

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**Научни заключения и основания за изменения в условията на
разрешенията за употреба**

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на Zinacef и свързани с него имена (вж. Приложение I

Zinacef съдържа цефуроксим натрий, антибактериален агент от второ поколение целоспорини. Цефуроксим осъществява антибактериалния си ефект чрез инхибиране на бактериалните ензими, необходими за изграждане на клетъчната стена (синтез на пептидогликан), причинявайки по този начин клетъчна смърт. Zinacef е разрешен за употреба за първи път в Европа в началото на 80-те години на миналия век и е наличен във вид на парентерални лекарствени форми. Zinacef е включен в списъка на продукти за хармонизиране на Кратките характеристики на продукта (КХП), поради различия в решенията на национално равнище, взети от държавите-членки по отношение на разрешаването на гореспоменатия продукт. Поради тази причина е предприета процедура на сезиране съгласно член 30, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО, за да се премахнат тези разлики и по този начин да се хармонизира информацията за продукта (ИП) в ЕС.

Точка 4.1 – Терапевтични показания

CHMP отбелязва голямата степен на различия в разрешените показания на национално равнище и поради тази причина прави преглед на наличните данни, подкрепящи всяко отделно показание, както и възрастовите групи от пациенти.

Пневмония, придобита в обществото

CHMP отбелязва, че въпреки че е представено само едно двойно-сляпо проучване, са представени и няколко контролирани със сравнителен продукт и рандомизирани проучвания, някои от които са проведени наскоро и са показали достатъчната ефикасност на цефуроксим. Поради тази причина CHMP заключава, че са налице достатъчно данни в подкрепа на това показание при възрастни и че данните за ефикасност при възрастни може да се екстраполират в педиатричната популация. CHMP счита това показание за приемливо по отношение на всички популации.

Обостряния на хроничен бронхит

CHMP отбелязва представеното двойно-сляпо, сравнително, рандомизирано проучване и счита, че то има необходимия дизайн. Тъй като проучването е показало не по-ниска ефикасност за цефуроксим, CHMP счита това показание за приемливо.

Инфекции на горните дихателни пътища

CHMP счита формулировката на предложеното показание за прекалено обща и посочва, че повечето инфекции на горните дихателни пътища се повлияват добре от перорална терапия или се излекуват спонтанно. CHMP прави преглед на наличните клинични проучвания, но счита, че данните са недостатъчни. CHMP посочва също, че липсват сравнителни, плацебо-контролирани или двойно-слепи проучвания по отношение на ограниченото показание за тежки инфекции на ушите, носа и гърлото. Поради това CHMP препоръчва премахване на това показание.

Инфекции на пикочните пътища

CHMP прави преглед на представените данни, състоящи се от единадесет малки, несравнителни проучвания и две отворени, сравнителни проучвания. CHMP посочва, че големия клиничен опит подкрепя употребата на цефуроксим при това показание. CHMP посочва също, че са налице малко възможности за лечение на бременни жени с пиелонефрит. В заключение CHMP счита, че показанието „усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит“ е приемливо.

Инфекции на кожата и меките тъкани

CHMP разглежда представените данни и се съгласява, че стафилококите и стрептококите, бактериалните родове най-често наблюдавани при инфекции на кожата и меките тъкани, са чувствителни на цефуроксим. На базата на представените данни CHMP счита показанието „инфекции на меките тъкани: целулит, еризипел и раневи инфекции“ за приемливо.

Инфекции на костите и ставите

Като разглежда налични данни, състоящи се от малки несравнителни проучвания, CHMP счита, че те са много ограничени и имат спорна методология. CHMP счита, че данните за костното проникване нямат превес над липсата на подкрепящи клинични данни. Поради това CHMP препоръчва премахване на това показание.

Акушерски и гинекологични инфекции

CHMP разглежда представените две отворени проучвания, но посочва, че цефуроксим не е активен срещу повечето бактериални видове, изолирани при акушерски и гинекологични инфекции, или поради наследствена резистентност или поради придобита резистентност. CHMP счита, че това показание не е адекватно подкрепено и поради това препоръчва премахването му.

Гонорея

CHMP разглежда представените проучвания, при по-голямата част от които по-често е бил използван цефуроксим в комбинация с пробенецид, отколкото самостоятелно цефуроксим. CHMP посочва също, че въпреки че най-честият съпътстващ патогенен микроорганизъм при пациенти с гонорея е *Chlamydia trachomatis*, не са представени данни за комбинирана терапия (цефуроксим с друг антибиотик) за лечение на пациенти със съпътстваща инфекция на *N. gonorrhoeae* с *C. trachomatis* или на *N. gonorrhoeae* с друга анаеробна бактерия. CHMP счита, че наличните данни не подкрепят това показание и поради тази причина то трябва да бъде премахнато.

Септицемия и менингит

CHMP разглежда проучванията за септицемия, които са стари, несравнителни и включват малък брой пациенти. Тези проучвания са провеждани през период, когато придобитата резистентност не е била клиничен проблем. По отношение на менингита, CHMP посочва, че по-голяма част от проучванията считат *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* и *S. aureus* (не-MRSA) за преобладаващите бактериални родове, което не отговаря на настоящата ситуация в ЕС, където грам-отрицателните аеробни бактерии имат повишаваща се значимост, като причинители. CHMP заключава, че представените клинични данни и данните на Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (EUCAST) не подкрепят лечението на менингит. В заключение, CHMP преценява данните като недостатъчни за подкрепа на показанията септицемия и менингит и поради това препоръчва тяхното премахване.

Интраабдоминални инфекции

CHMP разглежда представените данни и счита разпределянето на инфекциите в двете най-големи представени проучвания като подкрепящо за предложеното показание, въпреки че самостоятелната употреба на цефуроксим не е подходяща за лечение на инфекции, причинени от грам-отрицателни, неферментиращи бактерии. В заключение, CHMP счита показанието за приемливо.

Профилактика

На базата на преглед на представените данни в подкрепа на предложеното показание за различна профилактика с цефуроксим, CHMP счита показанието „профилактика на инфекции в стомашно-чревната (включително хранопровод), ортопедичната, сърдечносъдовата и гинекологичната хирургия (включително цезарово сечение)“ за приемливо.

Показания при новородени

CHMP разглежда данните при новородените, включително данните за определяне на дозата и дозовите интервали. CHMP определя новородените като кърмачета на възраст, по-малка от 3 седмици, включително и новородени, и се съгласява, че цефуроксим е използван при новородени в продължение на много години без каквито и да било сериозни съмнения относно безопасността. CHMP се съгласява, че на новородените може да се прилага същата обща дневна доза, каквато е определена за кърмачета (30 до 100 mg/kg/дневно), но с намалена честота за денонощие, в 2 или 3 отделни дози, поради по-дългия серумен полуживот.

В заключение, СНМР приема следната хармонизация за показанията и формулировка в точка 4.1:

„Zinacef е показан за лечение на инфекциите, изброени по-долу при възрастни и деца, включително новородени (от периода на раждане) (вж. точки 4.4 и 5.1).

- Пневмония, придобита в обществото.
- Обостряния на хроничен бронхит.
- Усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит.
- Инфекции на меките тъкани: целулит, еризипел и раневи инфекции.
- Интраабдоминални инфекции (вж. точка 4.4).
- Профилактика на инфекции в стомашно-чревната (включително хранопровод), ортопедичната, сърдечносъдовата и гинекологичната хирургия (включително цезарово сечение).

За лечение и превенция на инфекции, при които е много вероятно, да се установи наличието на анаеробни микроорганизми, цефуроксим трябва да се прилага в комбинация с допълнителни подходящи антибактериални агенти.

Трябва да се имат предвид официалните насоки за подходящата употреба на антибактериалните агенти“.

Точка 4.2 – Дозировка и начин на приложение

СНМР отбелязва голямата степен на различия в разрешените дозировки на национално равнище и препоръки и поради това разглежда наличните данни в подкрепа на хармонизацията на точка 4.2. СНМР разглежда препоръките за дозиране за всяко показание. СНМР се съгласява, че най-често използваните схеми за интравенозно и интрамускулно приложение (например 750 mg до 1500 mg приложени на всеки 8 часа) се очаква да осигурят ефикасност по отношение на организмите с минимални инхибиращи концентрации (МИК) до и включително 8 µg/mL. СНМР счита, че за парентералния *цефуроксим*, по-малко чувствителните бактерии включват основно Enterobacteriaceae (т.е. *E. coli*, *P. mirabilis* и *Klebsiella* spp). Поради това СНМР следва граничната стойност на EUCAST за Enterobacteriaceae от 8 µg/mL, за да препоръча схема на дозиране от 1500 mg всеки 8 часа за лечение на инфекции, причинени от посочените по-горе бактерии.

СНМР препоръчва премахване на възможността за преминаване от парентерална на последваща перорална терапия за всички пациенти, поради значителното намаляване на експозицията на активното лекарство, когато се преминава към перорална лекарствена форма.

По отношение на пациентите с бъбречно увреждане, СНМР разглежда данните и счита предложените указания за дозиране за приемливи. По отношение на пациентите с чернодробно увреждане, СНМР посочва, че не се очаква чернодробната дисфункция да засегне фармакокинетиката на *цефуроксим*. По отношение на метода на приложение СНМР посочва, че *Zinacef* трябва да се прилага като интравенозна инжекция за период от 3 до 5 минути директно във вената или чрез капкова система или като инфузия за 30 до 60 минути, или чрез дълбока интрамускулна инжекция. В заключение СНМР приема хармонизирана формулировка за точка 4.2.

Малки разлики в другите точки на КХП, означенията върху опаковката и листовката

СНМР приема също хармонизирана формулировка за останалите точки в КХП на *Zinacef* и привежда означенията върху опаковката и листовката в съответствие с приетата хармонизирана КХП.

Основания за изменения на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката

Основанието за настоящата процедура на сезиране е хармонизиране на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката. След като разглежда данните, предоставени от Притежателя на разрешението за употреба, оценъчните доклади на докладчика и съдокладчика и научните дискусии в рамките на Комитета, СНМР е на мнение, че съотношението полза – риск за *Zinacef* и свързани с него имена е благоприятно.

Като има предвид, че

- Комитетът взема предвид процедурата на сезиране съгласно член 30 от Директива 2001/83/ЕО,
- Комитетът взема предвид установените различия за Zinacef и свързани с него имена по отношение на точките за терапевтичните показания и за дозировката и начина на приложение, както и останалите точки на КХП,
- Комитетът преразглежда данните, предоставени от ПРУ, включително данните от клинични изпитвания, публикувана литература и клинична документация, обосноваващи предложената хармонизация на информацията за продукта,
- Комитетът се съгласява с предложената хармонизация на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешенията за употреба,

СНМР препоръчва изменение в условията на разрешенията за употреба, за които кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са посочени в Приложение III за Zinacef и свързани с него имена (вж. Приложение I).