

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die  
Änderungen der Bedingungen für die Genehmigungen für das  
Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

### **Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Zinacef und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)**

Zinacef enthält Cefuroxim-Natrium, ein Cephalosporin-Antibiotikum der zweiten Generation. Cefuroxim übt eine bakterizide Wirkung aus, indem es bakterielle Enzyme, die für die Zellwandsynthese (Peptidoglykansynthese) erforderlich sind, hemmt und dadurch Zelltod verursacht. Zinacef wurde in Europa erstmals in den ausgehenden 1980er Jahren zugelassen und ist als parenterale Formulierungen erhältlich. Aufgrund der voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten in Bezug auf die Zulassung des oben erwähnten Arzneimittels wurde Zinacef in das Verzeichnis der Arzneimittel aufgenommen, für die eine Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgesehen ist. Es wurde daher ein Verfahren gemäß Artikel 30 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet, um diese Abweichungen zu beseitigen und die Produktinformationen (PI) auf EU-Ebene zu harmonisieren.

#### Abschnitt 4.1 - Anwendungsgebiete

Der CHMP stellte umfangreiche Abweichungen in den einzelstaatlich zugelassenen Indikationen fest und prüfte daher die verfügbaren Daten zur Stützung der einzelnen Indikationen und der Altersgruppen der Patienten.

#### Ambulant erworbene Pneumonie

Der CHMP stellte fest, dass neben einer doppelblinden Studie auch einige andere, mit einem Vergleichspräparat kontrollierte und randomisierte Studien vorgelegt wurden, von denen einige kürzlich durchgeführt wurden und eine angemessene Wirksamkeit von Cefuroxim zeigten. Der CHMP gelangte daher zu dem Schluss, dass zur Stützung der Indikation bei Erwachsenen ausreichend Daten vorliegen und dass die aus der Anwendung bei Erwachsenen gewonnenen Daten zur Wirksamkeit auf die pädiatrische Patientengruppe extrapoliert werden könnten. Der CHMP erachtete die Indikation für alle Patientengruppen als annehmbar.

#### Akute Exazerbationen chronischer Bronchitis

Der CHMP nahm die vorgelegte doppelblinde randomisierte Vergleichsstudie zur Kenntnis und erachtete das Studiendesign als angemessen. Da die Studie die Nichtunterlegenheit von Cefuroxim zeigte, erachtete der CHMP die Indikation als annehmbar.

#### Infektionen der oberen Atemwege

Der CHMP erachtete den für diese Indikation vorgeschlagenen Wortlaut als zu allgemein und merkte an, dass die Mehrzahl der Infektionen der oberen Atemwege gut auf eine orale Behandlung anspricht oder spontan abheilt. Der CHMP prüfte die vorgelegten klinischen Studien, erachtete die Daten jedoch als unzureichend. Der CHMP stellte zudem fest, dass in Bezug auf die eingeschränkte Indikation schwere Hals-, Nasen- und Ohreninfektionen keine placebokontrollierten oder doppelblinden Vergleichsstudien verfügbar waren. Der CHMP empfahl daher, diese Indikation zu streichen.

#### Infektionen des Urogenitaltrakts

Der CHMP prüfte die vorgelegten Daten, die elf kleine, nicht vergleichende Studien und zwei offene Vergleichsstudien umfassten. Der CHMP stellte die umfangreiche klinische Erfahrung fest, mit der die Anwendung von Cefuroxim in dieser Indikation gestützt wird. Der CHMP stellte außerdem fest, dass für Schwangere mit Pyelonephritis wenige Behandlungsoptionen verfügbar sind. Schließlich erachtete der CHMP die Indikation „*komplizierte Infektionen des Urogenitaltrakts, einschließlich Pyelonephritis*“ als annehmbar.

#### Infektionen der Haut und Weichteile

Der CHMP prüfte die vorgelegten Daten und stimmte zu, dass Staphylokokken und Streptokokken, die am häufigsten an Infektionen der Haut und Weichteile beteiligten Bakterienarten, gegenüber

Cefuroxim empfindlich sind. Auf der Grundlage der vorgelegten Daten erachtete der CHMP die Indikation „*Weichteilinfektionen: Cellulitis, Wundrose und Wundinfektionen*“ als annehmbar.

#### Infektionen der Knochen und Gelenke

Nach Prüfung der verfügbaren Daten, die aus kleinen nicht vergleichenden Studien stammten, gelangte der CHMP zu der Ansicht, dass es sich um sehr begrenzte Daten und eine fragwürdige Methode handelte. Der CHMP war der Auffassung, dass die Daten zur Knochenpenetration das Fehlen von unterstützenden klinischen Daten nicht ausgleichen. Der CHMP empfahl daher, diese Indikation zu streichen.

#### Obstetrische und gynäkologische Infektionen

Der CHMP überprüfte die beiden vorgelegten offenen Studien, erklärte jedoch, dass Cefuroxim gegen viele der Bakterienarten, die bei obstetrischen und gynäkologischen Infektionen isoliert werden, aufgrund einer inhärenten oder erworbenen Resistenz nicht wirksam ist. Der CHMP erachtete diese Indikation als unangemessen gestützt und empfahl daher, sie zu streichen.

#### Gonorrhö

Der CHMP überprüfte die vorgelegten Studien, in denen überwiegend Cefuroxim in Kombination mit Probenecid und seltener Cefuroxim allein verabreicht wurde. Der CHMP stellte zudem fest, dass obwohl *Chlamydia trachomatis* der häufigste koexistierende Erreger bei Patienten mit Gonorrhö ist, keine Daten über eine Kombinationstherapie (Cefuroxim mit einem anderen Antibiotikum) für die Behandlung von Patienten, die gleichzeitig mit *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis*, oder *N. gonorrhoeae* und anaeroben Bakterien infiziert sind, vorgelegt wurden. Der CHMP war der Ansicht, dass die verfügbaren Daten diese Indikation nicht stützen, und empfahl daher, sie zu streichen.

#### Septikämie und Meningitis

Der CHMP prüfte die Studien zu Septikämie, bei denen es sich um alte, nicht vergleichende Studien mit einer geringen Patientenanzahl handelte. Die Studien wurden in einem Zeitraum durchgeführt, in dem erworbene Resistenz kein kritisches Problem darstellte. Der CHMP stellte in Bezug auf Meningitis fest, dass in der Mehrzahl der Studien *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumonia* und *S. aureus* (nicht MRSA) als prädominante Bakterienarten nachgewiesen wurden. Dies spiegelt jedoch nicht die derzeitige Situation in der EU wider, da aerobe gramnegative Bazillen als auslösende Erreger zunehmend an Bedeutung gewinnen. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die klinischen Daten und die Daten des Europäischen Ausschusses für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) die Behandlung von Meningitis nicht stützen. Schließlich beurteilte der CHMP die Daten für eine Stützung der Indikationen Septikämie und Meningitis als unzureichend und empfahl daher, diese Indikationen zu streichen.

#### Intraabdominelle Infektionen

Der CHMP prüfte die vorgelegten Daten und war der Ansicht, dass die Verteilungen der Infektionen in den beiden größten eingereichten Studien die vorgeschlagene Indikation stützen, obwohl Cefuroxim für die Behandlung von Infektionen, die durch gramnegative nicht fermentierende Bakterien ausgelöst werden, ungeeignet ist. Schließlich erachtete der CHMP die Indikation als annehmbar.

#### Prophylaxe

Nach Prüfung aller Daten, die zur Stützung der verschiedenen, für Cefuroxim vorgeschlagenen Prophylaxe-Indikationen vorgelegt wurden, erachtete der CHMP die Indikation „*Prophylaxe gegen Infektionen in der gastrointestinalen Chirurgie (einschließlich Ösophaguschirurgie) sowie der orthopädischen, kardiovaskulären und gynäkologischen Chirurgie (einschließlich Kaiserschnitt)*“ als annehmbar.

#### Indikation bei Neugeborenen

Der CHMP prüfte die Daten zu Neugeborenen, einschließlich der Daten zu den Dosisbereichen und Dosierungsintervallen. Der CHMP definierte Neugeborene als unter 3 Wochen alte Säuglinge und stimmte zu, dass Cefuroxim seit vielen Jahren bei Neugeborenen ohne jegliche ernsthaften

Sicherheitsbedenken angewendet wird. Der CHMP stimmte zu, dass Neugeborenen eine ähnliche wie der für Säuglinge empfohlenen täglichen Gesamtdosis (30 bis 100 mg/kg/Tag) verabreicht werden kann, aufgrund der längeren Serum-Halbwertszeit jedoch mit einer geringeren täglichen Häufigkeit von 2 oder 3 aufgeteilten Dosen.

Schließlich nahm der CHMP folgende harmonisierte Indikationen und Wortlaut für Abschnitt 4.1 an:

*„Zinacef ist für die Behandlung der nachfolgend angeführten Infektionen bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborenen (ab der Geburt) angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).*

- *Ambulant erworbene Pneumonie.*
- *Akute Exazerbationen chronischer Bronchitis*
- *Komplizierte Infektionen des Urogenitaltrakts, einschließlich Pyelonephritis.*
- *Weichteilinfektionen: Cellulitis, Wundbrand und Wundinfektionen.*
- *Intraabdominelle Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).*
- *Prophylaxe gegen Infektionen in der gastrointestinalen Chirurgie (einschließlich Ösophagus) sowie der orthopädischen, kardiovaskulären und gynäkologischen Chirurgie (einschließlich Kaiserschnitt).*

*Bei der Behandlung und Vorbeugung von Infektionen, bei denen ein Vorkommen von anaeroben Organismen sehr wahrscheinlich ist, sollte Cefuroxim zusammen mit anderen geeigneten Antibiotika verabreicht werden.*

*„Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.“*

#### Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Der CHMP stellte umfangreiche Abweichungen in den einzelstaatlich zugelassenen Dosierungen und Empfehlungen fest und prüfte daher die verfügbaren Daten zur Stützung eines harmonisierten Abschnitts 4.2. Der CHMP prüfte die Dosisempfehlungen für jede einzelne Indikation. Der CHMP stimmte zu, dass von den gewöhnlich eingesetzten intravenösen und intramuskulären Dosisregimen (d. h. 750 bis 1 500 mg alle 8 Stunden) eine Wirksamkeit gegen Organismen mit minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) bis zu einschließlich 8 µg zu erwarten ist. Der CHMP vertrat die Ansicht, dass im Hinblick auf parenterales Cefuroxim in erster Linie *Enterobacteriaceae* (d. h. *E. coli*, *P. mirabilis* und *Klebsiella* spp) zu den weniger empfindlichen Bakterien zählen. Der CHMP richtete sich daher nach den bei 88 µg/mL liegenden Breakpoints von EUCAST für *Enterobactariaceae* und empfahl für die Behandlung von Infektionen, die durch oben erwähnte Bakterien verursacht wurden, ein Dosisregime von 1 500 mg alle 8 Stunden.

Aufgrund der signifikant verringerten Exposition gegenüber dem Arzneimittelwirkstoff bei Umstellung auf die orale Formulierung, empfahl der CHMP die Option einer Umstellung von der parenteralen auf die orale Behandlung zu streichen.

Der CHMP prüfte die Daten im Hinblick auf Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und erachtete die vorgeschlagenen Dosisvorgaben für annehmbar. In Bezug auf Patienten mit Leberfunktionsstörungen erklärte der CHMP, dass sich eine Leberfunktionsstörung erwartungsgemäß nicht auf die Pharmakokinetik von Cefuroxim auswirkt. In Bezug auf die Art und Dauer der Anwendung erklärte der CHMP, dass Zinacef durch intravenöse Injektion über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten direkt in eine Vene oder über eine Tropfinfusion bzw. Infusion über 30 bis 60 Minuten oder über eine tiefe intramuskuläre Injektion verabreicht werden sollte. Schließlich nahm der CHMP einen harmonisierten Wortlaut für Abschnitt 4.2 an.

#### Geringfügige Abweichungen in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

Der CHMP nahm auch einen harmonisierten Wortlaut für die übrigen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Zinacef an und brachte die Etikettierung und die Packungsbeilage in Einklang mit der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

### ***Begründung für die Änderung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage***

Die Grundlage für dieses Befassungsverfahren bildete eine Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage. Unter Berücksichtigung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten, der Beurteilungsberichte des Berichterstatters und des Mitberichterstatters sowie der wissenschaftlichen Diskussionen innerhalb des Ausschusses gelangte der CHMP zu der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Zinacef und zugehörige Bezeichnungen günstig ist.

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss prüfte die Abweichungen, die bei Zinacef und zugehörigen Bezeichnungen in den Abschnitten über die Anwendungsgebiete sowie die Dosierung, Art und Dauer der Anwendung sowie den übrigen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels festgestellt wurden.
- Der Ausschuss prüfte die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten, einschließlich Daten aus klinischen Prüfungen, der veröffentlichten Literatur und anderen klinischen Dokumentationen, welche die vorgeschlagene Harmonisierung der Produktinformationen rechtfertigen.
- Der Ausschuss stimmte der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilagen zu –

empfahl der CHMP die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Zinacef und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang 1) für die in Anhang III aufgeführte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage.