

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany warunków dopuszczenia do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu leczniczego Zinacef i nazw produktów związanych (zob. aneks I)

Produkt Zinacef zawiera sól sodową cefuroksymu – środek przeciwbakteryjny, cefalosporynę drugiej generacji. Cefuroksym wywiera działanie bakteriobójcze poprzez blokowanie enzymów bakteryjnych niezbędnych do syntezy ściany komórkowej (synteza peptydoglikanu), powodując tym samym śmierć komórek. Produkt Zinacef został po raz pierwszy zatwierdzony w Europie na początku lat 80. XX wieku i jest dostępny do stosowania pozajelitowego. Z powodu rozbieżnych decyzji krajowych podjętych przez poszczególne państwa członkowskie w odniesieniu do dopuszczenia produktu Zinacef do obrotu, produkt ten został włączony do wykazu produktów leczniczych podlegających harmonizacji charakterystyki produktu leczniczego (ChPL). Dlatego też zgodnie z art. 30 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE zainicjowano procedurę wyjaśniającą w celu usunięcia tych rozbieżności i ujednolicenia informacji o produkcie na terenie UE.

Punkt 4.1 - Wskazania do stosowania

CHMP zwrócił uwagę na duży stopień rozbieżności we wskazaniach zatwierdzonych w drodze procedur krajowych i dlatego dokonał przeglądu dostępnych danych dotyczących poszczególnych wskazań i grup wiekowych pacjentów.

Pozaszpitalne zapalenie płuc

CHMP zwrócił uwagę, że chociaż przedstawiono tylko jedno badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, przedstawiono również kilka innych badań kontrolowanych preparatem porównywanym oraz randomizowanych, z których kilka przeprowadzono niedawno; wykazały one odpowiednią skuteczność cefuroksymu. Dlatego CHMP uznał, że jest wystarczająco dużo danych potwierdzających to wskazanie u osób dorosłych i że dane dotyczące skuteczności u osób dorosłych mogą być ekstrapolowane na populację dzieci i młodzieży. CHMP uznał wskazanie za dopuszczalne dla wszystkich populacji.

Zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli

CHMP zwrócił uwagę na przedstawione randomizowane badanie porównawcze prowadzone metodą podwójnie ślepej próby i uznał je za odpowiednio zaprojektowane. Jako że badanie wykazało równoważność cefuroksymu, CHMP uznał wskazanie za dopuszczalne.

Zakażenia górnych dróg oddechowych

CHMP uznał proponowane sformułowanie wskazania za zbyt ogólne i zwrócił uwagę, że większość zakażeń górnych dróg oddechowych dobrze reaguje na terapię doustną lub ustępuje samoczynnie. CHMP dokonał przeglądu przedstawionych badań klinicznych, ale uznał dane za niewystarczające. CHMP odnotował również brak badań porównawczych, kontrolowanych placebo lub prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby dla ograniczonego wskazania ciężkich zakażeń uszu, nosa i gardła. W związku z tym CHMP zalecił usunięcie tego wskazania.

Zakażenia dróg moczowych

CHMP rozważył przedstawione dane, składające się z jedenastu małych badań nieporównawczych oraz dwóch badań porównawczych prowadzonych metodą próby otwartej. CHMP zwrócił uwagę na dużą ilość doświadczeń klinicznych popierających stosowanie cefuroksymu w tym wskazaniu. CHMP odnotował również, że niewiele jest opcji leczenia dostępnych dla kobiet w ciąży z odmiedniczkowym zapaleniem nerek. We wnioskach CHMP uznał wskazanie „*powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek*” za dopuszczalne.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich

CHMP dokonał przeglądu przedstawionych danych i zgodził się, że gronkowce i paciorkowce, gatunki bakterii najczęściej powiązane z zakażeniami skóry i tkanek miękkich, są wrażliwe na cefuroksym. Na podstawie przedstawionych danych CHMP uznał wskazanie „*zakażenia tkanek miękkich: zapalenie skóry i tkanki podskórnej, róża i zakażenia ran*” za dopuszczalne.

Zakażenia kości i stawów

Po rozpatrzeniu dostępnych danych, składających się z małych badań nieporównawczych, CHMP uznał metodologię za bardzo ograniczoną i dyskusyjną. CHMP uznał, że dane na temat penetracji kości nie przewyższają braku wspierających danych klinicznych. W związku z tym CHMP zalecił usunięcie tego wskazania.

Zakażenia w położnictwie i ginekologii

CHMP dokonał przeglądu dwóch przedstawionych badań prowadzonych metodą otwartą i stwierdził, że z powodu oporności wrodzonej albo oporności nabytej cefuroksym nie jest aktywny wobec wielu gatunków bakterii izolowanych w zakażeniach w położnictwie i ginekologii. CHMP uznał to wskazanie za niedostatecznie wsparte dowodami i zalecił w związku z tym jego usunięcie.

Rzeżączka

CHMP dokonał przeglądu przedstawionych badań, jednak w większości z nich stosowano raczej cefuroksym w terapii skojarzonej z probenecydem niż cefuroksym w monoterapii. CHMP zwrócił również uwagę, że chociaż najczęściej współistniejącym patogenem u chorych na rzeżączkę jest *Chlamydia trachomatis*, nie złożono żadnych danych dotyczących terapii skojarzonej (cefuroksym z innym antybiotykiem) w leczeniu pacjentów ze współistniejącym zakażeniem *N. gonorrhoeae* i *C. trachomatis* albo *N. gonorrhoeae* i bakteriami beztlenowymi. CHMP uznał, że dostępne dane nie wspierają tego wskazania i dlatego zalecił jego usunięcie.

Posocznica i zapalenie opon mózgowych

CHMP dokonał przeglądu badań na temat posocznicy, które były przestarzałe, nieporównawcze i obejmowały niewielką liczbę pacjentów. Badania przeprowadzono w okresie, w którym oporność nabyta nie stanowiła krytycznego problemu. W odniesieniu do zapalenia opon mózgowych CHMP zauważył, że w większości z tych badań identyfikowano *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumonia* i *S. aureus* (nie-MRSA) jako dominujący gatunek bakterii, co nie odzwierciedla obecnej sytuacji w UE, gdzie tlenowe pałeczki Gram-ujemne odgrywają coraz większą rolę jako czynniki sprawcze zakażenia. CHMP uznał, że dane kliniczne oraz dane z Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST) nie wspierają wskazania w leczeniu zapalenia opon mózgowych. Podsumowując, CHMP uznał dane za niewystarczające do poparcia wskazania w leczeniu posocznicy i zapalenia opon mózgowych i w związku z tym zalecił ich usunięcie.

Zakażenia w obrębie jamy brzusznej

CHMP dokonał przeglądu przedstawionych danych i uznał, że rozkłady zakażeń w dwóch największych przedstawionych badaniach popierają proponowane wskazanie, chociaż cefuroksym nie jest odpowiedni do leczenia zakażeń wywołanych przez Gram-ujemne bakterie niefermentujące. Podsumowując, CHMP uznał wskazanie za dopuszczalne.

Profilaktyka

Po stwierdzeniu, że wszystkie przedstawione dane uzasadniają różne wskazania profilaktyczne proponowane w przypadku cefuroksymu, CHMP uznał wskazanie „Profilaktyka zakażeń w chirurgii przewodu pokarmowego (w tym chirurgii przełyku), chirurgii ortopedycznej, kardiochirurgii i chirurgii ginekologicznej (w tym cięcie cesarskie)” za dopuszczalne.

Wskazanie u noworodków

CHMP dokonał przeglądu danych dotyczących noworodków, w tym danych na temat zakresu dawek i odstępów pomiędzy dawkami. CHMP zdefiniował noworodki (ang. neonates) jako niemowlęta młodsze niż 3 tygodnie, w tym nowonarodzone dzieci (ang. newborns), i zgodził się, że cefuroksym stosowano u noworodków przez wiele lat bez żadnych poważnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa. CHMP uznał, że noworodkom można podawać całkowitą dawkę dobową podobną do tej, jaka zalecana jest dla niemowląt (30 do 100 mg/kg/dzień), ale ze zmniejszoną częstotliwością, w 2 lub 3 dawkach podzielonych, ze względu na dłuższy okres półtrwania w surowicy.

Podsumowując, CHMP przyjął następujące ujednolicone wskazania oraz sformułowania dla punktu 4.1:

„Produkt Zinacef jest wskazany w leczeniu niżej wymienionych zakażeń u osób dorosłych oraz u dzieci, w tym u noworodków (od momentu urodzenia) (zob. punkty 4.4 i 5.1).

- Pozaszpitalne zapalenie płuc;
- zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli;
- powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek;
- zakażenia tkanek miękkich: zapalenie skóry i tkanki podskórnej, róża i zakażenia ran.
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej (zob. punkt 4.4);

- profilaktyka zakażeń w chirurgii przewodu pokarmowego (w tym chirurgii przełyku), chirurgii ortopedycznej, kardiochirurgii i chirurgii ginekologicznej (w tym cięcie cesarskie).

W leczeniu i profilaktyce zakażeń, w których jest bardzo prawdopodobne, że napotka się organizmy beztlenowe, cefuroksym należy podawać wraz z odpowiednimi dodatkowymi środkami przeciwbakteryjnymi.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania środków przeciwbakteryjnych”.

Punkt 4.2 - Dawkowanie i sposób podawania

CHMP zwrócił uwagę na duży stopień rozbieżności we wskazaniach zatwierdzonych w drodze procedur krajowych i dlatego dokonał przeglądu dostępnych danych wspierających ujednolicony punkt 4.2. CHMP dokonał przeglądu zaleceń dotyczących dawkowania dla poszczególnych wskazań. CHMP uznał, że oczekuje się, że powszechnie stosowane dożylnie i domięśniowe schematy dawkowania (np. 750 mg do 1500 mg podawane co 8 godzin) okażą się skuteczne w odniesieniu do organizmów z minimalnymi stężeniami hamującymi (MIC) do 8 µg/ml włącznie. CHMP uznał, że w przypadku cefuroksymu podawanego pozajelitowo do mniej wrażliwych bakterii zalicza się głównie Enterobacteriaceae (tj. *E. coli*, *P. mirabilis* oraz *Klebsiella* spp). CHMP opowiedział się zatem za wartościami granicznymi wyznaczonymi przez EUCAST dla Enterobacteriaceae na poziomie 8 µg/ml, zalecając schemat dawkowania 1500 mg co 8 godzin przy leczeniu zakażeń spowodowanych powyższymi bakteriami.

Ze względu na znaczne zmniejszenie ekspozycji na lek czynny podczas przechodzenia do postaci doustnej, CHMP zalecił usunięcie opcji terapii sekwencyjnej od podawania pozajelitowego do podawania doustnego u wszystkich pacjentów.

W odniesieniu do pacjentów z niewydolnością nerek, CHMP dokonał przeglądu danych i uznał proponowane wytyczne dawkowania za dopuszczalne. W odniesieniu do pacjentów z niewydolnością wątroby, CHMP stwierdził, że oczekuje się, że zaburzenia czynności wątroby nie będą wpływać na farmakokinetykę cefuroksymu. W odniesieniu do sposobu podawania, CHMP stwierdził, że produkt Zinacef należy podawać we wstrzykiwaniach dożylnych przez okres 3 do 5 minut bezpośrednio do żyły, lub za pośrednictwem przewodu kroplówki bądź wlewu w ciągu 30 do 60 minut, albo poprzez głębokie wstrzyknięcie domięśniowe. Podsumowując, CHMP przyjął ujednolicone sformułowania dla punktu 4.2.

Niewielkie rozbieżności w innych punktach charakterystyki produktu leczniczego, oznakowaniu opakowań i ulotce dla pacjenta

CHMP przyjął także ujednolicone sformułowania dla pozostałych punktów charakterystyki produktu leczniczego Zinacef i dostosował oznakowania opakowań oraz ulotkę dla pacjenta do przyjętej ujednoliconej charakterystyki produktu leczniczego.

Podstawy zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta

Podstawą tej procedury wyjaśniającej było ujednolicenie charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta. Po rozpatrzeniu danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny, sprawozdań oceniających przedstawionych przez sprawozdawcę i stronę współoceniającą i po dyskusji naukowej przeprowadzonej wewnątrz Komitetu, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka produktu Zinacef i nazw produktów związanych jest korzystny.

Zważywszy, że:

- Komitet rozpatrzył procedurę wyjaśniającą zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE,
- Komitet przeanalizował stwierdzone rozbieżności w odniesieniu do produktu Zinacef i nazw produktów związanych dotyczące wskazań terapeutycznych, dawkowania i sposobu podawania, jak również rozbieżności w pozostałych punktach charakterystyki produktu leczniczego,
- Komitet dokonał przeglądu danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny, w tym danych z badań klinicznych, piśmiennictwa naukowego i dokumentacji klinicznej, uzasadniających proponowane ujednolicenie informacji o produkcie,

- Komitet zgodził się na ujednolicenie charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne,

CHMP zalecił zmianę warunków dopuszczenia do obrotu produktu Zinacef i nazw produktów związanych (zob. aneks I), dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w aneksie III.