

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Zinacef og relaterede navne (se bilag I)

Zinacef indeholder cefuroximnatrium, der er et andengenerations cefalosporin. Cefuroxim virker baktericidt ved at hæmme de bakterielle enzymer, der er nødvendige for syntesen af cellevæggen (peptidoglycan-syntese), og medfører derved celledød. Zinacef blev første gang godkendt i EU i begyndelsen af 1980'erne og dispenseres som parenterale formuleringer. Zinacef blev sat på listen over produkter, der skal have opdateret produktresuméet, som følge af de divergerende afgørelser, der er truffet af medlemsstaterne ved godkendelse af produktet. Der blev derfor indledt en henvisning i henhold til artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med henblik på at fjerne disse divergencer og harmonisere produktoplysningerne i EU.

Punkt 4.1 – Terapeutiske indikationer

CHMP konstaterede, at der var store divergencer mellem de nationalt godkendte indikationer, og gennemgik derfor de foreliggende data til støtte for hver enkelt indikation og patientaldersgruppe.

Ikke-nosokomial pneumoni

CHMP konstaterede, at der kun var forelagt en enkelt dobbeltblindet undersøgelse, men at der også forelå adskillige andre randomiserede undersøgelser med aktivt sammenligningspræparat, hvoraf flere var af nyere data og viste tilfredsstillende virkning af cefuroxim. CHMP konkluderede derfor, at der er tilstrækkelige data til støtte for indikationen hos voksne, og at data vedrørende virkning hos voksne kan ekstrapoleres til den pædiatriske population. CHMP fandt, at indikationen kan godtages for alle populationer.

Akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis

CHMP gennemgik den forelagte dobbeltblindede, komparative, randomiserede undersøgelse og anså dens design for tilfredsstillende. Da undersøgelsen godtgjorde non-inferioritet af cefuroxim, fandt CHMP, at indikationen kunne godtages.

Øvre luftvejsinfektioner

CHMP fandt den foreslåede ordlyd af indikationen for generel og bemærkede, at de fleste øvre luftvejsinfektioner responderer godt på oral behandling eller helbredes spontant. CHMP gennemgik de forelagte kliniske undersøgelser, men anså dataene for at være utilstrækkelige. CHMP bemærkede desuden at der ikke forelå sammenlignende, placebokontrollerede eller dobbeltblindede undersøgelser ved den begrænsede indikation svære øre-næse-hals-infektioner. CHMP anbefalede derfor, at denne indikation udgår.

Urinvejsinfektioner

CHMP gennemgik de forelagte data bestående af 11 små, ikke-sammenlignende undersøgelser og to åbne sammenlignende undersøgelser. CHMP noterede sig de omfattende kliniske erfaringer, der støtter anvendelsen af cefuroxim til denne indikation. CHMP bemærkede desuden, at der kun findes få behandlingsalternativer til gravide kvinder med pyelonefritis. Som konklusion anså CHMP indikationen "*kompliserede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis*" for acceptabel.

Infektioner i hud og underliggende væv

CHMP gennemgik de forelagte data og tilsluttede sig, at stafylokokker og streptokokker, som er de oftest involverede bakteriearter ved infektioner i hud og underliggende væv, er følsomme for cefuroxim. På grundlag af de forelagte data kunne CHMP godtage indikationerne "*bløddelsinfektioner: cellulitis, erysipelas og sårinfektioner*".

Infektioner i knogler og led

Efter gennemgang af de foreliggende data, der består af små, ikke-sammenlignende undersøgelser, fandt CHMP, at dokumentationen er meget begrænset og de anvendte metoder tvivlsomme. CHMP fandt, at dataene vedrørende knoglepenetration ikke kunnet opveje de manglende støttende kliniske data. CHMP anbefalede derfor, at denne indikation udgår.

Obstetriske og gynækologiske infektioner

CHMP gennemgik de to forelagte åbne undersøgelser, men anførte, at cefuroxim ikke er aktivt mod en stor del af de bakteriearter, der isoleres fra obstetriske og gynækologiske infektioner, hvilket enten skyldes naturlig eller erhvervet resistens. CHMP anså denne indikation for at være utilstrækkeligt dokumenteret og anbefalede derfor, at den udgår.

Gonorré

CHMP gennemgik de forelagte undersøgelser, hvoraf der i størstedelen blev anvendt cefuroxim i kombination med probenecid frem for cefuroxim alene. CHMP konstaterede desuden, at skønt *Chlamydia trachomatis* er den hyppigste samtidigt forekommende patogene art ved gonorré, er der ikke forelagt data om kombinationsbehandling (cefuroxim kombineret med et andet antibiotikum) ved koinfektion med *N. gonorrhoeae* og *C. trachomatis* eller med *N. gonorrhoeae* og anaerobe bakterier. CHMP fandt, at de foreliggende data ikke støtter denne indikation, og anbefalede derfor, at den udgår.

Septikæmi og meningitis

CHMP gennemgik undersøgelserne vedrørende septikæmi, som er gamle og ikke-sammenlignende og kun omfatter små antal patienter. Undersøgelserne blev udført på et tidspunkt, da erhvervet resistens ikke var et kritisk problem. Vedrørende meningitis konstaterede CHMP, at størstedelen af undersøgelserne udpegede *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumonia* og *S. aureus* (ikke-MRSA) som de dominerende bakteriearter, hvilket ikke afspejler den nuværende situation i EU, hvor aerobe gramnegative baciller har stigende ætiologisk betydning. CHMP konkluderede, at behandling af meningitis ikke støttes af de kliniske data eller data fra European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Som konklusion anså CHMP dataene for utilstrækkelige som støtte for indikationerne septikæmi og meningitis, og anbefalede derfor, at disse indikationer udgår.

Intraabdominale infektioner

CHMP gennemgik de forelagte data og fandt, at fordelingen af infektioner i de to største forelagte undersøgelser støtter den foreslåede indikation, skønt cefuroxim ikke er velegnet til behandling af infektioner forårsaget af gramnegative, ikke-fermenterende bakterier. Som konklusion anså CHMP indikationen for acceptabel.

Profylakse

Efter gennemgang af alle de forelagte data til støtte for de forskellige foreslåede indikationer med profylaktisk anvendelse af cefuroxim godkendte udvalget "*forebyggelse af infektion ved gastrointestinale (herunder esofageale), og ortopædiske, kardiovaskulære og gynækologiske kirurgiske indgreb (herunder kejsersnit)*".

Indikation hos nyfødte

CHMP gennemgik dataene for nyfødte, herunder dosisområde og dosisinterval. CHMP definerede nyfødte som spædbørn fra fødslen indtil 3 uger, og konstaterede, at det aktive stof er blevet anvendt hos nyfødte i mange år uden alvorlige sikkerhedsmæssige problemer. CHMP tilsluttede sig, at der anvendes samme totale dagsdosis til nyfødte som anbefalet til små børn (30 til 100 mg/kg/dag), dog fordelt på kun to-tre doser dagligt på grund af den længere halveringstid i serum.

Som konklusion vedtog CHMP følgende harmoniserede indikationer og ordlyd til afsnit 4.1:

"Zinacef a indiceret til behandling af nedenstående infektioner hos voksne og børn, herunder nyfødte (fra fødslen) (se afsnit 4.4 og 5.1).

- Ikke-nosokomial pneumoni.
- Akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis.
- Komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis.
- Bløddelsinfektioner: cellulitis, erysipelas og sårinfektioner.
- Intraabdominale infektioner (se afsnit 4.4)

- *Forebyggelse af infektion ved gastrointestinale (herunder esofageale), ortopædiske, kardiovaskulære og gynækologiske kirurgiske indgreb (herunder kejsersnit).*

Ved behandling og forebyggelse af infektioner, hvor der må forventes at forekomme anaerobe organismer, bør cefuroxim anvendes i kombination med passende antibiotika.

Officielle retningslinjer for hensigtsmæssig brug af antibakterielle midler bør følges."

Punkt 4.2 – Dosering og indgivelsesmåde

CHMP konstaterede, at der var store divergenser mellem de nationalt godkendte doseringer og anbefalinger, og gennemgik derfor de foreliggende data til støtte for et harmoniseret afsnit 4.2. CHMP gennemgik dosisanbefalingerne for hver enkelt indikation. CHMP anså de almindeligt anvendte intravenøse og intramuskulære dosisregimer (f.eks. 750-1 500 mg hver ottende time) for at være virksomme mod organismer med mindste hæmmende koncentration (MIC) til og med 8 µg/ml. CHMP fandt, at de mindre følsomme bakterier ved parenteral anvendelse af cefuroxim hovedsagelig er Enterobacteriaceae (dvs. *E. coli*, *P. mirabilis* og arter af *Klebsiella*). CHMP fulgte derfor EUCAST-tærskelværdierne for Enterobacteriaceae på 8 µg/ml og anbefalede et dosisregime på 500 mg hver ottende time til behandling af infektioner forårsaget af de nævnte bakterier.

CHMP anbefalede at lade muligheden for parenteral-til-oral sekvensterapi udgå for alle patienter på grund af den betydeligt ringere eksponering for aktivt stof efter overgang til den orale formulering.

For patienter med nedsat nyrefunktion gennemgik CHMP dataene og godtog de foreslåede doseringsretningslinjer. For patienter med nedsat leverfunktion anførte CHMP, at nedsat leverfunktion ikke forventes at have indflydelse på farmakokinetikken af cefuroxim. Vedrørende administrationsmetode anførte CHMP, at Zinacef bør administreres enten ved intravenøs injektion i løbet af 3-5 minutter direkte i en vene, med dråbetæller eller drop i løbet af 30-60 minutter eller ved dyb intramuskulær injektion. Som konklusion vedtog CHMP en harmoniseret ordlyd til afsnit 4.2.

Mindre divergenser i andre afsnit af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

CHMP vedtog desuden en harmoniseret ordlyd til de øvrige afsnit af produktresuméet for Zinacef og rettede etiketteringen og indlægssedlen ind efter det vedtagne harmoniserede produktresumé.

Begrundelse for ændringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Grundlaget for indbringelsen var harmonisering af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen På grundlag af den dokumentation, der er forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, vurderingsrapporterne fra rapportøren og co-rapportøren samt de faglige drøftelser i udvalget fandt CHMP benefit/risk-forholdet for Zinacef og relaterede navne positivt.

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede henvisningen i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget behandlede de konstaterede divergenser for Zinacef og relaterede navne hvad angår terapeutiske indikationer, dosering, administrationsvej samt i de øvrige afsnit af produktresuméet.
- Udvalget gennemgik de data, der er forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen fra kliniske undersøgelser, den publicerede litteratur og den kliniske dokumentation som grundlag for den foreslåede harmoniserede produktinformation.
- Udvalget godtog den harmonisering af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, der er foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen -

anbefalede CHMP ændring af betingelserne for de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Zinacef og relaterede navne (se bilag I).