

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros teisių sąlygas

Mokslinės išvados

Zinacef ir susijusių pavadinimų mokslinio vertinimo bendroji santrauka (žr. I priedą)

Zinacef sudėtyje yra cefuroksimo natrio druskos – antrosios kartos cefalosporinų grupės antibakterinio vaisto. Cefuroksimas veikia bakterijas slopindamas jų fermentus, kurie būtini ląstelės sienelių sintezei (peptidoglikano sintezei), taip sukeldamas ląstelių žūtį. Zinacef rinkodaros teisė Europoje pirmą kartą suteikta praėjusio amžiaus 9-o dešimtmečio pradžioje, o jis tiekiamas parenteraliniu būdu vartojamų preparatų forma. Į preparatų, kurių preparato charakteristikų santraukas reikia suderinti, sąrašą Zinacef įtrauktas dėl to, kad valstybės narės priėmė skirtingus nacionalinius sprendimus dėl minėto preparato rinkodaros teisės suteikimo. Todėl pradėta Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnio 2 dalyje numatyta kreipimosi procedūra siekiant pašalinti šiuos skirtumus ir taip suderinti preparato informacinius dokumentus visoje ES.

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) pastebėjo, kad labai skiriasi nacionaliniu lygmeniu patvirtintos indikacijos, todėl persvarstė turimus kiekvieną indikaciją pagrindžiančius duomenis ir pacientų amžiaus grupes.

Bendruomenėje įgyta pneumonija

CHMP atkreipė dėmesį, kad nors pateikti tik vieno dvigubai koduoto tyrimo duomenys, rinkodaros teisės turėtojas taip pat pateikė kelių kitų palyginamaisiais vaistais kontroliuojamų ir atsitiktinės atrankos tyrimų, iš kurių keli atlikti visai neseniai ir kuriais įrodytas pakankamas cefuroksimo veiksmingumas, duomenis. Todėl CHMP priėjo prie išvados, kad surinkta pakankamai duomenų suaugusiųjų gydymo indikacijai pagrįsti ir kad suaugusiųjų grupėje surinktus veiksmingumo duomenis būtų galima ekstrapoliuoti vaikų populiacijai. CHMP laikėsi nuomonės, kad ši indikacija priimtina visose populiacijose.

Ūmus lėtinio bronchito paūmėjimas

CHMP susipažino su pateiktais dvigubai koduoto palyginamojo atsitiktinės atrankos tyrimo duomenimis ir laikėsi nuomonės, kad jo modelis tinkamas. Kadangi šiuo tyrimu įrodyta, cefuroksimas ne prastesnis už palyginamąjį vaistą, CHMP laikėsi nuomonės, kad ši indikacija priimtina.

Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos

CHMP laikėsi nuomonės, kad pasiūlyta indikacijos formuluotė pernelyg bendro pobūdžio ir atkreipė dėmesį, kad dauguma viršutinių kvėpavimo takų infekcijų veiksmingai gydomos geriamaisiais vaistais arba praeina savaime. CHMP persvarstė pateiktus klinikinių tyrimų duomenis, bet laikėsi nuomonės, kad pateikta nepakankamai duomenų. CHMP taip pat atkreipė dėmesį, kad neatlikta palyginamųjų placebo kontroliuojamų ar dvigubai koduotų tyrimų siauresnei sunkių ausų, nosies ir gerklės infekcijų gydymo indikacijai patvirtinti. Todėl CHMP rekomendavo šią indikaciją išbraukti.

Šlapimo takų infekcijos

CHMP apsvarstė pateiktus duomenis, t. y. vienuolikos nedidelių nepalyginamųjų tyrimų ir dviejų atvirų palyginamųjų tyrimų duomenis. CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad sukaupta daug klinikinės patirties, kuri patvirtina pagal šią indikaciją vartojamo cefuroksimo veiksmingumą. CHMP taip pat atkreipė dėmesį, kad rinkoje yra vos kelios gydymo priemonės, kurias gali vartoti pielonefritu sergančios nėščiosios. Taigi, CHMP laikėsi nuomonės, kad indikacija „*sudėtingos šlapimo takų infekcijos, įskaitant pielonefritą*“ yra priimtina.

Odos ir minkštųjų audinių infekcijos

CHMP persvarstė pateiktus duomenis ir sutiko, kad stafilokokai ir streptokokai – bakterijos, kurios dažniausiai sukelia odos ir minkštųjų audinių infekcijas, – jautrios cefuroksimui. Atsižvelgdamas į pateiktus duomenis, CHMP laikėsi nuomonės, kad indikacija „*minkštųjų audinių infekcijos: celiulitas, rožė ir žaizdų infekcijos*“ yra priimtina.

Kaulų ir sąnarių infekcijos

Persvarstęs turimus duomenis, t. y. nedidelių nepalyginamųjų tyrimų duomenis, CHMP laikėsi nuomonės, kad pateikta pernelyg mažai duomenų ir kad jie surinkti taikant abejonių keliančius metodus. CHMP laikėsi nuomonės, kad duomenų apie vaisto įsiskverbimą į kaulą nepakanka

patvirtinančių klinikinių tyrimų duomenų stygiui kompensuoti. Todėl CHMP rekomendavo šią indikaciją išbraukti.

Akušerinės ir ginekologinės infekcijos

CHMP persvarstė pateiktus dviejų atvirų tyrimų duomenis, bet pareiškė, kad cefuroksimas neveikia daugelio bakterijų rūšių, kurios nustatomos sergant akušerinėmis ir ginekologinėmis infekcijomis, dėl joms būdingo arba įgyto atsparumo antibiotikams. CHMP laikėsi nuomonės, kad ši indikacija nepakankamai pagrįsta, todėl rekomendavo ją išbraukti.

Gonorėja

CHMP persvarstė pateiktus tyrimų duomenis; atliekant daugumą iš jų, pacientai vartojo cefuroksimo ir probenecido derinį – ne tik cefuroksimą. CHMP taip pat atkreipė dėmesį, kad nors dažniausiai kitas ligos sukėlėjas, kuriuo gonorėja sergantys pacientai taip pat būna užsikrėtę, yra *Chlamydia trachomatis*, rinkodaros teisės turėtojas nepateikė jokių duomenų apie *N. gonorrhoeae* ir *C. trachomatis* arba *N. gonorrhoeae* ir anaerobų sukeltomis infekcijomis tuo pat metu sergančių pacientų gydymą kelių vaistų (cefuroksimo ir kito antibiotiko) deriniu. CHMP laikėsi nuomonės, kad turimi duomenys netinkami šiai indikacijai pagrįsti, todėl rekomendavo ją išbraukti.

Septicemija ir meningitas

CHMP persvarstė septicemijos tyrimų, kurie buvo atlikti seniai, pagal nepalyginamojo tyrimo modelį ir kuriuose dalyvavo nedaug pacientų, duomenis. Tyrimai atlikti tuo metu, kai įgytas bakterijų atsparumas antibiotikams buvo ne tokia opi problema. Dėl meningito, CHMP atkreipė dėmesį, kad daugumoje tyrimų *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumonia* ir *S. aureus* (ne meticilinui atsparus auksinis stafilokokas) nurodytos kaip labiausiai paplitusios bakterijų rūšys, o dabartinė padėtis ES visai kitokia – vis daugiau infekcijų šiame regione sukelia aerobinės gramneigiamos bakterijos. CHMP priėjo prie išvados, kad klinikinių tyrimų ir Europos jautrumo antimikrobiniais vaistams tyrimų komiteto (EUCAST) duomenys netinkami meningito gydymo indikacijai pagrįsti. Taigi, CHMP nusprendė, kad surinktų duomenų nepakanka septicemijos ir meningito gydymo indikacijoms pagrįsti, todėl rekomendavo šias indikacijas išbraukti.

Vidinės pilvo infekcijos

CHMP persvarstė pateiktus duomenis ir laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į infekcijų paplitimą atliekant du didžiausius tyrimus, kurie buvo pateikti, galima patvirtinti pasiūlytą indikaciją, nors cefuroksimas ir netinka gramneigiamų nefermentuojančių bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti. Taigi, CHMP laikėsi nuomonės, kad ši indikacija priimtina.

Profilaktika

Persvarstęs visus duomenis, kuriuos rinkodaros teisės turėtojas pateikė siekdamas pagrįsti pasiūlytas su infekcijų profilaktika susijusias įvairias cefuroksimo indikacijas, CHMP laikėsi nuomonės, kad indikacija „Infekcijų profilaktika atliekant virškinimo trakto (įskaitant stemplę), ortopedines, širdies ir kraujagyslių bei ginekologines operacijas (įskaitant Cezario pjūvio operaciją)“ yra priimtina.

Naujagimių gydymo indikacija

CHMP persvarstė duomenis apie naujagimius, įskaitant duomenis apie dozių spektrą ir dozavimo intervalą. CHMP nustatė, kad naujagimiai – tai ne vyresni kaip 3 savaičių kūdikiai, įskaitant ką tik gimusius kūdikius, ir pritarė, kad cefuroksimas jau daugelį metų naudojamas naujagimiams gydyti ir dar nesukėlė jokių rimtų abejonių dėl saugumo. CHMP sutiko, kad naujagimiams galima skirti panašią cefuroksimo paros dozę, kokia rekomenduojama kūdikiams (30–100 mg/kg per parą), bet rečiau, t. y. padalijus paros dozę į 2 ar 3 dalis, todėl, kad vaistų pusėjimo naujagimių kraujo serume trukmė ilgesnė.

Taigi, CHMP patvirtino toliau nurodytas suderintas indikacijas ir 4.1 skyriaus formuluotę:

„Zinacef gydomi toliau išvardytomis infekcijomis sergantys suaugusieji ir vaikai, įskaitant naujagimius (nuo gimimo) (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

- Bendruomenėje įgyta pneumonija;
- ūmus lėtinio bronchito paūmėjimas;

- *sudėtingos šlapimo takų infekcijos, įskaitant pielonefritą;*
- *minkštųjų audinių infekcijos: celiulitas, rožė ir žaizdų infekcijos;*
- *vidinės pilvo infekcijos (žr. 4.4 skyrių).*
- *Infekcijų profilaktika atliekant virškinimo trakto (įskaitant stemplę), ortopedines, širdies ir kraujagyslių bei ginekologines operacijas (įskaitant Cezario pjūvio operaciją).*

Gydant infekcijas, kai labai tikėtina anaerobinė infekcija, ir siekiant išvengti tokių infekcijų, cefuroksimą reikėtų skirti kartu su kitais atitinkamais antibakteriniais vaistais.

Reikėtų atsižvelgti į oficialias rekomendacijas dėl tinkamo antibakterinių vaistų naudojimo ir vartojimo."

4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas

CHMP pastebėjo, kad nacionaliniu lygmeniu patvirtinta informacija apie vaisto dozavimą ir rekomendacijos labai skiriasi, todėl persvarstė suderintam 4.2 skyriaus tekstui parengti turimus duomenis. CHMP persvarstė rekomendacijas dėl vaisto dozavimo pagal kiekvieną indikaciją. CHMP sutiko, kad dažniausiai taikomi intraveninių ir į raumenis švirkščiamų preparatų dozavimo režimai (pvz., 750–1500 mg kas 8 valandas) turėtų užtikrinti gydymo šiuo vaistu veiksmingumą kovojant su bakterijomis, kurių mažiausia slopinamoji koncentracija (MSK) yra ne didesnė kaip 8 µg/mL. CHMP laikėsi nuomonės, kad parenteraliniu būdu vartojamam cefuroksimui dažniausiai mažiau jautrios enterobakterijos (t. y. *E. coli*, *P. mirabilis* ir *Klebsiella* spp). Todėl CHMP, atsižvelgdamas į EUCAST nustatytas enterobakterijų, kurių MSK 8 µg/mL, jautrumo ribas, rekomendavo gydant minėtų bakterijų sukeltas infekcijas skirti 1500 mg dozę kas 8 valandas.

CHMP rekomendavo išbraukti informaciją apie visų grupių pacientams numatytą galimybę nuosekliai pereiti nuo gydymo parenteraliniu būdu vartojamu preparatu prie gydymo geriamuoju vaistu, nes pereinant prie gydymo geriamuoju preparatu reikšmingai sumažėja veikliosios medžiagos ekspozicija.

CHMP persvarstė pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi, duomenis ir laikėsi nuomonės, kad pasiūlytos dozavimo gairės priimtinos. Dėl pacientų, turinčių kepenų veiklos sutrikimų, CHMP teigė, kad kepenų veiklos sutrikimai neturėtų turėti įtakos cefuroksimo farmakokinetinėms savybėms. Dėl vartojimo metodo, CHMP nurodė, kad Zinacef reikia suleisti tiesiai į veną per 3–5 minutes, sulašinti į veną per 30–60 minučių arba sušvirkšti į giliuosius raumenis. Taigi, CHMP patvirtino suderintą 4.2 skyriaus formuluotę.

Neesminiai kitų preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio skyrių teksto skirtumai

CHMP taip pat patvirtino suderintą kitų Zinacef preparato charakteristikų santraukos skyrių formuluotę ir suderino jo ženklavimą bei pakuotės lapelį su patvirtinta suderinta preparato charakteristikų santrauka.

Pagrindas iš dalies keisti preparato charakteristikų santrauką, ženklavimą ir pakuotės lapelį

Ši kreipimosi procedūra pradėta siekiant suderinti preparato charakteristikų santrauką, ženklavimą ir pakuotės lapelį. Apsvarstęs rinkodaros teisės turėtojo pateiktus duomenis, pranešėjo ir pranešėjo padėjėjo parengtus vertinimo protokolus ir komitete įvykusias mokslines diskusijas, CHMP laikėsi nuomonės, kad Zinacef ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis teigiamas.

Kadangi

- komitetas apsvaustė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį;
- komitetas apsvaustė nustatytus Zinacef ir susijusių pavadinimų preparato charakteristikų santraukos skyrių „Terapinės indikacijos“ ir „Dozavimas ir vartojimo metodas“ bei kitų skyrių skirtumus;

- komitetas persvarstė rinkodaros teisės turėtojo pateiktus duomenis, įskaitant klinikinių tyrimų, literatūroje paskelbtus ir klinikinių tyrimų dokumentų duomenis, kuriais pagrįstas pasiūlytas suderintas preparato informacinių dokumentų tekstas;
- komitetas pritarė rinkodaros teisės turėtojų pasiūlytų preparato charakteristikų santraukos, ženklinimo ir pakuotės lapelio suderinimui;

CHMP rekomendavo keisti Zinacef ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapeliai pateikti III priede, rinkodaros teisių sąlygas.