

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

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

Το Zinacef περιέχει νατριούχο κεφουροξίμη, έναν αντιβακτηριακό παράγοντα κεφαλοσπορίνης δεύτερης γενιάς. Η κεφουροξίμη διαθέτει βακτηριοκτόνο δράση αναστέλλοντας βακτηριακά ένζυμα απαραίτητα για τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος (σύνθεση πεπτιδογλυκανών), προκαλώντας έτσι τη νέκρωση των κυττάρων. Το Zinacef έλαβε για πρώτη φορά άδεια κυκλοφορίας στην Ευρώπη στις αρχές της δεκαετίας του '80 και διατίθεται σε μορφή παρεντερικών σκευασμάτων. Το Zinacef συμπεριλήφθηκε στον κατάλογο των προϊόντων των οποίων η περίληψη των χαρακτηριστικών (ΠΧΠ) χρήζει εναρμόνισης, λόγω των αποκλινοσών εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το ως άνω αναφερόμενο προϊόν. Ως εκ τούτου, κινήθηκε διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 30 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/EK με σκοπό να εξομαλυνθούν οι εν λόγω αποκλίσεις και, κατ' επέκταση, να εναρμονιστούν οι πληροφορίες του προϊόντος σε ολόκληρη την ΕΕ.

Παράγραφος 4.1 - Θεραπευτικές ενδείξεις

Η CHMP επεσήμανε τον μεγάλο βαθμό αποκλίσεων στις εθνικά εγκεκριμένες ενδείξεις και, στη συνέχεια, επανεξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν προς στήριξη των επιμέρους ενδείξεων και των ηλικιακών ομάδων των ασθενών.

Πνευμονία της κοινότητας

Η CHMP επεσήμανε ότι παρόλο που υποβλήθηκε μία μόνο διπλή τυφλή μελέτη, κοινοποιήθηκαν και διάφορες άλλες μελέτες, ελεγχόμενες με φάρμακα σύγκρισης και τυχαιοποιημένες, ορισμένες εκ των οποίων είχαν διενεργηθεί πρόσφατα και κατέδειξαν επαρκή αποτελεσματικότητα της κεφουροξίμης. Βάσει αυτών, η CHMP συμπέρανε ότι υπάρχουν επαρκή δεδομένα που υποστηρίζουν την ένδειξη για τους ενήλικες και ότι τα δεδομένα αποτελεσματικότητας στους ενήλικες θα μπορούσαν να παρεκταθούν στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η CHMP έκρινε αποδεκτή την εν λόγω ένδειξη για όλους τους πληθυσμούς.

Οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας

Η CHMP έλαβε υπό σημείωση την υποβληθείσα διπλή τυφλή, συγκριτική, τυχαιοποιημένη μελέτη και έκρινε ότι είχε σχεδιαστεί δεόντως. Καθότι η μελέτη κατέδειξε τη μη κατωτερότητα της κεφουροξίμης, η CHMP έκρινε αποδεκτή την εν λόγω ένδειξη.

Λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού

Η CHMP έκρινε ότι η προτεινόμενη διατύπωση της ένδειξης είναι υπερβολικά γενική και επεσήμανε ότι η πλειονότητα των λοιμώξεων της ανώτερης αναπνευστικής οδού ανταποκρίνεται επαρκώς στη θεραπεία από το στόμα ή θεραπεύονται χωρίς παρέμβαση. Η CHMP επανεξέτασε τις υποβληθείσες κλινικές μελέτες, έκρινε όμως ότι τα δεδομένα δεν ήταν επαρκή. Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι δεν υπήρχαν διαθέσιμες συγκριτικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο ή διπλές τυφλές μελέτες για την περιορισμένη ένδειξη «σοβαρές ωτορινολαρυγγικές λοιμώξεις». Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε την κατάργηση της εν λόγω ένδειξης.

Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος

Η CHMP έλαβε υπόψη τα υποβληθέντα στοιχεία τα οποία συνίσταντο σε έντεκα μικρές, μη συγκριτικές μελέτες και σε δύο ανοιχτές, συγκριτικές μελέτες. Η CHMP έλαβε υπό σημείωση την εκτεταμένη κλινική εμπειρία που συνηγορεί υπέρ της χρήσης της κεφουροξίμης για την εν λόγω ένδειξη. Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι υπάρχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές για έγκυες γυναίκες που πάσχουν από πυελονεφρίτιδα. Συμπερασματικά, η CHMP έκρινε αποδεκτή την ένδειξη «επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, περιλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας».

Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων

Η CHMP επανεξέτασε τα υποβληθέντα στοιχεία και συμφώνησε ότι οι σταφυλόκοκκοι και οι στρεπτόκοκκοι, ήτοι τα είδη βακτηρίων που ευθύνονται συχνότερα για τις λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων, παρουσιάζουν ευαισθησία στην κεφουροξίμη. Βάσει των υποβληθέντων στοιχείων

η CHMP έκρινε αποδεκτή την ένδειξη «*λοιμώξεις των μαλακών μορίων: κυτταρίτις, ερυσίπελας και επιμολύνσεις τραυμάτων*».

Λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων

Μετά την επανεξέταση των διαθέσιμων δεδομένων τα οποία συνίσταντο σε μικρές μη συγκριτικές μελέτες, η CHMP έκρινε ότι τα δεδομένα αυτά ήταν εξαιρετικά περιορισμένα και είχαν προκύψει με αμφισβητούμενες μεθόδους. Η CHMP έκρινε ότι τα στοιχεία σχετικά με την οστική διείσδυση δεν αντισταθμίζουν την έλλειψη υποστηρικτικών κλινικών δεδομένων. Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε την κατάργηση της εν λόγω ένδειξης.

Μαιευτικές και γυναικολογικές λοιμώξεις

Η CHMP επανεξέτασε τις δύο υποβληθείσες ανοιχτές μελέτες, υπογράμμισε όμως ότι η κεφουροξίμη δεν είναι δραστική εναντίον πολλών από τα είδη βακτηρίων που έχουν απομονωθεί σε μαιευτικές και γυναικολογικές λοιμώξεις, ως αποτέλεσμα είτε εγγενούς είτε επίκτητης ανθεκτικότητας. Η CHMP έκρινε ότι η εν λόγω ένδειξη δεν τεκμηριώνεται επαρκώς και εισηγήθηκε, ως εκ τούτου, την κατάργησή της.

Γονόρροια

Η CHMP επανεξέτασε τις υποβληθείσες μελέτες εκ των οποίων η πλειονότητα αφορούσε τη χρήση της κεφουροξίμης σε συνδυασμό με προβενεσιδικό οξύ αντί της μονοθεραπείας με κεφουροξίμη. Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι παρότι ο πιο κοινός παθογόνος παράγοντας που συνυπάρχει σε ασθενείς που πάσχουν από γονόρροια είναι το χλαμύδιο του τραχώματος (*Chlamydia trachomatis*), δεν υποβλήθηκαν στοιχεία σχετικά με συνδυαστική θεραπεία (κεφουροξίμη με άλλο αντιβιοτικό) χορηγούμενη σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη με *N. gonorrhoeae* και *C. trachomatis*, ή *N. gonorrhoeae* και ανασερόβια βακτήρια. Η CHMP έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποστηρίζουν την εν λόγω ένδειξη και, ως εκ τούτου, εισηγήθηκε την κατάργησή της.

Σηψαιμία και μηνιγγίτιδα

Η CHMP επανεξέτασε τις μελέτες σχετικά με τη σηψαιμία οι οποίες δεν ήταν πρόσφατες ούτε συγκριτικές και αφορούσαν μικρούς αριθμούς ασθενών. Οι μελέτες είχαν διενεργηθεί σε μια χρονική περίοδο κατά την οποία η επίκτητη ανθεκτικότητα δεν αποτελούσε κρίσιμης σημασίας πρόβλημα. Σε ό,τι αφορά τη μηνιγγίτιδα, η CHMP επεσήμανε ότι η πλειονότητα των μελετών χαρακτήριζε τα στελέχη *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* και *S. aureus* (μη ανθεκτικά στη μεθικιλίνη στελέχη χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου) ως τα κυρίαρχα είδη βακτηρίων, γεγονός που δεν αντανάκλα τη σημερινή κατάσταση στην ΕΕ όπου οι αερόβιοι αρνητικοί κατά Gram βάκιλοι αναγνωρίζονται ως ολοένα και πιο σημαντικοί αιτιολογικοί παράγοντες. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα κλινικά δεδομένα και τα δεδομένα από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες (EUCAST) δεν τεκμηριώνουν την ένδειξη θεραπείας της μηνιγγίτιδας. Συμπερασματικά, η CHMP έκρινε ως ανεπαρκή τα δεδομένα που υποβλήθηκαν προς στήριξη των ενδείξεων της σηψαιμίας και της μηνιγγίτιδας και, ως εκ τούτου, εισηγήθηκε την κατάργησή τους.

Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

Η CHMP επανεξέτασε τα υποβληθέντα δεδομένα και έκρινε ότι οι κατανομές λοιμώξεων στις δύο μεγαλύτερες υποβληθείσες μελέτες υποστηρίζουν την προτεινόμενη ένδειξη, παρόλο που η κεφουροξίμη δεν είναι κατάλληλη για τη θεραπεία λοιμώξεων επαγόμενων από αρνητικά κατά Gram μη ζυμωτικά βακτήρια. Συμπερασματικά, η CHMP έκρινε αποδεκτή την εν λόγω ένδειξη.

Προφύλαξη

Έχοντας εξετάσει όλα τα δεδομένα τα οποία υποβλήθηκαν προς στήριξη των διάφορων ενδείξεων προφύλαξης που προτάθηκαν για την κεφουροξίμη, η CHMP έκρινε αποδεκτή την ένδειξη «*Προφύλαξη από επιμόλυνση σε επεμβάσεις γαστρεντερικής (περιλαμβανομένης της οισοφαγικής), ορθοπαιδικής, καρδιαγγειακής και γυναικολογικής χειρουργικής (περιλαμβανομένης της καισαρικής τομής)*».

Ένδειξη χορήγησης σε νεογνά

Η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση σε νεογνά, περιλαμβανομένων των δεδομένων σχετικά με το εύρος δοσολογίας και το διάστημα μεταξύ των δόσεων. Η CHMP όρισε τα νεογνά ως βρέφη νεότερα των 3 εβδομάδων, περιλαμβανομένων των νεογνών βρεφών, και συμφώνησε ότι η κεφουροξίμη χρησιμοποιήθηκε στα νεογνά για πολλά χρόνια χωρίς να έχουν διατυπωθεί σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια. Η CHMP συμφώνησε ότι στα νεογνά μπορεί να χορηγείται συνολική ημερήσια δόση παρόμοια με εκείνη που συνιστάται για τα βρέφη (30 έως 100 mg/kg/ημέρα) αλλά με μικρότερη ημερήσια συχνότητα της τάξεως των 2 ή 3 διηρημένων δόσεων, λόγω της μεγαλύτερης διάρκειας ημιζωής στον ορό.

Συμπερασματικά, η CHMP ενέκρινε τις ακόλουθες εναρμονισμένες ενδείξεις και τη διατύπωση για την παράγραφο 4.1:

«Το Zinacef ενδείκνυται για τη θεραπεία των λοιμώξεων που παρατίθενται παρακάτω σε ενήλικες και παιδιά, περιλαμβανομένων των νεογνών (από τη στιγμή της γέννησης) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

- Πνευμονία της κοινότητας
- Οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, περιλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας
- Λοιμώξεις των μαλακών μορίων: κυτταρίτις, ερυσίπελας και επιμολύνσεις τραυμάτων
- Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).
- Προφύλαξη από επιμολύνσεις σε επεμβάσεις γαστρεντερικής (περιλαμβανομένης της οισοφαγικής), ορθοπαιδικής, καρδιαγγειακής και γυναικολογικής χειρουργικής (περιλαμβανομένης της καισαρικής τομής).

Στη θεραπεία και πρόληψη λοιμώξεων στις οποίες είναι πολύ πιθανή η παρουσία ανασερόβιων οργανισμών, η κεφουροξίμη πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με πρόσθετους κατάλληλους αντιβακτηριακούς παράγοντες.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων».

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η CHMP έλαβε υπό σημείωση τις σημαντικές αποκλίσεις σε ό,τι αφορά την εθνικά εγκεκριμένη δοσολογία και συστάσεις και, ως εκ τούτου, επανεξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα προς στήριξη της εναρμονισμένης παραγράφου 4.2. Η CHMP επανεξέτασε τις συστάσεις δοσολογίας για τις επιμέρους ενδείξεις. Η CHMP συμφώνησε ότι τα κοινώς εφαρμοζόμενα ενδοφλέβια και ενδομυϊκά δοσολογικά σχήματα (π.χ. 750 mg έως 1500 mg ανά 8 ώρες) αναμένεται να αποδειχθούν αποτελεσματικά για οργανισμούς με ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MIC) έως και 8 µg/mL. Η CHMP έκρινε ότι για την παρεντερικά χορηγούμενη κεφουροξίμη, μεταξύ των λιγότερο ευαίσθητων βακτηρίων περιλαμβάνονται κυρίως Enterobacteriaceae (π.χ. *E. coli*, *P. mirabilis* και *Klebsiella spp*). Κατά συνέπεια, η CHMP υιοθέτησε τα όρια ευαισθησίας της EUCAST για τα Enterobacteriaceae στα 8 mg/mL και συνέστησε δοσολογικό σχήμα 1500 mg ανά 8 ώρες για τη θεραπεία των λοιμώξεων που επάγονται από τα ως άνω βακτήρια.

Η CHMP εισηγήθηκε την κατάργηση της θεραπευτικής επιλογής επακόλουθης παρεντερικής και από του στόματος χορήγησης για όλους τους ασθενείς, λόγω της σημαντικής μείωσης της έκθεσης στο δραστικό φάρμακο κατά τη μετάβαση στο χορηγούμενο από το στόμα σκεύασμα.

Σε ό,τι αφορά ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα και έκρινε αποδεκτές τις προτεινόμενες κατευθυντήριες γραμμές για τη δοσολογία. Σε ό,τι αφορά ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, η CHMP δήλωσε ότι η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της κεφουροξίμης. Αναφορικά με τη μέθοδο χορήγησης, η CHMP δήλωσε ότι το Zinacef πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ένεσης διάρκειας μεταξύ 3 έως 5 λεπτών απευθείας σε φλέβα ή στάγδην μέσω φλεβοκαθετήρα ή έγχυσης διάρκειας μεταξύ 30 έως 60 λεπτών ή μέσω εν τω βάθει ενδομυϊκής ένεσης. Συμπερασματικά, η CHMP ενέκρινε εναρμονισμένη διατύπωση για την παράγραφο 4.2.

Ελάσσονες αποκλίσεις σε άλλες παραγράφους της ΠΧΠ, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Η CHMP ενέκρινε επίσης εναρμονισμένη διατύπωση για τις υπόλοιπες παραγράφους της ΠΧΠ του Zinacef και τροποποίησε την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης βάσει της εγκεκριμένης εναρμονισμένης ΠΧΠ.

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Σκοπός της παρούσας διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης. Αφού έλαβε υπόψη τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, τις εκθέσεις αξιολόγησης του εισηγητή και του συνεισηγητή, καθώς και τις επιστημονικές συζητήσεις που πραγματοποιήθηκαν στους κόλπους της επιτροπής, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του Zinacef και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του είναι θετική.

Εκτιμώντας ότι:

- η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/EK
- η επιτροπή εξέτασε τις διαπιστωθείσες αποκλίσεις για το Zinacef και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του σε ό,τι αφορά τις θεραπευτικές ενδείξεις και τις παραγράφους σχετικά με τη δοσολογία και τη μέθοδο χορήγησης, καθώς και τις υπόλοιπες παραγράφους της ΠΧΠ
- η επιτροπή επανεξέτασε τα δεδομένα που υπέβαλε ο ΚΑΚ, περιλαμβανομένων των δεδομένων από κλινικές δοκιμές, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και την κλινική τεκμηρίωση προς στήριξη των προτεινόμενων εναρμονισμένων πληροφοριών του προϊόντος
- η επιτροπή συμφώνησε με την εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης που προτάθηκε από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας,

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