμηση σταδίου II και σταδίου III στη συγκεκριμένη ένδειξη κρίθηκε αποδεκτή από τη CHMP.

Λοιπές ενδείξεις

Η πρόταση του KAK για τη διαγραφή της ένδειξης που αφορούσε την παραρρινοκολπίτιδα, τη φαρυγγίτιδα και την προστατίτιδα λόγω ανεπάρκειας αξιόπιστων κλινικών δοκιμών σχετικά με αυτές τις παθήσεις εγκρίθηκε από τη CHMP. Η ένδειξη «κεραυνοβόλος πορφύρα» διαγράφηκε από τις ενδείξεις καθώς συμφωνήθηκε ότι η εν λόγω πάθηση αποτελεί εκδήλωση συγκεκριμένων λοιμώξεων, οι οποίες στο σύνολό τους περιλαμβάνονται ήδη στον κατάλογο των ενδείξεων.

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Οι συνιστώμενες δόσεις αναφέρονται υπό μορφή πίνακα, σύμφωνα με τα δοσολογικά σχήματα για κάθε ένδειξη: Ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών (≥ 50 kg), Νεογνά, βρέφη και παιδιά ηλικίας από 15 ημερών έως 12 ετών (< 50 kg) και Νεογνά ηλικίας 0-14 ημερών.

Το Rocerphin μπορεί να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση (προτιμώμενη οδός χορήγησης) διάρκειας τουλάχιστον 30 λεπτών, ή με αργή ενδοφλέβια ένεση διάρκειας 5 λεπτών ή με εν τω βάθει ενδομυϊκή ένεση. Η CHMP, κατόπιν συμφωνίας με τον KAK, διατύπωσε τη γνώμη ότι τα δεδομένα προς στήριξη της σύστασης για υποδόρια χορήγηση της κεφτριαξόνης είναι ανεπαρκή.

Σύμφωνα με τα υποβληθέντα δεδομένα, για αμφότερους τους πληθυσμούς, ήτοι νέους και μεγαλύτερους ενήλικες, έχουν προταθεί οι ίδιες δόσεις, υπό τον όρο να μην παρατηρείται συναφής νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία.

Ο KAK υπέβαλε μελέτες που υποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική της κεφτριαξόνης δεν μεταβάλλεται σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, παθήσεις οι οποίες ενδέχεται να επιπλέξουν μια οξεία λοίμωξη. Ωστόσο, σε περιπτώσεις σοβαρής νεφρικής και ηπατικής δυσλειτουργίας, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας.

Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις

Η συχνότητα εμφάνισης διασταυρούμενης αλλεργίας μεταξύ πενικιλινών και κεφαλοσπορινών 2ης ή 3ης γενιάς είναι μικρή. Ωστόσο, εάν ο ασθενής έχει ιστορικό σοβαρής άμεσης αντίδρασης υπερευαισθησίας σε οποιονδήποτε παράγοντα β-λακτάμης ή σε κάποια κεφαλοσπορίνη, η χρήση της κεφτριαξόνης αποκλείεται.

Στην παράγραφο αυτή αναφέρεται επίσης ότι τα διαλύματα κεφτριαξόνης που περιέχουν λιδοκαΐνη δεν πρέπει ποτέ να χορηγούνται ενδοφλέβια.

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι πληροφορίες σχετικά με την προκαλούμενη από *C. difficile* και σχετιζόμενη με αντιβιοτικά κολίτιδα διατυπώθηκαν εκ νέου, τηρώντας την προηγούμενη διαδικασία εναρμόνισης δυνάμει του άρθρου 30 σχετικά με τις β-λακτάμες, με σκοπό να συμπεριληφθούν οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας και οι αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο. Το Rocerphin αντενδείκνυται σε πρόωρα και τελειόμνηνα νεογνά τα οποία διατρέχουν κίνδυνο εγκεφαλοπάθειας από χολερυθρίνη ή τα οποία υποβάλλονται σε ενδοφλέβιες εγχύσεις φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ασβέστιο.

Σε περίπτωση που ως διαλύτης χρησιμοποιείται διάλυμα λιδοκαΐνης, τα διαλύματα κεφτριαξόνης πρέπει να χορηγούνται μόνο με ενδομυϊκή ένεση.

Συμπεριλήφθηκαν και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως λιθίαση των χοληφόρων, χολική στάση και λιθίαση των νεφρών, με παραπομπή στην παράγραφο 4.8 (ανεπιθύμητες ενέργειες).

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Για λόγους συμμόρφωσης προς την κατευθυντήρια γραμμή που αφορά την περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, η δήλωση που αφορά τις ασυμβατότητες με την αμσακρίνη, τη βανκομυκίνη, τη φλουκοναζόλη και τις αμινογλυκοσίδες (η οποία περιλαμβάνεται στη βασική εικόνα ασφάλειας (CSP) του προϊόντος στην ΕΕ) μεταφέρθηκε στην παράγραφο 6.2 (Ασυμβατότητες).

Η δήλωση σχετικά με την έλλειψη αλληλεπίδρασης με το οινόπνευμα, όμοιας με αυτήν της δισουλφιράμης, διαγράφηκε καθώς τα αποδεικτικά στοιχεία δεν είναι επαρκή για τον αποκλεισμό της.

Κατόπιν αιτήματος της CHMP, συμπεριλήφθηκαν πληροφορίες σχετικά με αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων με αντιπηκτικά και με σύσταση για συχνή παρακολούθηση της INR (διεθνής ομαλοποιημένη σχέση).

Παράγραφος 4.6 – Γονιμότητα, εγκυμοσύνη και γαλουχία

Οι δηλώσεις σχετικά με την εγκυμοσύνη υποδηλώνουν ότι η εμπειρία σε ανθρώπους είναι περιορισμένη, ότι οι μελέτες στα ζώα δεν υποδεικνύουν επιδράσεις εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης και ότι πρέπει να δίδεται προσοχή στις περιπτώσεις που το φάρμακο χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Σε ό,τι αφορά την περίοδο της γαλουχίας, πραγματοποιήθηκαν τροποποιήσεις στη διατύπωση όπου αναφέρεται ότι ο κίνδυνος διάρροιας και μυκητιασικών λοιμώξεων των βλεννογόνων μεμβρανών δεν μπορεί να αποκλειστεί, καθώς και ότι λόγω αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ο θηλασμός ενδέχεται να πρέπει να διακοπεί.

Ο ΚΑΚ υπέβαλε δεδομένα για να αποδείξει ότι οι δόσεις κεφτριαξόνης έως 700 mg/kg δεν είχαν καμία σημαντική επίδραση στη γονιμότητα ή στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και ότι οι μελέτες που διενεργήθηκαν κρίθηκαν επαρκείς. Βάσει αυτών, δεν απαιτείται περαιτέρω επανεξέταση.

Η τροποποιημένη διατύπωση έγινε δεκτή από τη CHMP.

Παράγραφος 4.7 - Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το κείμενο που πρότεινε ο ΚΑΚ έγινε αποδεκτό με μια ελάσσονα επαναδιατύπωση.

Παράγραφος 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα δεδομένα για τον προσδιορισμό της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με το Rocerphin προέρχονται από κλινικές δοκιμές.

Ο ΚΑΚ αντιστοίχισε όσες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρατηρήθηκαν στο πλαίσιο των μελετών στην κατηγορία «Μη γνωστές», διατυπώνοντας μια πρόσθετη επεξηγηματική υποσημείωση.

Ο όρος «σπασμοί» έχει προστεθεί στην περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα, στην παράγραφο 4.8 της προτεινόμενης ΠΧΠ, κατόπιν συγκεκριμένης επισκόπησης των συμβαμάτων που σχετίζονται με σπασμούς κατά τη διάρκεια της διαδικασίας συνεργασίας για την Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) του Rocerphin.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το Rocerphin είναι ηωσινοφιλία, λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία, διάρροια, εξάνθημα και αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Παράγραφος 4.9 - Υπερδοσολογία

Η CHMP ενέκρινε το κείμενο που πρότεινε ο ΚΑΚ, σύμφωνα με το οποίο τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας, ήτοι ναυτία, έμετος και διάρροια, δεν μπορούν να περιοριστούν με αιμοδιύλιση ή περιτοναϊκή διύλιση, καθώς και ότι δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο. Όπως αναφέρεται, η υπερδοσολογία πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά.

Παράγραφος 5.2 - Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν υποβλήθηκαν πληροφορίες σχετικά με την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και την αποβολή. Η κεφτριαξόνη κατανέμεται κυρίως στον εξωκυττάριο χώρο. Η κεφτριαξόνη δεν μεταβολίζεται συστηματικά, αλλά μετατρέπεται σε ανενεργούς μεταβολίτες από τη χλωρίδα του εντέρου. Η κεφτριαξόνη αποβάλλεται αναλλοίωτη από τους νεφρούς (μέσω σπειραματικής διήθησης) και μέσω χολικής απέκκρισης. Η ημιζωή αποβολής της συνολικής κεφτριαξόνης σε ενήλικες είναι περίπου 8 ώρες. Η συνολική κάθαρση στο πλάσμα και η νεφρική κάθαρση (ήτοι της ελεύθερης και της δεσμευμένης σε πρωτεΐνες) κεφτριαξόνης είναι δοσοεξαρτώμενη, ενώ η νεφρική κάθαρση της ελεύθερης κεφτριαξόνης είναι μη δοσοεξαρτώμενη.

Συμπεριλήφθηκαν ακόμη ειδικοί πληθυσμοί, όπως ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία και παιδιατρικοί πληθυσμοί. Η διάρκεια ημιζωής αυξάνεται στους ηλικιωμένους, στα άτομα δε ηλικίας άνω των 75 ετών η μέση ημιζωή αποβολής είναι συνήθως δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερη από αυτήν των νεαρών ενηλίκων. Ωστόσο, οι αλλαγές είναι γενικά μικρές και δεν απαιτείται μείωση της δόσης εάν η νεφρική και ηπατική λειτουργία είναι ικανοποιητική.

Παράγραφος 5.3 - Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ο ΚΑΚ πρότεινε μια διατύπωση για την παράγραφο 5.3 της ΠΧΠ, η οποία αντανakλά τα συναφή μη κλινικά δεδομένα για το Rocerphin, που μπορεί να είναι χρήσιμα για την ασφαλή κλινική χρήση. Λαμβάνοντας υπόψη τις πρόσθετες τροποποιήσεις για την εναρμόνιση της διατύπωσης προς τις συστάσεις της κατευθυντήριας γραμμής σχετικά με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (2009), η παράγραφος αυτή κρίθηκε αποδεκτή από τη CHMP.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Οι αλλαγές στην ΠΧΠ, στις περιπτώσεις που αυτές αφορούν τον χρήστη, είναι αποδεκτές από τη CHMP και αντανakλώνται και στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Έλεγχος αναγνωσιμότητας διενεργήθηκε σε εθνικό επίπεδο.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων της (των) άδειας(αδειών) κυκλοφορίας

Βάσει των ανωτέρω, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για το Rocerphin και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του είναι θετική και ότι τα εναρμονισμένα έγγραφα πληροφοριών του προϊόντος είναι αποδεκτά.

Εκτιμώντας ότι,

- η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή δυνάμει του άρθρου 30 της οδηγίας 2001/83/EK
- η επιτροπή εξέτασε τις διαπιστωθείσες αποκλίσεις για το Rocerphin και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του σε ό,τι αφορά τις παραγράφους σχετικά με τις θεραπευτικές ενδείξεις, τη δοσολογία και τη μέθοδο χορήγησης, καθώς και τις υπόλοιπες παραγράφους της ΠΧΠ
- η επιτροπή επανεξέτασε τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ σχετικά με τις υφιστάμενες κλινικές μελέτες, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και τη σωρευτική εμπειρία σχετικά με την ασφάλεια του Rocerphin, όπως αναφέρεται στη βάση δεδομένων για την ασφάλεια φαρμάκων της εταιρείας που τεκμηριώνει την προτεινόμενη εναρμόνιση των πληροφοριών του προϊόντος.
- η επιτροπή συμφώνησε με την εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης που πρότειναν οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας,

η CHMP εισηγήθηκε για το Rocerphin και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. παράρτημα I) την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας, των οποίων η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο παράρτημα III.