

Anexa II

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea termenilor autorizațiilor de
introducere pe piață**

Concluzii științifice

Rezumatul general al evaluării științifice pentru Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Zinacef conține cefuroxim sodiu, un agent antibacterian de generația a doua din clasa cefalosporinelor. Cefuroximul are acțiune bactericidă, inhibând enzimele bacteriene necesare pentru sinteza peretelui celular (sinteza peptidoglicanului), cauzând astfel moartea celulară. Zinacef a fost aprobat pentru prima oară în Europa la începutul anilor '80 și este disponibil ca formule parenterale. Zinacef a fost inclus în lista produselor pentru armonizarea Rezumatului Caracteristicilor Produsului (RCP), ca urmare a deciziilor divergente luate la nivel național de statele membre în ceea ce privește autorizarea produsului menționat mai sus. Astfel, s-a elaborat o sesizare în baza articolului 30 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE pentru a soluționa aceste divergențe și, astfel, să se armonizeze Informațiile despre produs (PI) pe întreg teritoriul UE.

Punctul 4.1 - Indicații terapeutice

CHMP a remarcat numărul mare de divergențe în cadrul indicațiilor aprobate la nivel național și din acest motiv a analizat datele care sprijină fiecare indicație individuală și grupele de vârstă ale pacienților.

Pneumonie comunitară

CHMP a remarcat faptul că, deși s-a transmis doar un singur studiu dublu-orb, s-au înaintat și alte câteva studii randomizate și controlate cu un agent comparator, din care unele au fost realizate recent și au demonstrat o eficacitate adecvată a cefuroximului. Astfel, CHMP a concluzionat că există suficiente date pentru a sprijini indicația la adulți și că datele eficacității la adulți ar putea fi extrapolate la copii și adolescenți. CHMP a considerat că indicația este acceptabilă pentru toate populațiile.

Exacerbări acute ale bronșitei cronice

CHMP a luat în considerare studiul randomizat, comparativ, dublu-orb trimis și este de părere că acesta are o structură adecvată. Întrucât studiul a demonstrat non-inferioritatea cefuroximului, CHMP a considerat că indicația este acceptabilă.

Infecții ale tractului respirator superior

CHMP a considerat că formularea propusă a indicației este prea generală și a remarcat faptul că majoritatea infecțiilor tractului respirator superior răspund bine la terapia orală sau se vindecă în mod spontan. CHMP a analizat studiile clinice prezentate, însă a considerat că datele sunt insuficiente. De asemenea, CHMP a observat faptul că nu există studii comparative controlate cu placebo sau dublu-oarbe în ceea ce privește indicația restrânsă pentru infecții ORL. Astfel, CHMP a recomandat eliminarea acestei indicații.

Infecții ale tractului urinar

CHMP a luat în considerare datele transmise, constând din unsprezece studii mici, fără comparator, și două studii comparative, deschise. CHMP a remarcat amploarea experienței clinice care sprijină utilizarea cefuroximului în această indicație. De asemenea, CHMP a remarcat faptul că există puține opțiuni terapeutice pentru femeile gravide care au pielonefrită. În concluzie, CHMP a considerat că "*infecțiile complicate de tract urinar, inclusiv pielonefrită*" sunt acceptabile.

Infecții cutanate și ale țesutului conjunctiv moale

CHMP a analizat datele transmise și a convenit că stafilococii și streptococii, speciile bacteriene implicate cel mai frecvent în infecțiile cutanate și ale țesutului conjunctiv moale, sunt sensibili la cefuroxim. Pe baza datelor furnizate, CHMP a considerat că indicația "*infecții ale țesutului conjunctiv moale: celulita, erizipelul și infecții la nivelul plăgilor*" este acceptabilă.

Infecții osoase și articulare

După analiza datelor disponibile, provenite din studii mici, fără comparator, CHMP a considerat că acestea sunt foarte limitate și că au o metodologie îndoieală. CHMP a considerat că datele asupra penetrării osului nu au prevalat în raport cu lipsa datelor clinice care să le sprijine. Astfel, CHMP a recomandat eliminarea acestei indicații.

Infecții obstetrice și ginecologice

CHMP a analizat cele două studii deschise transmise, însă a afirmat că cefuroximul nu acționează împotriva multor specii bacteriene izolate în infecțiile obstetrice și ginecologice, fie din cauza rezistenței inerente, fie a rezistenței dobândite. CHMP a considerat că această indicație nu este sprijinită în mod adecvat și, astfel, a recomandat eliminarea sa.

Gonoree

CHMP a analizat studiile transmise, dintre care majoritatea au utilizat cefuroxim în combinație cu probenecid, și nu cefuroxim în monoterapie. De asemenea, CHMP a remarcat faptul că, deși cel mai frecvent agent patogen coexistent la pacienții cu gonoree este *Chlamydia trachomatis*, nu s-au transmis date asupra terapiei combinate (cefuroxim și alt antibiotic) pentru tratamentul pacienților cu infecții concomitente cu *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis* sau cu *N. gonorrhoeae* și bacterii anaerobe. CHMP a considerat că datele disponibile nu au sprijinit această indicație și, astfel, a recomandat eliminarea sa.

Septicemie și meningită

CHMP a analizat studiile asupra septicemiei, acestea fiind studii vechi, fără comparator care au cuprins un număr mic de pacienți. Studiile au fost realizate într-o perioadă în care rezistența dobândită nu era o problemă critică. În ceea ce privește meningita, CHMP a remarcat că majoritatea studiilor au identificat *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* și *S. aureus* (non-MRSA) drept speciile bacteriene predominante, fapt ce nu reflectă situația prezentă la nivelul UE, unde bacilii gram negativi aerobi sunt agenți cauzali din ce în ce mai importanți. CHMP a concluzionat că datele clinice și datele Comitetului European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) nu sprijină tratamentul meningitei. În concluzie, CHMP a considerat că datele nu sunt suficiente pentru a sprijini indicațiile de septicemie și meningită, și, astfel, a recomandat eliminarea lor.

Infecții intraabdominale

CHMP a analizat datele transmise și a considerat că distribuțiile infecțiilor în cadrul celor mai mari două studii prezentate sprijină indicația propusă, deși cefuroximul nu este adecvat pentru tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii gram negative, care nu fermentează. În concluzie, CHMP a considerat că indicația este acceptabilă.

Profilaxie

După analiza tuturor datelor prezentate pentru a sprijini diversele indicații profilactice propuse pentru cefuroxim, CHMP a considerat că indicația „*Profilaxia infecțiilor în cazul intervențiilor chirurgicale gastrointestinale (inclusiv la nivelul esofagului), ortopedice, cardiovasculare și ginecologice (inclusiv cezariană)*” este acceptabilă.

Indicația la nou-născuți

CHMP a analizat datele la nou-născuți, inclusiv datele asupra intervalului de dozare. CHMP a definit nou-născuții drept sugari cu vârsta mai mică de 3 săptămâni, inclusiv copiii născuți foarte recent, și a convenit că cefuroximul este utilizat la nou-născuți de mulți ani fără vreun motiv serios de îngrijorare privind siguranța. CHMP a convenit că nou-născuților li se poate administra o doză zilnică totală similară cu cea administrată sugarilor (30 până la 100 mg/kg/zi), însă cu o frecvență zilnică redusă, egală cu 2 sau 3 doze împărțite, datorită timpului mai lung de înjumătățire în ser.

În concluzie, CHMP a adoptat următoarele indicații și formulări armonizate pentru Punctul 4.1:

„Zinacef este indicat pentru tratamentul infecțiilor enumerate mai jos la adulți și copii, inclusiv nou-născuți (de la naștere) (vezi pct. 4.4 și 5.1).

- *Pneumonie comunitară.*
- *Exacerbări acute ale bronșitei cronice.*
- *Infecții complicate ale tractului urinar, inclusiv pielonefrită.*
- *Infecții ale țesutului conjunctiv moale: celulită, erizipel și infecții la nivelul plăgilor.*
- *Infecții intraabdominale (vezi pct. 4.4).*
- *Profilaxia infecțiilor în cazul intervențiilor chirurgicale gastrointestinale (inclusiv la nivelul esofagului), ortopedice, cardiovasculare și ginecologice (inclusiv cezariană).*

În tratamentul și prevenția infecțiilor în care este foarte probabil să se găsească prezența de organisme anaerobe, cefuroximul trebuie administrat împreună cu agenți antibacterieni adecvați suplimentari.

Trebuie să se acorde atenție recomandărilor oficiale privind utilizarea adecvată a agenților antibacterieni.”

Punctul 4.2 - Posologie și mod de administrare

CHMP a remarcat amplexarea divergențelor din cadrul posologiilor și recomandărilor aprobate la nivel național și, astfel, a analizat datele disponibile pentru a sprijini armonizarea Punctului 4.2. CHMP a analizat recomandările de dozaj pentru fiecare indicație individuală. CHMP a convenit că se prevede ca schemele de dozare pe cale intravenoasă și intramusculară, utilizate în mod frecvent (adică, 750 mg până

la 1500 mg administrate din 8 în 8 ore), să fie eficace pentru organismele cu concentrație inhibitorie minimă (MIC) de până la 8 µg/ml, inclusiv. CHMP a considerat că, în cazul cefuroximului administrat pe cale parenterală, bacteriile mai puțin susceptibile sunt în principal Enterobacteriaceae (adică, *E. coli*, *P. mirabilis* și *Klebsiella* spp). Prin urmare, CHMP a urmat valorile critice ale EUCAST pentru Enterobacteriaceae la 8 µg/ml și a recomandat o schemă de dozaj de 1500 mg din 8 în 8 ore pentru tratamentul infecțiilor cauzate de bacteriile de mai sus.

CHMP a recomandat eliminarea opțiunii de terapie secvențială parenterală la orală pentru toți pacienții, din cauza reducerii semnificative a expunerii la medicamentul activ când se trece la formula orală.

Referitor la pacienții cu insuficiență renală, CHMP a analizat datele și a considerat că indicațiile de dozaj propuse sunt acceptabile. Referitor la pacienții cu insuficiență hepatică, CHMP a declarat că nu se așteaptă ca disfuncția hepatică să afecteze farmacocinetica cefuroximului. În ceea ce privește modul de administrare, CHMP a declarat că Zinacef trebuie administrat prin injecție intravenoasă timp de 3 până la 5 minute, direct în venă sau prin perfuzie timp de 30 până la 60 de minute ori prin injecție intramusculară profundă. În concluzie, CHMP a adoptat o formulare armonizată pentru Punctul 4.2.

Divergențe minore la alte puncte ale RCP-ului, etichetării și prospectului

CHMP a adoptat, de asemenea, o formulare armonizată pentru celelalte puncte ale RCP-ului pentru Zinacef și a aliniat etichetarea și prospectul cu RCP-ul armonizat adoptat.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Obiectul acestei proceduri de sesizare a fost armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului. Luând în considerare datele transmise de titularul autorizației de introducere pe piață, rapoartele de evaluare ale raportorului și coraportorului și discuțiile științifice din cadrul Comitetului, CHMP a fost de opinie că raportul beneficiu-risc pentru Zinacef și denumirile asociate este favorabil.

Întrucât

- Comitetul a luat în considerare sesizarea în baza articolului 30 din Directiva 2001/83/CE,
- Comitetul a analizat divergențele identificate pentru Zinacef și denumirile asociate, referitor la indicațiile terapeutice și posologia și modul de administrare, precum și celelalte puncte ale RCP-ului
- Comitetul a analizat datele transmise de MAH, inclusiv datele provenite din studii clinice, literatura de specialitate publicată și documentația clinică, justificând Informațiile armonizate despre produs care au fost propuse,
- Comitetul a convenit armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului, propusă de titularii autorizațiilor de introducere pe piață,

CHMP a recomandat modificarea termenilor autorizațiilor de introducere pe piață, aferenți rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului din Anexa III pentru Zinacef și denumirile asociate (vezi Anexa I).