

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņām

Zinātniskie secinājumi

Zinacef un sinonīmisko nosaukumu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Zinacef satur cefuroksīma nātriju, kas ir otrās paaudzes cefalosporīna antibakteriālā viela. Cefuroksīms uzrāda baktericīdu efektu, kavējot baktēriju enzīmus, kas ir nepieciešami šūnapvalka sintēzē (peptidoglikāna sintēzē), tādējādi izraisot šūnu bojāeju. Eiropā zāles *Zinacef* pirmo reizi tika apstiprinātas 1980. gadu sākumā un ir pieejamas kā parenterālas formulas. Tā kā saistībā ar iepriekš minēto zāļu reģistrāciju dalībvalstīs bija pieņemušas atšķirīgus lēmumus, *Zinacef* iekļāva to zāļu sarakstā, kurām jāveic zāļu apraksta saskaņošana. Lai atrisinātu radušās atšķirības un saskaņotu zāļu aprakstus (ZA) ES dalībvalstīs, saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. panta 2. punktu tika piemērota pārvērtēšanas procedūra.

4.1. apakšpunkts — terapeitiskās indikācijas

CHMP konstatēja būtiskās atšķirības valstiski apstiprinātajās indikācijās un tādēļ pārskatīja pieejamo informāciju attiecībā uz katru atsevišķu indikāciju un pacientu vecuma grupām.

Sadzīves pneimonija

CHMP atzīmēja, ka papildus vienam iesniegtajam dubultaklajam pētījumam tika iesniegti vairāki ar salīdzināmām zālēm kontrolēti un randomizēti pētījumi. Daži no šiem pētījumiem tika veikti nesen, un tajos tika pierādīta cefuroksīma iedarbība. Tāpēc *CHMP* konstatēja, ka pieejamā informācija bija pietiekama, lai nodrošinātu pamatojumu indikācijām pieaugušajiem, un uzskatīja, ka informāciju par zāļu iedarbību uz pieaugušajiem varēja attiecināt uz cilvēkiem, kuriem zāles bija paredzētas. *CHMP* uzsvēra, ka indikācija bija pieņemama visiem cilvēkiem.

Hroniska bronhīta akūta saasināšanās

CHMP izskatīja iesniegto dubultaklo, salīdzinošo, randomizēto pētījumu un konstatēja tā adekvāto plānojumu. Ņemot vērā pētījumā pierādīto cefuroksīma līdzvērtīgo kvalitāti, *CHMP* uzskatīja indikāciju par pieņemamu.

Augšējo elpceļu infekcijas

CHMP uzskatīja, ka iesniegtais indikācijas formulējums bija pārāk vispārējs, un atzīmēja, ka lielāka daļa augšējo elpceļu infekciju ir labi ārstējama ar iekšķīgi lietojamām zālēm vai arī pacienti izveseļojas spontāni. *CHMP* pārskatīja iesniegtos klīniskos pētījumus, taču uzskatīja, ka informācija nebija pietiekama. Turklāt *CHMP* atzīmēja, ka netika veikti salīdzinoši, placebo kontrolētie vai dubultaklie pētījumi attiecībā uz atsevišķu indikāciju saistībā ar smagām auss, deguna un rīkles infekcijām. Tāpēc *CHMP* ieteica dzēst šo indikāciju.

Urīnceļu infekcijas

CHMP izskatīja iesniegto informāciju, ko veidoja vienpadsmit mazi, nesalīdzinošie pētījumi un divi atklātie, salīdzinošie pētījumi. *CHMP* atzīmēja, ka liela klīniskā pieredze atbalstīja cefuroksīma lietošanu šajā indikācijā. Turklāt *CHMP* pievērsa uzmanību ierobežotām ārstēšanas iespējām, kas bija pieejamas ar pielonefrītu slimām grūtniecēm. Visbeidzot *CHMP* uzskatīja, ka indikācija "*komplīcētas urīnceļu infekcijas, tostarp pielonefrīts*" bija pieņemama.

Ādas un mīksto audu infekcijas

CHMP pārskatīja iesniegto informāciju un piekrita, ka stafilokoks un streptokoks (mikroorganismi, kas visbiežāk ir iesaistīti ādas un mīksto audu infekcijās) bija jutīgi pret cefuroksīmu. Ņemot vērā iesniegto informāciju, *CHMP* uzskatīja, ka indikācija "*mīksto audu infekcijas: celulīts, roze un brūču infekcijas*" bija pieņemama.

Kaulu un locītavu infekcijas

Izskatot pieejamo informāciju, t.i., mazu, nesalīdzinošo pētījumu informāciju, *CHMP* uzskatīja to par īpaši ierobežotu, bet tā metodi — par apšaubāmu. *CHMP* uzskatīja, ka informācija par kaulu penetrāciju nebija pietiekama, ņemot vērā klīnisko datu trūkumu. Tāpēc *CHMP* ieteica dzēst šo indikāciju.

Dzemdību un ginekoloģiskās infekcijas

CHMP pārskatīja divus iesniegtos, atklātos pētījumus, taču konstatēja, ka iedzimtās vai iegūtās rezistences dēļ cefuroksīms neiedarbojas pret daudziem mikroorganismiem, kas izdalās dzemdību un

ginekoloģisko infekciju laikā. *CHMP* uzskatīja, ka šai indikācijai trūka pamatojuma, un ieteica dzēst šo indikāciju.

Gonoreja

CHMP pārskatīja iesniegtos pētījumus, kuros cefuroksīms lielākoties bija lietots nevis viens pats, bet kopā ar probenecīdu. Turklāt *CHMP* uzskatīja, ka, kaut visbiežāk sastopamais patogēnais mikroorganisms ar gonoreju inficētiem pacientiem ir baktērija *Chlamydia trachomatis*, netika iesniegta informācija par kombinētām ārstniecības metodēm (cefuroksīms ar citām antibiotikām), kas ir paredzētas, lai ārstētu pacientus, kuri ir vienlaicīgi inficēti ar baktērijām *N. gonorrhoeae* un *C. trachomatis* vai ar baktēriju *N. gonorrhoeae* un anaerobajām baktērijām. *CHMP* uzskatīja, ka pieejamā informācija nenodrošināja pietiekamu pamatojumu šai indikācijai un ieteica to dzēst.

Septicēmija un meningīts

CHMP pārskatīja pētījumus par septicēmiju un konstatēja, ka tie bija veikti pirms ilga laika, nebija salīdzinoši un tajos piedalījās mazu pacientu. Pētījumi tika veikti periodā, kad iegūtā rezistence nebija būtiska problēma. Attiecībā uz meningītu *CHMP* atzīmēja, ka lielākajā daļā pētījumu baktērijas *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumonia* un *S. aureus* (kas nav MRSA) tika uzradītas kā dominējošie mikroorganismi, taču to rādītā iedarbība nav būtiska pašreizējā ES situācijā, kur arvien lielāka nozīme kā izraisītājiem piemīt aerobajām grampozitīvajām baktērijām. *CHMP* secināja, ka klīniskie dati un Eiropas pretmikrobu jutības testēšanas komitejas (EUCAST) dati nenodrošināja pamatojumu meningīta ārstēšanai. Visbeidzot *CHMP* secināja, ka iesniegtā informācija nav pietiekama, lai nodrošinātu pamatojumu septicēmijas un meningīta indikācijām, un ieteica tās dzēst.

Vēdera dobuma iekšējo orgānu infekcijas

CHMP pārskatīja iesniegto informāciju un secināja, ka divos lielākajos iesniegtajos pētījumos parādītā infekciju izplatība nodrošināja pamatojumu ierosinātajai indikācijai, kaut cefuroksīms nav piemērojams gramnegatīvās nerūgstošās baktērijas izraisīto infekciju ārstēšanai. Visbeidzot *CHMP* uzskatīja indikāciju par pieņemamu.

Profilakse

Izskatot visu iesniegto informāciju, kurā tika aprakstītas dažādas indikācijas cefuroksīma profilaktiskai lietošanai, *CHMP* uzskatīja indikāciju "Profilakse pret infekcijām kuņģa un zarnu trakta (tostarp ezofageālajā), ortopēdiskajā, kardiovaskulārajā un ginekoloģiskajā ķirurģijā (tostarp ķeizargrieziņa gadījumā)" par pieņemamu.

Indikācija jaundzimušajiem

CHMP pārskatīja informāciju attiecībā uz jaundzimušajiem, tostarp informāciju par devas lielumu un devu intervālu. Par jaundzimušajiem *CHMP* uzskatīja zīdaiņus, kuri jaunāki par 3 nedēļām, tostarp jaunpiedzimušos. *CHMP* apstiprināja, ka cefuroksīms tika lietots jaundzimušajiem vairākus gadus un šī lietošana nebija izraisījusi bažas par drošību. *CHMP* apstiprināja, ka jaundzimušajiem var administrēt kopējo dienas devu, kas ir līdzīga zīdaiņiem ieteicamajai devai (30–100 mg/kg dienā), ilgāka seruma pusperioda dēļ samazinot lietošanas biežumu dienā līdz 2 vai 3 dalītām devām.

Visbeidzot *CHMP* apstiprināja šādas saskaņotās indikācijas un formulējumu 4.1. apakšpunktā:

"Zāles Zinacef ir paredzētas šādu infekciju ārstēšanai bērniem un pieaugušajiem, tostarp jaundzimušajiem (kopš piedzimšanas brīža) (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu):

- *sadzīves pneimonija;*
- *hroniska bronhīta akūta saasināšanās;*
- *komplīcētas urīnceļu infekcijas, tostarp pielonefrīts;*
- *miksto ausu infekcijas: celulīts, roze un brūču infekcijas;*
- *vēdera dobuma iekšējo orgānu infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu);*
- *profilakse pret infekcijām kuņģa un zarnu trakta (tostarp ezofageālajā), ortopēdiskajā, kardiovaskulārajā un ginekoloģiskajā ķirurģijā (tostarp ķeizargrieziņa gadījumā).*

Ārstējot infekcijas, kurās visticamāk var rasties anaerobie organismi, vai veicot šādu infekciju profilaksi, cefuroksīms ir jālieto ar atbilstošām papildu antibakteriālajām vielām.

Ir jāievēro oficiālās pamatnostādnes par antibakteriālo vielu atbilstošo lietošanu."

4.2. apakšpunkts — devas un lietošanas veids

CHMP konstatēja būtiskās informācijas atšķirības valstiski apstiprinātajās devās un ieteikumos un tāpēc pārskatīja pieejamo informāciju, lai saskaņotu 4.2. apakšpunkta formulējumu. CHMP pārskatīja devu lielumu ieteikumus katrai atsevišķai indikācijai. CHMP apstiprināja, ka bieži lietoti intravenozi un intramuskulāri devu administrēšanas režīmi (piemēram, 750–1500 mg lietošana ik pēc 8 stundām) ir paredzēti, lai iedarbotos uz organismiem ar minimālām inhibējošajām koncentrācijām (MIK) līdz 8 µg/ml (ieskaitot). CHMP uzskatīja, ka parenterālais cefuroksīms, mazāk jutīga baktērija, ietvēra galvenokārt *Enterobacteriaceae* (t.i., *E. coli*, *P. mirabilis* un *Klebsiella spp.*). Tāpēc, ievērojot EUCAST noteiktos *Enterobacteriaceae* robežvērtības punktus (8 µg/ml), iepriekš minētās baktērijas izraisīto infekciju ārstēšanai CHMP ieteica šādu devu lietošanas režīmu — 1500 mg ik pēc 8 stundām.

CHMP ieteica dzēst norādi par parenterāli iekšķīgu, atkārtotu terapiju visiem pacientiem, ņemot vērā aktīvo zāļu būtiski samazināto iedarbību, kad lietošanas veidu maina uz iekšķīgu.

Pārskatot datus attiecībā uz pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, CHMP uzskatīja iesniegtās devu lietošanas vadlīnijas par pieņemamām. Attiecībā uz pacientiem ar aknu darbības traucējumiem CHMP noteica, ka aknu darbības disfunkcija neietekmē cefuroksīma paredzamās farmakokinētiskās īpašības. Attiecībā uz lietošanas veidu CHMP noteica, ka *Zinacef* ir jāinjicē 3–5 minūšu laikā intravenozi (tieši vēnā) vai arī 30–60 minūšu laikā, izmantojot asins pilēšanas cauruli vai infūziju vai veicot dziļu intramuskulāru injekciju. Visbeidzot CHMP apstiprināja saskaņotu 4.2. apakšpunkta formulējumu.

Minimālas atšķirības citos zāļu apraksta apakšpunktos, markējumā un lietošanas instrukcijā

Turklāt CHMP apstiprināja *Zinacef* zāļu apraksta atlikušo apakšpunktu formulējumu un atbilstoši saskaņotajam zāļu aprakstam pielāgoja markējumu un lietošanas instrukciju.

Pamatojums zāļu apraksta, markējuma un lietošanas instrukcijas nosacījumu izmaiņām

Šīs pārvērtēšanas procedūras pamatojums bija zāļu apraksta, markējuma un lietošanas instrukcijas saskaņošana. Ņemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka (RAĪ) iesniegtos datus, ziņotāja un līdzziņotāja novērtējuma ziņojumus un zinātniskas diskusijas ar Komiteju, CHMP secināja, ka *Zinacef* un sinonīmisko nosaukumu ieguvumu un riska attiecība bija labvēlīga.

Tā kā:

- Komiteja piemēroja pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. punktu;
- Komiteja izskatīja noteiktās atšķirības starp *Zinacef* un sinonīmisko nosaukumu terapeitiskajām indikācijām, devu lietošanu un lietošanas veidu, kā norādīts apakšpunktos, kā arī zāļu apraksta atlikušajos apakšpunktos;
- Komiteja pārskatīja RAĪ iesniegto informāciju, tostarp datus par klīniskajiem pētījumiem, publicēto literatūru un klīnisko dokumentāciju, kas nodrošināja pamatojumu iesniegtā zāļu apraksta saskaņošanai;
- Komiteja apstiprināja saskaņoto zāļu aprakstu, markējumu un lietošanas instrukciju, ko iesniedza reģistrācijas apliecības īpašnieki,

CHMP ir ieteikusi veikt izmaiņas zāļu reģistrācijas apliecībās attiecībā uz III pielikumā iekļauto zāļu aprakstu, markējumu un lietošanas instrukciju *Zinacef* un sinonīmisko nosaukumu zālēm (skatīt I pielikumu).