

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny podmienok povolení na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Zinacef a súvisiacich názvov (pozri prílohu I)

Liek Zinacef obsahuje cefuroxímiummaxetil, cefalosporínovú antibakteriálnu látku druhej generácie. Cefuroxím má baktericídne účinky prostredníctvom inhibície bakteriálnych enzýmov potrebných na syntézu bunkovej steny (syntéza peptidoglykánov), takže spôsobuje bunkovú smrť. Liek Zinacef bol v Európe prvýkrát povolený na začiatku 80. rokov 20. storočia a je dostupný v parenterálnej forme. V dôsledku rozdielnych vnútroštátnych rozhodnutí členských štátov v súvislosti s registráciou bol liek Zinacef zahrnutý do zoznamu liekov na harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). Preto sa začalo konanie pri predložení podnetu podľa článku 30 ods. 2 smernice 2001/83/ES s cieľom vyriešiť tieto rozdiely a harmonizovať tak informácie o lieku (PI) v celej EÚ.

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

Výbor CHMP konštatoval veľkú mieru rozdielov v indikáciách povolených na vnútroštátnej úrovni, a preto preskúmal dostupné údaje na podporu každej jednotlivé indikácie a vekových skupín pacientov.

Pneumónia získaná v komunite

Výbor CHMP konštatoval, že hoci bola predložená len jedna dvojito zaslepená štúdia, bolo predložených aj viacero ďalších komparátorom kontrolovaných a randomizovaných štúdií, z ktorých viaceré sa uskutočnili nedávno a preukázali dostatočnú účinnosť cefuroxímu. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že existuje dostatok údajov na podporu indikácie u dospelých a že údaje o účinnosti u dospelých možno rozšíriť na pediatrickú populáciu. Výbor CHMP usúdil, že indikácia je prijateľná pre všetky populácie.

Akútne zhoršenie chronickej bronchitídy

Výbor CHMP zaznamenal predloženú dvojito zaslepenú porovnávaciu randomizovanú štúdiu a usúdil, že je primerane navrhnutá. Keďže štúdiou sa potvrdila neinferiorita cefuroxímu, výbor CHMP usúdil, že indikácia je prijateľná.

Infekcie horných dýchacích ciest

Výbor CHMP usúdil, že navrhované znenie indikácie je príliš všeobecné, a konštatoval, že väčšina infekcií horných dýchacích ciest dobre reaguje na perorálnu liečbu alebo sa spontánne vylieči. Výbor CHMP preskúmal predložené klinické štúdie, ale usúdil, že údaje sú nedostatočné. Výbor CHMP tiež konštatoval, že nie sú dostupné žiadne porovnávacie placebom kontrolované alebo dvojito zaslepené štúdie pre obmedzenú indikáciu závažných infekcií ucha, nosa a hrdla. Výbor CHMP preto odporučil vyňať túto indikáciu.

Infekcie močových ciest

Výbor CHMP zvážil predložené údaje pozostávajúce z jedenástich malých neporovnávacích štúdií a dvoch otvorených porovnávacích štúdií. Výbor CHMP konštatoval veľké množstvo klinických skúseností podporujúcich používanie cefuroxímu pri tejto indikácii. Výbor CHMP tiež konštatoval, že pre gravidné ženy s pyelonefritídou je k dispozícii málo možností liečby. Na záver výbor CHMP usúdil, že indikácia „*komplikované infekcie močových ciest vrátane pyelonefritídy*“ je prijateľná.

Infekcie kože a mäkkého tkaniva

Výbor CHMP preskúmal predložené údaje a súhlasil s tým, že stafylokoky a streptokoky, teda druhy baktérií, ktoré sa najčastejšie podieľajú na infekciách kože a mäkkého tkaniva, sú citlivé na cefuroxím. Na základe poskytnutých údajov výbor CHMP usúdil, že indikácia „*infekcie mäkkého tkaniva: celulitída, červienka a infekcie rán*“ je prijateľná.

Infekcie kostí a kĺbov

Výbor CHMP preskúmal dostupné údaje pozostávajúce z malých nekomparatívnych štúdií a usúdil, že sú veľmi obmedzené a obsahujú pochybnú metodiku. Výbor CHMP usúdil, že údaje o prieniku do kosti nevykompenzovali chýbajúce podporné klinické údaje. Výbor CHMP preto odporučil vyňať túto indikáciu.

Pôrodnice a gynekologické infekcie

Výbor CHMP preskúmal dve predložené otvorené štúdie, ale vyhlásil, že cefuroxím neúčinkuje proti mnohým druhom baktérií izolovaných pri pôrodných a gynekologických infekciách, a to v dôsledku prirodzenej alebo získanej rezistencie. Výbor CHMP usúdil, že táto indikácia nie je dostatočne podporená, a preto ju odporučil vyňať.

Gonorea

Výbor CHMP preskúmal predložené štúdie, v prípade väčšiny ktorých sa použil cefuroxím v kombinácii s probenecídom namiesto samotného cefuroxímu. Výbor CHMP tiež konštatoval, že hoci najčastejším koexistujúcim patogénom u pacientov s gonoreou je *Chlamydia trachomatis*, neboli predložené žiadne údaje o kombinovanej liečbe (cefuroxím s iným antibiotikom) u pacientov infikovaných zároveň *N. gonorrhoeae* a *C. trachomatis*, prípadne *N. gonorrhoeae* a anaeróbnymi baktériami. Výbor CHMP usúdil, že dostupnými údajmi sa nepodporuje táto indikácia, a preto ju odporučil vyňať.

Septikémia a meningitída

Výbor CHMP preskúmal štúdie o septikémii, ktoré boli staré, nekomparatívne a zahŕňali nízky počet pacientov. Štúdie sa uskutočnili v dobe, keď získaná rezistencia nebola zásadným problémom. Pokiaľ ide o meningitídu, výbor CHMP konštatoval, že väčšina štúdií identifikovala ako prevažujúce druhy baktérií *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* a *S. aureus* (nie MRSA), čo nezodpovedá súčasnej situácii v EÚ, kde sú ako pôvodcovia ochorení čoraz významnejšie aeróbne gram-negatívne bacily. Výbor CHMP dospel k záveru, že klinické údaje a údaje Európskeho výboru pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) nepodporujú liečbu meningitídy. Na záver výbor CHMP posúdil údaje ako nedostatočné na podporu indikácií septikémie a meningitídy, a preto ich odporučil vyňať.

Intraabdominálne infekcie

Výbor CHMP preskúmal predložené údaje a usúdil, že distribúcie infekcií v dvoch najväčších predložených štúdiách podporujú navrhovanú indikáciu, hoci cefuroxím nie je vhodný na liečbu infekcií spôsobených gram-negatívnymi nefermentujúcimi baktériami. Na záver výbor CHMP usúdil, že indikácia je prijateľná.

Profylaxia

Výbor CHMP preskúmal všetky predložené údaje na podporu rôznych profylaktických indikácií navrhovaných pre cefuroxím a usúdil, že indikácia „*Profylaxia proti infekciám pri gastrointestinálnych (vrátane operácií pažeráka), ortopedických, kardiovaskulárnych a gynekologických operáciách (vrátane cisárskeho rezu)*“ je prijateľná.

Indikácia u novorodencov

Výbor CHMP preskúmal údaje u novorodencov vrátane údajov o rozsahu dávkovania a intervale dávkovania. Výbor CHMP definoval novorodencov ako dojčatá mladšie ako 3 týždne vrátane práve narodených detí a súhlasil s tým, že cefuroxím sa používa u novorodencov už mnoho rokov bez akýchkoľvek vážnych bezpečnostných problémov. Výbor CHMP súhlasil s tým, že novorodenci môžu dostávať podobnú celkovú dennú dávku, ako je odporúčaná pre dojčatá (30 až 100 mg/kg/deň), ale pri nižšej dennej frekvencii 2 alebo 3 oddelených dávok z dôvodu dlhšieho eliminačného polčasu v sére.

Na záver výbor CHMP prijal tieto harmonizované indikácie a znenie časti 4.1:

„*Liek Zinacef je indikovaný na liečbu infekcií uvedených nižšie u dospelých a detí vrátane novorodencov (od narodenia) (pozri časti 4.4 a 5.1).*

- *Pneumónia získaná v komunite.*
- *Akútne zhoršenie chronickej bronchitídy.*
- *Komplikované infekcie močových ciest vrátane pyelonefritídy.*
- *Infekcie mäkkého tkaniva: celulitída, červienka a infekcie rán.*
- *Intraabdominálne infekcie (pozri časť 4.4).*

- *Profylaxia proti infekciám pri gastrointestinálnych (vrátane operácií pažeráka), ortopedických, kardiovaskulárnych a gynekologických operáciách (vrátane cisárskeho rezu).*

Pri liečbe a prevencii infekcií, pri ktorých je veľmi pravdepodobné stretnutie s anaeróbnymi organizmami, sa má cefuroxím podávať s primeranými prídavnými antibakteriálnymi látkami.

Treba zobrať do úvahy oficiálne usmernenie týkajúce sa správneho používania antibakteriálnych látok."

Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

Výbor CHMP konštatoval veľkú mieru rozdielov v dávkovaní a odporúčaní schválených na vnútroštátnej úrovni, a preto preskúmal dostupné údaje na podporu harmonizovania časti 4.2. Výbor CHMP preskúmal odporúčania pre dávkovanie pre každú jednotlivú indikáciu. Výbor CHMP súhlasil s tým, že bežne používané vnútrožilové a vnútrošvalové režimy dávkovania (napr. 750 mg až 1 500 mg podávaných každých 8 hodín) majú byť podľa očakávania účinné v prípade organizmov s minimálnymi inhibičnými koncentráciami (MIC) do 8 µg/ml vrátane. Výbor CHMP usúdil, že v prípade parenterálneho cefuroxímu patria medzi menej citlivé baktérie najmä enterobaktérie (t. j. *E. coli*, *P. mirabilis* a *Klebsiella* spp.). Výbor CHMP sa preto riadil hraničnými hodnotami výboru EUCAST pre enterobaktérie 8 µg/ml a na liečbu infekcií spôsobených baktériami uvedenými vyššie odporučil režim dávkovania 1 500 mg každých 8 hodín.

Výbor CHMP odporučil vyňatie možnosti sekvenčnej liečby s parenterálnym a následným perorálnym podávaním u všetkých pacientov z dôvodu významného zníženia vystavenia liečivu pri prechode na perorálnu formu.

V prípade pacientov s poškodením obličiek výbor CHMP preskúmal údaje a usúdil, že navrhované usmernenia pre dávkovanie sú prijateľné. Výbor CHMP vyhlásil, že u pacientov s poškodením obličiek dysfunkcia pečene podľa očakávania nemá ovplyvniť farmakokinetické vlastnosti cefuroxímu. Pokiaľ ide o spôsob podávania, výbor CHMP vyhlásil, že liek Zinacef sa má podávať vnútrožilovou injekciou po dobu 3 až 5 minút priamo do žily alebo pomocou kvapkacej hadičky alebo infúzie počas 30 až 60 minút, prípadne hlbkovou vnútrošvalovou injekciou. Na záver výbor CHMP prijal harmonizované znenie časti 4.2.

Menej významné rozdiely v ďalších častiach SPC, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov

Výbor CHMP prijal aj harmonizované znenie ostatných častí SPC lieku Zinacef a zosúladil označenie obalu a písomnú informáciu pre používateľov s prijatým harmonizovaným SPC.

Odôvodnenie zmien a doplnení súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov

Základom tohto postupu pri predložení podnetu veci bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov. Výbor CHMP zvážil údaje predložené držiteľom povolenia na uvedenie na trh, hodnotiace správy spravodajcu a spolupracujúceho spravodajcu a vedecké diskusie vo výbore a prijal stanovisko, že pomer prínosu a rizika lieku Zinacef a súvisiacich názvov je priaznivý.

Kedže

- výbor zvážil podnet podľa článku 30 smernice 2001/83/ES,
- výbor zvážil identifikované rozdiely týkajúce sa lieku Zinacef a súvisiacich názvov v častiach o terapeutických indikáciách a dávkovaní a spôsobe podávania, ako aj v ostatných častiach SPC,
- výbor preskúmal údaje predložené držiteľom povolenia na uvedenie na trh vrátane údajov z klinických skúšaní, publikovanej literatúry a klinickej dokumentácie odôvodňujúcich navrhované harmonizované informácie o lieku,

- výbor súhlasil s harmonizáciou súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov navrhovanou držiteľmi povolenia na uvedenie na trh,

výbor CHMP odporučil zmenu podmienok povolení na uvedenie na trh, pre ktoré sú súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov uvedené v prílohe III pre liek Zinacef a súvisiace názvy (pozri prílohu I).