

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni fit-termini tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju globali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Zinacef u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Zinacef fih is-sodju sefuroksima, sustanza antibatterika ta' sefalosforin tat-tieni generazzjoni. Sefuroksima jeżerċita azzjoni batteriċida billi jinibixxi l-enzimi batterjali meħtieġa għas-sinteżi tal-ħitan taċ-ċelloli (sinteżi peptidoglikan), u b'hekk jikkawża l-mewt taċ-ċelloli. Zinacef kien approvat għall-ewwel darba fl-Ewropa kmieni fis-snin tmenin u huwa disponibbli bħala formulazzjonijiet parenterali. Zinacef kien inkluż fil-lista ta' prodotti għall-armonizzazzjoni tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC), minħabba deċiżjonijiet nazzjonali divergenti meħuda mill-Istati Membri rigward l-awtorizzazzjoni tal-prodott imsemmi hawn fuq. Għaldaqstant ingħata bidu għal proċedura ta' referenza taħt l-Artikolu 30(2) tad-Direttiva 2001/83/KE sabiex jissolvew dawn id-diverġenzi u b'hekk tiġi armonizzata l-Infurmazzjoni dwar il-Prodott (PI) madwar l-UE.

Sezzjoni 4.1 - Indikazzjonijiet terapewtiċi

Is-CHMP innota l-grad kbir ta' diverġenzi fl-indikazzjonijiet approvati mill-pajjiżi u għalhekk irreveda d-dejta disponibbli li tappoġġja kull indikazzjoni individwali u l-gruppi ta' etajiet tal-pazjenti.

Pulmonite akkwistata mill-komunità

Is-CHMP innota li għalkemm ġie ppreżentat biss studju wieħed mingħajr l-għarfien taż-żewġ naħat, ġew ippreżentati wkoll bosta studji aleatorji oħrajn ikkontrollati b'komparatur, li ħafna minnhom saru dan l-aħħar u li urew effikaċja adegwata ta' sefuroksima. Is-CHMP għaldaqstant ikkonkluda li hemm dejta suffiċjenti li tappoġġja l-indikazzjoni fl-adulti u li d-dejta dwar l-effikaċja fl-adulti tista' tkun estrapolata għall-popolazzjoni pedjatrika. Is-CHMP ikkunsidra li l-indikazzjoni hija aċċettabbli għall-popolazzjonijiet kollha.

Aggravar akut ta' bronkite kronika

Is-CHMP innota l-istudju aleatorju, mingħajr l-għarfien taż-żewġ naħat u komparattiv ippreżentat u kkunsidra li huwa mfassal b'mod adegwat. Minħabba li l-istudju wera li sefuroksima mhuwiex inferjuri, is-CHMP ikkunsidra li l-indikazzjoni hija aċċettabbli.

Infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq

Is-CHMP ikkunsidra li l-kliem tal-indikazzjoni proposta kien ġenerali wisq u nnota li l-parti l-kbira tal-infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq jirreagixxu tajjeb għall-kura orali jew ifiequ b'mod spontanju. Is-CHMP irreveda l-istudji kliniċi ppreżentati iżda kkunsidra li d-dejta ma kinitx suffiċjenti. Is-CHMP innota wkoll li ma kien hemm l-ebda studju komparattiv, ikkontrollat bi placebo jew mingħajr l-għarfien taż-żewġ naħat disponibbli fl-indikazzjoni ristretta ta' infezzjonijiet severi tal-widnejn, l-imnieher u l-gerżuma. Għaldaqstant is-CHMP irrakkomanda li din l-indikazzjoni titneħħa.

Infezzjonijiet fl-apparat urinarju

Is-CHMP ikkunsidra d-dejta ppreżentata, li kienet tikkonsisti fi ħdax-il studju żgħir, mhux komparattivi u żewġ studji komparattivi bit-tikketta mikxufa. Is-CHMP innota l-ammont kbir ta' esperjenza klinika li tappoġġja l-użu ta' sefuroksima f'din l-indikazzjoni. Is-CHMP innota wkoll li hemm ftit għażliet ta' kura disponibbli għan-nisa tqal b'pajelonefrite. Bħala konklużjoni, is-CHMP ikkunsidra l-indikazzjoni "infezzjonijiet fl-apparat urinarju kkumplikati, inkluża pajelonefrite" aċċettabbli.

Infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessuti rotob

Is-CHMP irreveda d-dejta sottomessa u qabel li stafilokokki u streptokokki, l-ispeċji batterjali involuti l-aktar spiss fl-infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessuti rotob, huma sensittivi għal sefuroksima. Skont id-dejta pprovduta, is-CHMP ikkunsidra li l-indikazzjoni "infezzjonijiet tat-tessuti rotob: *cellulite*, *erysipelas* u *infezzjonijiet ta' feriti*" hija aċċettabbli.

Infezzjonijiet tal-għadam u tal-ġogi

Wara li rreveda d-dejta disponibbli, li kienet tikkonsisti fi studji żgħar mhux komparattivi, is-CHMP ikkunsidra li hija limitata ħafna u ta' metodoloġija dubjuża. Is-CHMP ikkunsidra li d-dejta dwar il-penetrazzjoni fl-għadam ma kinitx tiżboq in-nuqqas ta' dejta klinika ta' appoġġ. Għaldaqstant is-CHMP irrakkomanda t-tneħħija ta' din l-indikazzjoni.

Infezzjonijiet ostetriċi u ġinekoloġiċi

Is-CHMP irrevda ż-żewġ studji miftuħin ppreżentati iżda ddikjara li sefuroksima mhuwiex attiv kontra ħafna mill-ispeċji batterjali iżolati f'infekzjonijiet ostetriċi u ġinekologiċi, kemm minhabba reżistenza inerenti jew minhabba reżistenza akkwistata. Is-CHMP ikkunsidra li din l-indikazzjoni mhijiex appoġġjata b'mod adegwat u għaldaqstant irrakkomanda t-tneħħija tagħha.

Gonorreja

Is-CHMP irrevda l-istudji ppreżentati, li l-parti l-kbira tagħhom użaw sefuroksima flimkien ma' probenecid minflok sefuroksima waħdu. Is-CHMP innota wkoll li għalkemm il-patoġenu koeżistenti l-aktar komuni f'pazjenti bil-gonorreja huwa *Chlamydia trachomatis*, ma giet ippreżentata l-ebda dejta dwar terapija kkombinata (sefuroksima ma' antibijotiku ieħor) għall-kura ta' pazjenti infettati fl-istess ħin b'*N. gonorrhoeae* u *C. trachomatis*, jew b'*N. gonorrhoeae* u batterji anerobiċi. Is-CHMP ikkunsidra li d-dejta disponibbli ma kinitx tappoġġja din l-indikazzjoni u għalhekk irrakkomanda t-tneħħija tagħha.

Setticemija u meningite

Is-CHMP irrevda l-istudji dwar is-setticemija li kienu antiki, mhux komparattivi u kienu jinkludu numri żgħar ta' pazjenti. L-istudji saru f'perjodu li fih ir-reżistenza akkwistata ma kinitx problema kritika. Rigward il-meningite, is-CHMP innota li l-parti l-kbira tal-istudji identifikaw *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumonia* u *S. aureus* (mhux MRSA) bħala l-ispeċji batterjali predominanti, li ma jirriflettix is-sitwazzjoni preżenti fl-UE, fejn baċilli Gram-negattivi erobiċi qegħdin ikunu dejjem aktar aġenti kawżattivi importanti. Is-CHMP ikkonkluda li d-dejta klinika u d-dejta mill-Kumitat Ewropew dwar l-Ittestjar tas-Suxxettibbiltà Antimikrobjali (EUCAST) ma kinitx tappoġġja l-kura tal-meningite. Bħala konklużjoni, is-CHMP qies li d-dejta b'appoġġ għall-indikazzjonijiet tas-setticemija u tal-meningite m'hijiex suffiċjenti u għalhekk irrakkomanda t-tneħħija tagħhom.

Infekzjonijiet intra-addominali

Is-CHMP irrevda d-dejta ppreżentata u kkunsidra li d-distribuzzjonijiet tal-infekzjonijiet fl-akbar żewġ studji ppreżentati jappoġġjaw l-indikazzjoni proposta, għalkemm sefuroksima mhuwiex adattat għall-kura ta' infekzjonijiet ikkawżati minn batterji Gram-negattivi li ma jiffermentawx. B'konklużjoni, is-CHMP ikkunsidra li l-indikazzjoni hija aċċettabbli.

Profilassi

Wara li rrevda d-dejta kollha ppreżentata b'appoġġ għad-diversi indikazzjonijiet ta' profilassi proposti għal sefuroksima, is-CHMP ikkunsidra l-indikazzjoni "*Profilassi kontra l-infekzjoni f'kirurgija gastrointestinali (inkluża esofagali), ortopedika, kardjovaskolari u ġinekologika (inkluża ċeżarja)*" bħala aċċettabbli.

Indikazzjoni fit-trabi tat-twelid

Is-CHMP irrevda d-dejta dwar it-trabi tat-twelid, inkluża d-dejta dwar il-firxa ta' dozi u l-intervall tad-doži. Is-CHMP iddefinixxa t-trabi tat-twelid bħala trabi ta' inqas minn tliet ġimgħat, inklużi trabi li jkun għadhom kemm twieldu u qabel li sefuroksima intuża fit-trabi tat-twelid għal bosta snin mingħajr ebda tħassib serju dwar is-sigurtà. Is-CHMP qabel li t-trabi tat-twelid jistgħu jingħataw doża totali ta' kuljum simili għal dik irrakkomandata għat-tfal żgħar (30 sa 100 mg/kg/kuljum) iżda fi frekwenza mnaqqsa kuljum ta' 2 jew 3 dozi mqassma, minhabba nofs ħajja itwal fis-serum.

Bħala konklużjoni, is-CHMP adotta dawn l-indikazzjonijiet u l-kliem armonizzat li ġej għas-Sezzjoni 4.1:

"Zinacef huwa indikat għall-kura tal-infekzjonijiet elenkati hawn taħt fl-adulti u fit-tfal, inklużi t-trabi tat-twelid (mit-twelid) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

- Pulmonite akkwistata mill-komunità.
- Aggravar akut ta' bronkite kronika.
- Infekzjonijiet ikkumplikati tal-apparat urinarju, inkluża pajelonefrite.
- Infekzjonijiet fit-tessuti rotob: cellulite, erysipelas u infekzjonijiet ta' feriti.
- Infekzjonijiet intra-addominali (ara sezzjoni 4.4).
- Profilassi kontra l-infekzjoni fil-kirurgija gastrointestinali (inkluża esofagali), ortopedika, kardjovaskolari, u ġinekologika (inkluża ċeżarja).

Fil-kura u l-prevenzjoni ta' infekzjonijiet fejn huwa probabbli ħafna li jinstabu organiżmi anerobiċi, sefuroksima għandu jingħata ma' aġenti antibatterjali xierqa oħrajn.

Wieħed għandu jikkunsidra l-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatterjali."

Sezzjoni 4.2 - Posoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Is-CHMP innota l-ammont kbir ta' divergenzi fil-posoloġija u r-rakkomandazzjonijiet approvati mill-pajjiżi u għalhekk irreveda d-dejta disponibbli b'appoġġ għal Sezzjoni 4.2 armonizzata. Is-CHMP irreveda r-rakkomandazzjonijiet tad-dożar għal kull indikazzjoni individwali. Is-CHMP qabel li l-iskemi ta' dożar minn ġol-vini u minn ġol-muskoli użati normalment (eż., 750 mg sa 1500 mg mogħtija kull 8 sigħat) huma mistennija li jipprovdu effikaċja għall-organizmi b'koncentrazzjonijiet inibitorji minimi (MICs) sa, u inklużi, 8 µg/mL. Is-CHMP ikkunsidra li għal sefuroksima parenterali, il-batterji inqas suxxettibbli jinkludu l-aktar Enterobacteriaceae (jiġifieri *E. coli*, *P. mirabilis* u *Klebsiella* spp). Għalhekk is-CHMP segwa l-breakpoints tal-EUCAST għall-Enterobacteriaceae fi 8 µg/mL sabiex jirrakkomanda skema ta' dożar ta' 1500 mg kull 8 sigħat għall-kura ta' infezzjonijiet ikkawżati mill-batterji ta' hawn fuq.

Is-CHMP irrakkomanda t-tneħħija tal-għażla ta' terapija parenterali għal orali sekwenzjali għall-pazjenti kollha, minhabba t-tnaqqis sinifikanti fl-espożizzjoni għall-medicina attiva meta wiehed jaqleb għall-formulazzjoni orali.

Rigward il-pazjenti b'indeboliment tal-kliwi, is-CHMP irreveda d-dejta u kkunsidra l-linji gwida għad-dożar propost bħala aċċettabbli. Rigward il-pazjenti bl-indeboliment tal-fwied, is-CHMP iddikjara li n-nuqqas ta' funzjoni tal-fwied mhijiex mistennija li taffettwa l-farmakokinetika ta' sefuroksima. Rigward il-metodu ta' kif għandu jingħata, is-CHMP iddikjara li Zinacef għandu jingħata b'injezzjoni minn ġol-vina fuq perjodu ta' 3 sa 5 minuti direttament f'vina jew permezz ta' tubu tad-dripp jew infużjoni fi 30 sa 60 minuta, jew b'injezzjoni fil-fond tal-muskolu. B'konklużjoni, is-CHMP adotta kliem armonizzat għas-Sezzjoni 4.2.

Divergenzi żgħar f'sezzjonijiet oħra tal-SmPC, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif

Is-CHMP adotta wkoll kliem armonizzat għas-sezzjonijiet l-oħrajn tal-SmPC ta' Zinacef u kkonforma t-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif mal-SmPC armonizzat adottat.

Raġunijiet għall-emendi tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif

Il-baži għal din il-proċedura ta' referenza kienet armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif. Wara li kkunsidra d-dejta pprezentata mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq, ir-rapporti ta' valutazzjoni tar-relatur u l-korelatur u d-diskussjonijiet xjentifiċi fi hdan il-Kumitat, is-CHMP kien tal-fehma li l-proporzjon bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Zinacef u ismijiet assoċjati huwa wiehed favorevoli.

Billi

- Il-kumitat ikkunsidra l-proċedura ta' referenza taħt l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE,
- Il-kumitat ikkunsidra d-divergenzi identifikati għal Zinacef u ismijiet assoċjati rigward is-sezzjonijiet tal-indikazzjonijiet terapewtiċi u l-posoloġija u l-metodu ta' kif għandu jingħata, kif ukoll fis-sezzjonijiet l-oħra tal-SmPC,
- Il-kumitat irreveda d-dejta pprezentata mill-MAH, inkluża dejta minn provi kliniċi, letteratura ppubblikata u dokumentazzjoni klinika, li tiġġustifika l-Infurmazzjoni armonizzata dwar il-Prodott,
- Il-kumitat qabel dwar l-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif proposta mis-sidien tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq,

is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li għalihom is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Zinacef u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I).