Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Zinacef et noms associés (voir Annexe I)

Zinacef contient du céfuroxime sodique, un agent antibactérien de la famille des céphalosporines de seconde génération. Le céfuroxime exerce un effet bactéricide en inhibant des enzymes bactériennes nécessaires à la synthèse de la paroi cellulaire (synthèse de peptidoglycanes), provoquant ainsi la mort des cellules. Zinacef a été approuvé pour la première fois en Europe au début des années 1980 et est disponible en formulations parentérales. Zinacef a été inscrit sur la liste des produits devant faire l'objet d'une harmonisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP), en raison de décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation du produit susmentionné. Une saisine au titre de l'article 30, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE a donc été formée pour résoudre ces divergences et pour harmoniser ainsi les informations sur le produit (IP) dans l'ensemble de l'UE.

Rubrique 4.1 - Indications thérapeutiques

Le CHMP a noté les grandes divergences dans les indications approuvées au niveau national et a par conséquent passé en revue les données disponibles justifiant chaque indication individuelle et les groupes d'âges des patients.

Pneumonie communautaire

Le CHMP a constaté que malgré la présentation d'une seule étude menée en double aveugle, plusieurs autres études contrôlées contre un médicament de comparaison et randomisées ont également été présentées, dont plusieurs ont été réalisées récemment et ont démontré une efficacité satisfaisante du céfuroxime. Par conséquent, le CHMP a conclu qu'il existe suffisamment de données pour justifier l'indication chez les adultes et que les données d'efficacité chez l'adulte pouvaient être extrapolées à la population pédiatrique. Le CHMP a jugé l'indication acceptable pour toutes les populations.

Exacerbations aiguës de la bronchite chronique

Le CHMP a pris note de l'étude en double aveugle, comparative et randomisée, qui a été présentée et l'a considérée comme étant correctement conçue. L'étude ayant démontré la non infériorité du céfuroxime, le CHMP a jugé que l'indication est acceptable.

Infections des voies respiratoires supérieures

Le CHMP a estimé que la formulation de l'indication était trop générale et a noté que la plupart des infections des voies respiratoires supérieures répondent bien au traitement oral ou guérissent spontanément. Le CHMP a passé en revue les études cliniques présentées, mais il a jugé les données insuffisantes. Le CHMP a également constaté qu'aucune étude comparative, contrôlée contre placebo ou en double aveugle, n'était disponible dans l'indication restreinte des infections sévères de l'oreille, du nez et de la gorge. Par conséquent, le CHMP a recommandé la suppression de cette indication.

Infections des voies urinaires

Le CHMP a examiné les données soumises, comprenant onze études non comparatives de petite taille et deux études comparatives ouvertes. Le CHMP a pris note du volume important d'expériences cliniques étayant l'utilisation du céfuroxime dans cette indication. Le CHMP a également noté qu'il existe peu d'options thérapeutiques pour les femmes enceintes souffrant de pyélonéphrite. En conclusion, le CHMP a estimé que l'indication «infections des voies urinaires avec complications, y compris la pyélonéphrite» est acceptable.

Infections de la peau et des tissus mous

Le CHMP a passé en revue les données présentées et a convenu que les staphylocoques et les streptocoques, les espèces bactériennes le plus fréquemment en cause dans les infections de la peau et des tissus mous, sont sensibles au céfuroxime. Sur la base des données fournies, le CHMP a considéré que l'indication «infections des tissus mous: cellulite, érysipèle et infections de plaies» est acceptable.

Infections des os et des articulations

Après examen des données disponibles, constituées d'études non comparatives de petite taille, le CHMP les a jugées très limitées et de méthodologie discutable. Le CHMP a estimé que les données sur la pénétration osseuse ne compensaient pas le manque de données cliniques justifiant l'indication. Par conséquent, le CHMP a recommandé la suppression de cette indication.

Infections obstétriques et gynécologiques

Le CHMP a examiné les deux études ouvertes présentées, mais il a précisé que le céfuroxime n'est pas actif contre un grand nombre des espèces bactériennes isolées dans les infections obstétriques et gynécologiques, en raison d'une résistance soit inhérente, soit acquise. Le CHMP a estimé que cette indication était insuffisamment étayée; par conséquent, il a recommandé sa suppression.

Blennorragie

Le CHMP a passé en revue les études soumises, dont la plupart portaient sur l'utilisation du céfuroxime en association avec le probénécide, au lieu du céfuroxime seul. Le CHMP a également noté qu'en dépit du fait que l'agent pathogène co-existant le plus couramment chez les patients présentant une blennorragie est *Chlamydia trachomatis*, il n'a été présentée aucune donnée sur la thérapie d'association (céfuroxime avec un autre antibiotique) pour le traitement des patients co-infectés par *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* ou par *N. gonorrhoeae* et des bactéries anaérobies. Le CHMP a considéré que les données disponibles ne justifiaient pas cette indication; par conséquent, il a recommandé sa suppression.

Septicémie et méningite

Le CHMP a examiné les études relatives à la septicémie, qui étaient anciennes et non comparatives et qui incluaient des nombres réduits de patients. Les études ont été réalisées à une époque où la résistance acquise ne constituait pas un problème crucial. Concernant la méningite, le CHMP a fait remarquer que dans la majorité des études les espèces bactériennes prédominantes qui ont été identifiées étaient *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* et *S. aureus* (non SARM), ce qui ne reflète pas la situation actuelle dans l'UE, où des bacilles aérobies Gram négatifs prennent une importance croissante en tant qu'agents responsables. Le CHMP a estimé que les données cliniques et celles de l'EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) n'étaient pas le traitement de la méningite. En conclusion, le CHMP a jugé les données insuffisantes pour justifier les indications de septicémie et de méningite; dès lors, il a recommandé leur suppression.

Infections intra-abdominales

Le CHMP a examiné les données soumises et a considéré que les distributions des infections dans les deux plus vastes études présentées étaient l'indication proposée, bien que le céfuroxime ne soit pas adapté pour le traitement des infections dues à des bactéries Gram négatives non fermentatives. En conclusion, le CHMP a jugé l'indication acceptable.

Prophylaxie

Après examen de l'ensemble des données présentées pour étayer les différentes indications de prophylaxie proposées pour le céfuroxime, le CHMP a considéré que l'indication «*Prophylaxie de l'infection lors des actes de chirurgie gastro-intestinale (y compris œsophagienne), orthopédique, cardiovasculaire et gynécologique (y compris la césarienne)*» est acceptable.

Indication chez les nouveau-nés

Le CHMP a passé en revue les données relatives aux nouveau-nés, y compris celles concernant la détermination de la dose et l'intervalle entre les doses. Le CHMP a défini les nouveau-nés comme étant des nourrissons âgés de moins de 3 semaines, y compris les enfants venant de naître, et a convenu que le céfuroxime est utilisé depuis de nombreuses années chez les nouveau-nés sans susciter aucune inquiétude grave en matière de sécurité. Le CHMP a convenu que les nouveau-nés peuvent recevoir une dose quotidienne totale similaire à celle recommandée pour les nourrissons (30 à 100 mg/kg/jour), mais à une fréquence quotidienne réduite de 2 ou 3 doses en plusieurs prises, en raison de la demi-vie plus longue dans le sérum.

En conclusion, le CHMP a adopté les indications harmonisées et la formulation pour la rubrique 4.1 suivantes:

«*Zinacef est indiqué pour le traitement des infections mentionnées ci-dessous, chez les adultes et les enfants, y compris les nouveau-nés (dès la naissance) (voir rubriques 4.4 et 5.1).*

- *Pneumonie communautaire*
- *Exacerbations aiguës de la bronchite chronique*
- *Infections des voies urinaires avec complications, y compris la pyélonéphrite*
- *Infections des tissus mous: cellulite, érysipèle et infections de plaies*
- *Infections intra-abdominales (voir rubrique 4.4)*
- *Prophylaxie de l'infection lors des actes de chirurgie gastro-intestinale (y compris œsophagienne), orthopédique, cardiovasculaire et gynécologique (y compris la césarienne)*

Dans le traitement et la prévention des infections dans lesquelles il est très probable de rencontrer des organismes anaérobies, le céfuroxime doit être administré avec des agents antibactériens appropriés supplémentaires.

Il convient de respecter les recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.»

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

Le CHMP a noté la grande divergence entre les posologies et les recommandations approuvées au niveau national. Il a par conséquent passé en revue les données disponibles pour justifier une rubrique 4.2. harmonisée. Le CHMP a examiné les recommandations de posologie pour chaque indication individuelle. Le comité a convenu que les posologies intraveineuses et intramusculaires couramment utilisées (p. ex. 750 mg à 1 500 mg administrés toutes les 8 heures) sont susceptibles d'être efficaces contre des organismes pour lesquels les concentrations minimales inhibitrices (CMI) vont jusqu'à 8 µg/ml. Le CHMP a considéré que pour le céfuroxime par voie parentérale, les bactéries les moins sensibles sont essentiellement des entérobactéries (à savoir *E. coli*, *P. mirabilis* et *Klebsiella* spp). Le CHMP a par conséquent retenu les concentrations critiques de l'EUCAST pour les entérobactéries de 8 µg/ml pour recommander une posologie de 1 500 mg toutes les 8 heures pour le traitement des infections dues aux bactéries susmentionnées.

Le CHMP a recommandé la suppression de l'option de traitement séquentiel parentéral puis oral pour tous les patients, en raison de la réduction importante de l'exposition au médicament actif lors du passage à la formulation orale.

Concernant les patients insuffisants rénaux, le CHMP a examiné les données et a considéré que les recommandations de posologie proposées sont acceptables. En ce qui concerne les patients insuffisants hépatiques, le CHMP a précisé que le dysfonctionnement du foie ne devrait pas modifier les propriétés pharmacocinétiques du céfuroxime. Concernant le mode d'administration, le CHMP a indiqué que Zinacef doit être administré par injection intraveineuse d'une durée de 3 à 5 minutes, directement dans une veine ou à l'aide d'une tubulure pour injection goutte-à-goutte, par perfusion sur une période de 30 à 60 minutes ou par injection intramusculaire profonde. En conclusion, le CHMP a adopté une formulation harmonisée pour la Rubrique 4.2.

Divergences mineures dans d'autres rubriques du RCP, l'étiquetage et la notice

Le CHMP a également adopté une formulation harmonisée pour les autres rubriques du RCP de Zinacef et a mis l'étiquetage et la notice en concordance avec le RCP harmonisé qui a été adopté.

Motifs des modifications du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

L'objet de la présente procédure de saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice. Après examen des données présentées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, des rapports d'évaluation du rapporteur et du co-rapporteur, ainsi que des discussions scientifiques menées en son sein, le CHMP était d'avis que le rapport bénéfice/risque de Zinacef et noms associés est favorable.

Considérant que

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE;
- le comité a analysé les divergences identifiées pour Zinacef et noms associés concernant les rubriques Indications thérapeutiques et Posologie et mode d'administration, ainsi que dans les autres rubriques du RCP;
- le comité a passé en revue les données présentées par le titulaire de l'AMM, notamment des données issues d'études cliniques, la littérature publiée et la documentation clinique, justifiant les informations sur le produit harmonisées proposées;
- le comité a accepté l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice proposée par les titulaires des autorisations de mise sur le marché,

le CHMP a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent à l'annexe III pour Zinacef et noms associés (voir Annexe I).