

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivazioni della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica su Zinacef e denominazioni associate (Vedere Allegato I)

Zinacef contiene cefuroxime sodico, una cefalosporina di seconda generazione. Cefuroxime esercita la sua azione battericida inibendo gli enzimi necessari alla sintesi della parete cellulare batterica (sintesi di peptidoglicani), causando quindi la morte cellulare. Zinacef è stato approvato per la prima volta in Europa all'inizio degli anni ottanta ed è disponibile sotto forma di formulazioni parenterali. Zinacef è stato incluso nell'elenco dei prodotti per cui deve essere effettuata un'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP) in quanto le decisioni nazionali assunte dagli Stati membri relativamente all'autorizzazione del prodotto sopra citato sono divergenti. È stato quindi stabilito un deferimento ai sensi dell'articolo 30(2) della direttiva 2001/83/CE per risolvere queste divergenze e armonizzare le informazioni sul prodotto in tutta l'UE.

Paragrafo 4.1 – Indicazioni terapeutiche

Il CHMP ha osservato l'ampio livello di divergenza nelle indicazioni approvate a livello nazionale e ha quindi riesaminato i dati disponibili a supporto di ciascuna indicazione e delle fasce di età dei pazienti.

Polmonite comunitaria

Il CHMP ha osservato che, sebbene sia stato presentato un solo studio in doppio cieco, sono stati presentati anche diversi altri studi randomizzati e controllati con comparatore, dei quali molti sono stati effettuati recentemente e hanno mostrato un'efficacia adeguata di cefuroxime. Il CHMP ha quindi concluso che vi sono dati sufficienti a supporto dell'indicazione negli adulti e che i dati di efficacia negli adulti possono essere estrapolati alla popolazione pediatrica. Il CHMP ha considerato l'indicazione accettabile per tutte le popolazioni.

Esacerbazioni acute della bronchite cronica

Il CHMP ha esaminato lo studio randomizzato, comparativo, in doppio cieco, presentato e ne ha considerato adeguato il disegno. Poiché lo studio ha dimostrato la non inferiorità di cefuroxime, il CHMP ha considerato l'indicazione accettabile.

Infezioni del tratto respiratorio superiore

Il CHMP ha considerato la dicitura dell'indicazione proposta troppo generale e ha osservato che la maggior parte delle infezioni del tratto respiratorio superiore risponde bene alla terapia orale o si risolve spontaneamente. Il CHMP ha riesaminato gli studi clinici presentati ma ha considerato i dati insufficienti. Il CHMP ha anche osservato che non sono disponibili studi comparativi, controllati verso placebo o in doppio cieco per l'indicazione relativa a infezioni gravi di orecchio, naso e gola. Il CHMP ha quindi raccomandato la rimozione di questa indicazione.

Infezioni del tratto urinario

Il CHMP ha considerato i dati presentati, costituiti da undici piccoli studi non comparativi e due studi comparativi in aperto. Il CHMP ha osservato l'ampia esperienza clinica a supporto dell'uso di cefuroxime per questa indicazione. Il CHMP ha anche osservato che esistono poche opzioni terapeutiche disponibili per le donne in gravidanza affette da pielonefrite. Concludendo, il CHMP ha considerato accettabile l'indicazione *"infezioni complicate del tratto urinario, compresa la pielonefrite"*.

Infezioni cutanee e dei tessuti molli

Il CHMP ha riesaminato i dati presentati e ha concordato che gli stafilococchi e gli streptococchi, le specie batteriche più frequentemente coinvolte nelle infezioni cutanee e dei tessuti molli, sono sensibili a cefuroxime. In base ai dati forniti, il CHMP ha considerato accettabile l'indicazione *"infezioni dei tessuti molli: celluliti, erisipela e infezioni di ferite"*.

Infezioni delle ossa e delle articolazioni

Dopo aver riesaminato i dati disponibili, costituiti da piccoli studi non comparativi, il CHMP ha considerato tali dati molto limitati e dalla metodologia discutibile. Il CHMP ha considerato che i dati sulla penetrazione ossea non bilanciano la mancanza di dati clinici a supporto. Il CHMP ha quindi raccomandato la rimozione di questa indicazione.

Infezioni ostetriche e ginecologiche

Il CHMP ha riesaminato i due studi in aperto presentati ma ha affermato che cefuroxime non è attivo nei confronti di molte delle specie batteriche isolate nelle infezioni ostetriche e ginecologiche, a causa di resistenze intrinseche o di resistenze acquisite. Il CHMP ha considerato questa indicazione non adeguatamente supportata e ha quindi raccomandato la sua rimozione.

Gonorrea

Il CHMP ha riesaminato gli studi presentati, la maggioranza dei quali ha impiegato cefuroxime in associazione a probenecid e non in monoterapia. Il CHMP ha anche osservato che, sebbene il patogeno coesistente più frequentemente nei pazienti affetti da gonorrea sia *Chlamydia trachomatis*, non sono stati presentati dati sulla terapia di associazione (cefuroxime con altri antibiotici) per il trattamento dei pazienti coinfectati da *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, o da *N. gonorrhoeae* e batteri anaerobi. Il CHMP ha considerato che i dati disponibili non supportano tale indicazione e ha quindi raccomandato la sua rimozione.

Setticemia e meningite

Il CHMP ha riesaminato gli studi sulla setticemia che erano datati, non comparativi e includevano un numero limitato di pazienti. Gli studi sono stati condotti in un periodo in cui la resistenza acquisita non rappresentava un problema fondamentale. Per quanto riguarda la meningite, il CHMP ha osservato che la maggior parte degli studi aveva identificato *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e *S. aureus* (non-MRSA) come le specie batteriche predominanti, il che non rispecchia la situazione europea attuale, in cui i batteri aerobi Gram-negativi sono sempre più importanti come agenti causali. Il CHMP ha concluso che i dati clinici e i dati del Comitato europeo sui test di suscettibilità antimicrobica (EUCAST) non supportavano il trattamento della meningite. Concludendo, il CHMP ha giudicato i dati insufficienti per supportare le indicazioni di setticemia e meningite e ha quindi raccomandato la loro rimozione.

Infezioni intraddominali

Il CHMP ha riesaminato i dati presentati e ha considerato che la distribuzione delle infezioni nei due più ampi studi presentati può supportare l'indicazione proposta, anche se cefuroxime non è adatto al trattamento delle infezioni causate da batteri Gram-negativi non fermentanti. Concludendo, il CHMP ha considerato accettabile l'indicazione.

Profilassi

Dopo aver riesaminato tutti i dati presentati a supporto delle varie indicazioni profilattiche proposte per cefuroxime, il CHMP ha considerato accettabile l'indicazione "Profilassi delle infezioni in chirurgia gastrointestinale (inclusa la chirurgia esofagea), ortopedica, cardiovascolare e ginecologica (incluso il taglio cesareo)".

Indicazione nei neonati

Il CHMP ha riesaminato i dati sui neonati, inclusi i dati sull'intervallo posologico e l'intervallo tra le somministrazioni. Il CHMP ha definito i neonati come bambini di età inferiore a 3 settimane, inclusi i bambini appena nati, e ha concordato che cefuroxime è stato utilizzato per molti anni nei neonati senza alcun problema grave di sicurezza. Il CHMP ha concordato che ai neonati può essere somministrata una dose giornaliera totale simile a quella raccomandata per i lattanti (da 30 a 100 mg/kg/giorno) ma a una frequenza giornaliera ridotta di 2 o 3 dosi suddivise, a causa della maggiore emivita sierica.

Concludendo, il CHMP ha adottato le seguenti indicazioni armonizzate e la seguente formulazione del paragrafo 4.1:

“Zinacef è indicato per il trattamento delle infezioni sotto elencate negli adulti e nei bambini, inclusi i neonati (dal momento della nascita) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

- *Polmonite comunitaria.*
- *Esacerbazioni acute della bronchite cronica.*
- *Infezioni complicate del tratto urinario, inclusa pielonefrite.*
- *Infezioni dei tessuti molli: celluliti, erisipela e infezioni delle ferite.*
- *Infezioni intraddominali (vedere paragrafo 4.4).*
- *Profilassi delle infezioni in chirurgia gastrointestinale (inclusa chirurgia esofagea), ortopedica, cardiovascolare e ginecologica (incluso taglio cesareo).*

Nel trattamento e nella prevenzione di infezioni in cui è molto probabile che si riscontrino organismi anaerobi, cefuroxime deve essere somministrato insieme ad altri medicinali antibatterici appropriati.

Si devono prendere in considerazione le indicazioni ufficiali sull'uso appropriato dei medicinali antibatterici.”

Paragrafo 4.2 – Posologia e modo di somministrazione

Il CHMP ha osservato l'ampio livello di divergenza nelle posologie e nelle raccomandazioni approvate a livello nazionale e ha quindi riesaminato i dati disponibili a supporto del paragrafo armonizzato 4.2. Il CHMP ha riesaminato le raccomandazioni posologiche per ciascuna indicazione. Il CHMP ha concordato che i regimi posologici endovenosi e intramuscolari comunemente utilizzati (ad es. da 750 mg a 1500 mg ogni 8 ore) dovrebbero dimostrarsi efficaci nei confronti di organismi con concentrazioni inibitorie minime (MIC) pari o inferiori a 8 µg/ml. Il CHMP ha considerato che per il cefuroxime somministrato per via parenterale, i batteri meno suscettibili includono principalmente Enterobacteriaceae (cioè *E. coli*, *P. mirabilis* e *Klebsiella spp*). Il CHMP ha quindi concordato con i punti di rottura dell'EUCAST per le Enterobacteriaceae (pari a 8 µg/ml) per raccomandare un regime posologico di 1500 mg ogni 8 ore per il trattamento delle infezioni causate dai batteri di cui sopra.

Il CHMP ha raccomandato la rimozione dell'opzione rappresentata da una terapia sequenziale parenterale-orale per tutti i pazienti, a causa della riduzione significativa dell'esposizione al farmaco attivo con il passaggio alla formulazione orale.

Per quanto riguarda i pazienti con compromissione della funzionalità renale, il CHMP ha riesaminato i dati e ha considerato accettabili le linee guida proposte per la posologia. Per i pazienti con compromissione della funzionalità epatica, il CHMP ha dichiarato che la disfunzione epatica non dovrebbe influenzare la farmacocinetica di cefuroxime. Per quanto riguarda il modo di somministrazione, il CHMP ha dichiarato che Zinacef deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa per un periodo di 3-5 minuti direttamente in una vena o attraverso un tubo di gocciolamento o mediante infusione di 30-60 minuti o mediante iniezione intramuscolare. Concludendo, il CHMP ha adottato una formulazione armonizzata del paragrafo 4.2.

Divergenze minori in altri paragrafi del RCP, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Il CHMP ha anche adottato una formulazione armonizzata per i rimanenti paragrafi del RCP di Zinacef e ha adeguato l'etichettatura e il foglio illustrativo al RCP armonizzato adottato.

Motivazioni della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

La ragione della procedura di deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo. Dopo aver considerato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le relazioni di valutazione del relatore e del co-relatore e le discussioni scientifiche all'interno del Comitato, il CHMP ha ritenuto che il rapporto rischi-benefici di Zinacef e denominazioni associate è favorevole.

Tenendo conto che:

- Il Comitato ha preso in considerazione il deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE
- Il Comitato ha preso in considerazione le divergenze identificate per Zinacef e denominazioni associate relativamente ai paragrafi riguardanti le indicazioni terapeutiche, la posologia e i modi di somministrazione, oltre ai restanti paragrafi del RCP
- Il Comitato ha riesaminato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, inclusi i dati di studi clinici, la letteratura pubblicata e la documentazione clinica, che giustificano le informazioni sul prodotto armonizzate proposte
- Il Comitato ha concordato con l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo proposto dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio,

il CHMP ha raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono definiti nell'Allegato III di Zinacef e denominazioni associate (vedere Allegato I).