

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Zinacef en verwante namen (zie bijlage I)

Zinacef bevat cefuroximnatrium, een cefalosporine-antibioticum van de tweede generatie. Cefuroxim oefent een bactericide werking uit door bacteriële enzymen te remmen die noodzakelijk zijn voor de celwandsynthese (peptidoglycaansynthese), hetgeen resulteert in celdood. In Europa werd Zinacef voor de eerste keer goedgekeurd in de vroege jaren 1980 en is het verkrijgbaar in de vorm van parenterale formuleringen. Zinacef werd opgenomen in de lijst van geneesmiddelen voor harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) vanwege uiteenlopende nationale besluiten van de lidstaten over de goedkeuring van het bovengenoemde geneesmiddel. Daarom werd een verwijzing in gang gezet krachtens artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG om deze verschillen weg te nemen en zo de productinformatie in de gehele EU te harmoniseren.

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

Het CHMP nam kennis van de grote verschillen in de nationaal goedgekeurde indicaties en bestudeerde daarom de beschikbare gegevens die elke afzonderlijke indicatie en de leeftijdsgroepen van patiënten ondersteunen.

Buiten het ziekenhuis verworven pneumonie

Het CHMP merkte op dat, hoewel er slechts één dubbelblind onderzoek was overgelegd, er daarnaast een aantal andere comparatorgecontroleerde en gerandomiseerde onderzoeken was gepresenteerd. Een aantal daarvan betrof recentelijk uitgevoerde onderzoeken waarin een adequate werkzaamheid van cefuroxim werd aangetoond. Daarom concludeerde het CHMP dat er voldoende gegevens zijn die de indicatie bij volwassenen ondersteunen en dat de werkzaamheidsgegevens voor volwassen geëxtrapoleerd zouden kunnen worden naar pediatrie patiënten. Het CHMP was van oordeel dat de indicatie voor alle populaties aanvaardbaar is.

Acute exacerbaties van chronische bronchitis

Het CHMP nam kennis van het overgelegde dubbelblinde, vergelijkende, gerandomiseerde onderzoek en oordeelde dat het goed was opgezet. Aangezien het onderzoek de non-inferioriteit van cefuroxim aantoonde, was het CHMP van oordeel dat deze indicatie aanvaardbaar is.

Bovensteluchtweginfecties

Het CHMP was van oordeel dat de voorgestelde formulering van de indicatie te algemeen was en stelde dat de meeste bovensteluchtweginfecties goed reageren op orale behandeling of spontaan genezen. Het CHMP bestudeerde de gepresenteerde klinische onderzoeken, maar vond de gegevens onvoldoende. Daarnaast merkte het CHMP op dat er geen vergelijkende, placebogecontroleerde of dubbelblinde onderzoeken beschikbaar waren voor de beperkte indicatie van ernstige keel-, neus- en oorinfecties. Daarom adviseerde het CHMP deze indicatie te schrappen.

Urineweginfecties

Het CHMP beoordeelde de overgelegde gegevens, bestaande uit elf kleine, niet-vergelijkende onderzoeken en twee vergelijkende open-label onderzoeken. Het CHMP nam kennis van de omvangrijke klinische ervaring die de toepassing van cefuroxim voor deze indicatie ondersteunt. Het CHMP merkte daarnaast op dat er weinig behandelmogelijkheden zijn voor zwangere vrouwen met pyelonefritis. Uiteindelijk was het CHMP van oordeel dat de indicatie "*gecompliceerde urineweginfecties, inclusief pyelonefritis*" aanvaardbaar was.

Infecties van huid en weke delen

Het CHMP bestudeerde de overgelegde gegevens en was het ermee eens dat stafylokokken en streptokokken, de bacteriesoorten die het vaakst een rol spelen bij infecties van huid en weke delen, gevoelig zijn voor cefuroxim. Op grond van de verstrekte gegevens beoordeelde het CHMP de indicatie "*wekedeninfecties: cellulitis, erysipelas en wondinfecties*" als aanvaardbaar.

Bot- en gewrichtsinfecties

Na bestudering van de beschikbare gegevens, bestaande uit kleine niet-vergelijkende onderzoeken, oordeelde het CHMP dat deze onderzoeken zeer beperkt waren en van twijfelachtige methodologie. Het CHMP was van oordeel dat de gegevens over botpenetratie niet opwogen tegen het ontbreken van ondersteunende klinische gegevens. Daarom adviseerde het CHMP deze indicatie te schrappen.

Verloskundige en gynaecologische infecties

Het CHMP bestudeerde de twee gepresenteerde open onderzoeken, maar verklaarde dat cefuroxim als gevolg van zowel inherente als verworven resistentie niet werkzaam is tegen een groot aantal van de bacteriesoorten die bij verloskundige en gynaecologische infecties worden geïsoleerd. Het CHMP oordeelde dat deze indicatie onvoldoende wordt ondersteund en adviseerde daarom deze te schrappen.

Gonorroe

Het CHMP bestudeerde de overgelegde onderzoeken. In de meeste hiervan werd cefuroxim in combinatie met probenecide gebruikt en niet als monotherapie. Het CHMP merkte daarnaast op dat, hoewel bij patiënten met gonorroe de meest voorkomende, eveneens aanwezige pathogeen *Chlamydia trachomatis* is, er geen gegevens werden overgelegd over combinatiebehandeling (cefuroxim met een ander antibioticum) voor de behandeling van patiënten die tegelijk geïnfecteerd zijn met *N. gonorrhoeae* en *C. trachomatis*, of met *N. gonorrhoeae* en anaerobe bacteriën. Het CHMP was van oordeel dat de beschikbare gegevens deze indicatie niet ondersteunden en adviseerde daarom deze te schrappen.

Sepsis en meningitis

Het CHMP bestudeerde de onderzoeken naar sepsis. Deze waren oud en niet-vergelijkend, en er waren slechts kleine aantallen patiënten in opgenomen. De onderzoeken waren uitgevoerd in een periode waarin verworven resistentie geen essentieel probleem vormde. Ten aanzien van meningitis merkte het CHMP op dat de meeste onderzoeken *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumonia* en *S. aureus* (niet-MRSA) identificeerden als de overheersende bacteriesoorten, wat geen weerspiegeling vormt van de huidige situatie in de EU, waar aerobe gramnegatieve bacillen steeds belangrijker worden als causaal agens. Het CHMP concludeerde dat de klinische gegevens en de gegevens van het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) de behandeling van meningitis niet ondersteunden. Uiteindelijk beoordeelde het CHMP de gegevens als onvoldoende ondersteuning voor de indicaties sepsis en meningitis, en adviseerde daarom deze te schrappen.

Intra-abdominale infecties

Het CHMP bestudeerde de overgelegde gegevens en oordeelde dat de verdeling van infecties in de twee grootste gepresenteerde onderzoeken een ondersteuning vormt voor de voorgestelde indicatie, al is cefuroxim niet geschikt voor de behandeling van infecties met gramnegatieve niet-fermenterende bacteriën. Uiteindelijk was het CHMP van oordeel dat de indicatie aanvaardbaar is.

Profylaxe

Na bestudering van alle overgelegde gegevens ter ondersteuning van de verschillende indicaties voor profylaxe die zijn voorgesteld voor cefuroxim, beoordeelde het CHMP de indicatie "profylaxe tegen infectie bij gastro-intestinale (inclusief oesofageale), orthopedische, cardiovasculaire en gynaecologische chirurgie (inclusief sectio caesarea)" als aanvaardbaar.

Indicatie bij neonaten

Het CHMP bestudeerde de gegevens bij neonaten, inclusief de gegevens over doseringsbereik en doseringsinterval. Het CHMP definieerde neonaten als zuigelingen jonger dan 3 weken, waaronder pasgeborenen, en concludeerde dat cefuroxim jarenlang bij neonaten is gebruikt zonder ernstige problemen ten aanzien van de veiligheid. Het CHMP keurde voor neonaten een totale dagdosis goed die vergelijkbaar is met de aanbevolen dagdosis voor zuigelingen (30 tot 100 mg/kg/dag), met een lagere frequentie per dag van 2 of 3 verdeelde doses, in verband met de langere serumhalfwaardetijd.

Uiteindelijk keurde het CHMP de volgende geharmoniseerde indicaties en formulering voor rubriek 4.1 goed:

"Zinacef is geïndiceerd voor de behandeling van de onderstaande infecties bij volwassenen en kinderen, inclusief neonaten (vanaf de geboorte) (zie rubriek 4.4 en 5.1).

- buiten het ziekenhuis verworven pneumonie
- acute exacerbaties van chronische bronchitis
- gecompliceerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis
- wekdeleninfecties: cellulitis, erysipelas en wondinfecties
- intra-abdominale infecties (zie rubriek 4.4)

- *profylaxe tegen infectie bij gastro-intestinale (inclusief oesofageale), orthopedische, cardiovasculaire en gynaecologische operatieve ingrepen (inclusief sectio caesarea).*

Bij de behandeling en preventie van infecties waarbij het zeer waarschijnlijk is dat er anaerobe organismen worden aangetroffen, moet cefuroxim worden toegediend in combinatie met geschikte aanvullende antibacteriële middelen.

Er moet aandacht worden geschonken aan het officiële richtsnoer voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen."

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

Het CHMP nam kennis van de grote verschillen in de nationaal goedgekeurde doseringen en aanbevelingen, en bekeek daarom de beschikbare gegevens ter ondersteuning van een geharmoniseerde rubriek 4.2. Het CHMP bestudeerde de doseringsaanbevelingen voor elke afzonderlijke indicatie. Het CHMP concludeerde dat de veelgebruikte intraveneuze en intramusculaire toedieningsschema's (bijv. 750 mg tot 1 500 mg elke 8 uur) naar verwachting werkzaamheid bieden tegen organismen met minimale remmende concentraties (MIC's) tot en met 8 µg/ml. Het CHMP was van oordeel dat voor parenteraal cefuroxim de minder gevoelige bacteriën voornamelijk Enterobacteriaceae (d.w.z. *E. coli*, *P. mirabilis* en *Klebsiella* spp) betreffen. Daarom volgde het CHMP de EUCAST-breekpunten voor Enterobacteriaceae bij 8 µg/ml door een toedieningsschema te adviseren van 1 500 mg elke 8 uur voor de behandeling van infecties veroorzaakt door de bovengenoemde bacteriën.

Het CHMP adviseerde het schrappen van de optie van sequentiële parenterale naar orale behandeling voor alle patiënten, vanwege de aanzienlijk verminderde blootstelling aan het werkzame geneesmiddel bij overschakeling op de orale toedieningsvorm.

Inzake patiënten met nierfunctiestoornis bestudeerde het CHMP de gegevens en oordeelde dat de voorgestelde doseringsrichtlijnen aanvaardbaar zijn. Inzake patiënten met leverfunctiestoornis verklaarde het CHMP dat leverfunctiestoornis naar verwachting geen invloed heeft op de farmacokinetiek van cefuroxim. Ten aanzien van de wijze van toediening verklaarde het CHMP dat Zinacef moet worden toegediend door middel van intraveneuze injectie rechtstreeks in een ader over een periode van 3 tot 5 minuten of via een (druppel-)infuus gedurende 30 tot 60 minuten, of door middel van diepe intramusculaire injectie. Uiteindelijk keurde het CHMP een geharmoniseerde formulering voor rubriek 4.2 goed.

Kleine verschillen in andere rubrieken van de SPC, de etikettering en de bijsluiter

Het CHMP keurde daarnaast een geharmoniseerde formulering goed voor de overige rubrieken van de SPC van Zinacef en bracht de etikettering en de bijsluiter in overeenstemming met de goedgekeurde geharmoniseerde SPC.

Redenen voor wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

De basis voor deze verwijzingsprocedure was een harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter. Na afweging van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen overgelegde gegevens, de beoordelingsrapporten van de rapporteur en de co-rapporteur en de wetenschappelijke bespreking binnen het CHMP, was het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Zinacef en verwante namen gunstig is.

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG heeft beoordeeld,
- het CHMP de designaleerde verschillen voor Zinacef en verwante namen inzake de therapeutische indicaties en de verschillen in de rubriek over de dosering en de wijze van toediening, alsmede in de overige rubrieken van de SPC heeft beoordeeld;
- het CHMP de gegevens heeft bestudeerd die waren ingediend door de houder van de handelsvergunning, waaronder gegevens uit klinische onderzoeken, vakliteratuur en overige klinische documentatie, die de juistheid aantonen van de voorgestelde geharmoniseerde productinformatie;

- het CHMP de harmonisatie heeft goedgekeurd van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zoals voorgesteld door de houders van de handelsvergunning,

adviseerde het CHMP de wijziging van de voorwaarden voor de vergunningen voor het in de handel brengen, waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter voor Zinacef en verwante namen zijn weergegeven in bijlage III (zie bijlage I).