

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Zinacef a souvisejících názvů (viz příloha I)

Přípravek Zinacef obsahuje sodnou sůl cefuroximu, baktericidní cefalosporinové antibiotikum druhé generace. Cefuroxim vykazuje baktericidní účinek založený na inhibici bakteriálních enzymů, které jsou nezbytné pro syntézu buněčné stěny (peptidoglykanovou syntézu), což vede k buněčné smrti. Přípravek Zinacef byl v Evropě poprvé schválen na začátku 80. let minulého století a je dostupný v parenterálních formách. Přípravek Zinacef byl zapsán do seznamu přípravků, jejichž souhrny údajů o přípravcích podléhají harmonizaci z důvodu rozdílných národních rozhodnutí, které členské státy přijaly v souvislosti s registrací výše uvedeného přípravku. Proto bylo iniciováno předložení věci k přezkoumání podle čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES s cílem odstranit tyto rozdíly a harmonizovat informaci o přípravku v celé EU.

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Výbor CHMP zaznamenal velkou míru rozdílnosti v národně schválených indikacích, a proto přezkoumal dostupné údaje podporující všechny jednotlivé indikace a věkové skupiny pacientů.

Komunitně získaná pneumonie

Výbor CHMP uvedl, že ačkoli byla předložena pouze jedna dvojitě zaslepená studie, bylo předloženo také několik dalších komparátorem kontrolovaných a randomizovaných studií, z nichž některé byly provedeny nedávno a prokázaly dostatečnou účinnost cefuroximu. Proto výbor CHMP dospěl k závěru, že existuje dostatek údajů na podporu indikace u dospělých a že by údaje o účinnosti u dospělých pacientů mohly být extrapolovány na pediatrickou populaci. Výbor CHMP usoudil, že indikace je přijatelná pro všechny populace.

Akutní exacerbace chronické bronchitidy

Výbor CHMP vzal na vědomí předloženou dvojitě zaslepenou, srovnávací, randomizovanou studii a považuje její schéma za vyhovující. Jelikož studie prokázala non-inferioritu cefuroximu, výbor CHMP usoudil, že indikace je přijatelná.

Infekce horních cest dýchacích

Výbor CHMP považuje navržené znění indikace za příliš všeobecné a uvedl, že většinu infekcí horních cest dýchacích lze dobře léčit perorálně nebo odezní spontánně. Výbor CHMP přezkoumal předložené klinické studie, ale údaje považuje za nedostatečné. Výbor CHMP rovněž uvedl, že nebyly dostupné žádné srovnávací, placebem kontrolované nebo dvojitě zaslepené studie s ohledem na omezenou indikaci závažných otorinolaryngologických infekcí. Výbor CHMP proto doporučil tuto indikaci odstranit.

Infekce močových cest

Výbor CHMP zvážil předložené údaje, sestávající z jedenácti malých nesrovnávacích studií a dvou otevřených srovnávacích studií. Výbor CHMP zmínil bohaté klinické zkušenosti podporující použití cefuroximu v této indikaci. Výbor CHMP rovněž uvedl, že existuje málo možností léčby, které by byly vhodné pro těhotné ženy s pyelonefritidou. Závěrem výbor CHMP usoudil, že indikace „*komplikované infekce močových cest včetně pyelonefritidy*“ je přijatelná.

Infekce kůže a měkkých tkání

Výbor CHMP přezkoumal předložené údaje a shodl se, že stafylokok a streptokok, tedy kmeny bakterií, které nejčastěji způsobují infekce kůže a měkkých tkání, jsou citlivé na cefuroxim. Na základě poskytnutých údajů výbor CHMP usoudil, že indikace „*infekce měkkých tkání: celulitida, erysipel a ranné infekce*“ je přijatelná.

Infekce kostí a kloubů

Po přezkoumání dostupných údajů, sestávajících z malých nesrovnávacích studií výbor CHMP považuje tyto údaje za velmi omezené a metodologie studií za sporné. Výbor CHMP usoudil, že údaje o penetraci kostí nepřevyšují nedostatek podpůrných klinických údajů. Výbor CHMP proto doporučil tuto indikaci odstranit.

Porodnické a gynekologické infekce

Výbor CHMP přezkoumal dvě předložené otevřené studie, které však uváděly, že cefuroxim není účinný proti řadě kmenů bakterií izolovaných v porodnických a gynekologických infekcích buď z důvodu inherentní rezistence, nebo z důvodu získané rezistence. Výbor CHMP usoudil, že tato indikace nemá dostatečnou podporu a doporučil tedy její odstranění.

Gonorea

Výbor CHMP přezkoumal předložené studie; ve většině z nich byl podáván cefuroxim v kombinaci s probenecidem spíše než cefuroxim samotný. Výbor CHMP rovněž uvedl, že ačkoli nejčastějším koexistujícím patogenem u pacientů s gonoreou je *Chlamydia trachomatis*, nebyly předloženy žádné údaje týkající se kombinované terapie (cefuroxim s dalším antibiotikem) k léčbě pacientů se souběžnou infekcí bakteriemi *N. gonorrhoeae* a *C. trachomatis*, nebo *N. gonorrhoeae* a anaerobními bakteriemi. Výbor CHMP usoudil, že dostupné údaje nepodporují tuto indikaci a doporučil tedy její odstranění.

Septikémie a meningitida

Výbor CHMP přezkoumal studie septikémie, které byly staré, nebyly srovnávací a zahrnovaly malý počet pacientů. Studie byly provedeny v době, kdy získaná rezistence nepředstavovala hlavní problém. S ohledem na meningitidu výbor CHMP uvedl, že většina studií identifikovala *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* a *S. aureus* (non-MRSA) jako převládající kmeny bakterií, což neodráží aktuální situaci v EU, kde aerobní gramnegativní bacily zaujímají stále významnější místo mezi původci infekcí. Výbor CHMP dospěl k závěru, že klinické údaje a údaje Evropského výboru pro stanovení antimikrobiální citlivosti (EUCAST) nepodporují léčbu meningitidy. Závěrem výbor CHMP usoudil, že údaje na podporu indikace septikémie a meningitidy jsou nedostatečné, a doporučil tedy jejich odstranění.

Nitrobřišní infekce

Výbor CHMP přezkoumal předložené údaje a usoudil, že distribuce infekcí ve dvou největších předložených studiích podporují navrženou indikaci; cefuroxim však není vhodný k léčbě infekcí způsobených gramnegativními nefermentujícími bakteriemi. Závěrem výbor CHMP usoudil, že indikace je přijatelná.

Profylaxe

Po posouzení všech údajů předložených na podporu různých navržených indikací k profylaxi cefuroximem výbor CHMP usoudil, že indikace „*profylaxe infekce u gastrointestinálních (včetně ezofageálních), ortopedických, kardiovaskulárních a gynekologických operací (včetně císařského řezu)*“ jsou přijatelné.

Indikace u novorozenců

Výbor CHMP přezkoumal údaje týkající se novorozenců, včetně údajů o rozmezí a intervalu dávkování. Výbor CHMP definoval novorozence jako děti do věku 3 týdnů včetně právě narozených dětí a shodl se, že cefuroxim se používal u novorozenců po mnoho let bez žádných vážných obav ohledně bezpečnosti. Výbor CHMP se shodl, že novorozencům lze podávat obdobnou celkovou denní dávku, která je doporučena pro děti (30 až 100 mg/kg/den), avšak s kratší frekvencí, rozdělené do 2 nebo 3 dílčích dávek denně, a to z důvodu delšího poločasu v séru.

Závěrem výbor CHMP přijal následující harmonizované indikace a znění bodu 4.1:

„*Přípravek Zinacef je indikován k léčbě níže uvedených infekcí u dospělých a u dětí včetně novorozenců (od narození) (viz body 4.4 a 5.1).*

- *Komunitně získaná pneumonie*
- *Akutní exacerbace chronické bronchitidy*
- *Komplikované infekce močových cest, včetně pyelonefritidy*
- *Infekce měkkých tkání: celulitida, erysipel*
- *Nitrobřišní infekce (viz bod 4.4)*
- *Profylaxe infekce u gastrointestinálních (včetně ezofageálních), ortopedických, kardiovaskulárních a gynekologických operací (včetně císařského řezu)*

V případě léčby a prevence infekcí, u nichž je vysoce pravděpodobná přítomnost anaerobních mikroorganismů, je třeba cefuroxim podávat v kombinaci s vhodným baktericidním agens.

Je třeba vzít v úvahu oficiální pokyny týkající se správného použití antibakteriálních látek.

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Výbor CHMP zaznamenal velkou míru rozdílnosti v národně schválených dávkovacích a doporučeních, a proto přezkoumal dostupné údaje na podporu harmonizace bodu 4.2. Výbor CHMP přezkoumal doporučené dávkování pro každou jednotlivou indikaci. Výbor CHMP se shodl, že u běžně používaných schémat intravenózní a intramuskulárního dávkování (tj. 750 mg až 1500 mg s podáváním každých 8 hodin) lze očekávat účinnost vůči mikroorganismům s minimální inhibiční koncentrací až 8 µg/ml včetně. Výbor CHMP usoudil, že u parenterálního cefuroximu mezi méně citlivé bakterie patří převážně Enterobacteriaceae (např. *E. coli*, *P. mirabilis* a *Klebsiella* spp). Výbor CHMP tedy sledoval hraniční hodnoty podle EUCAST, které u Enterobacteriaceae činí 8 µg/ml, a k léčbě infekcí způsobených výše uvedenými bakteriemi doporučil dávkovací schéma 1500 mg každých 8 hodin.

Výbor CHMP doporučil u všech pacientů zrušit možnost parenterálně perorální sekvenční terapie z důvodu významného omezení expozice léčivé látky při přechodu na perorální lékovou formu.

Výbor CHMP přezkoumal údaje s ohledem na pacienty s poruchou funkce ledvin a usoudil, že navržené doporučené dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin je přijatelné. S ohledem na pacienty s poruchou funkce jater výbor CHMP uvedl, že u jaterní dysfunkce se nepředpokládá její dopad na farmakokinetiku cefuroximu. S ohledem na způsob podání výbor CHMP uvedl, že přípravek Zinacef by se měl podávat intravenózní injekcí po dobu 3 až 5 minut přímo do žíly nebo pomocí infuzní hadičky nebo soupravy po dobu 30 až 60 minut nebo hlubokou intramuskulární injekcí. Závěrem výbor CHMP přijal harmonizované znění bodu 4.2.

Méně závažné rozdíly v dalších bodech souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Výbor CHMP rovněž přijal harmonizované znění zbývajících bodů souhrnu údajů o přípravku Zinacef a sladil označení na obalu a příbalovou informaci s přijatým harmonizovaným souhrnem údajů o přípravku.

Zdůvodnění potřebných úprav souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace

Důvodem tohoto postup přezkoumání byla harmonizace souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace. Výbor CHMP posoudil údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci, zprávy o hodnocení vypracované zpravodajem a spoluzpravodajem a vědeckou diskuzi v rámci výboru CHMP a dospěl ke stanovisku, že poměr přínosů a rizik přípravku Zinacef a souvisejících názvů je příznivý.

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CHMP zvážil předložení věci k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES;
- výbor CHMP posoudil zjištěné rozdíly v bodech týkajících se terapeutických indikací a dávkování a způsobu podání, jakož i ve zbývajících bodech souhrnu údajů o přípravku Zinacef a souvisejících názvů;
- výbor CHMP přezkoumal údaje, které předložil držitel rozhodnutí o registraci, včetně údajů z klinických studií, publikované literatury a klinické dokumentace, která potvrzuje opodstatněnost navržené harmonizace informace o přípravku;
- výbor CHMP schválil harmonizaci souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navrženou držitelem rozhodnutí o registraci;

výbor CHMP doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravku Zinacef a souvisejících názvů (viz příloha I), jehož souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou součástí přílohy III.