

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Zinacef in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Zdravilo Zinacef vsebuje natrijev cefuroksimat, antibiotik druge generacije cefalosporinov. Cefuroksim deluje baktericidno z zaviranjem bakterijskim encimov, potrebnih za sintezo celične stene (peptidoglikanska sinteza), in tako povzroči celično smrt. Zdravilo je bilo v Evropi prvič odobreno v zgodnjih 80. let prejšnjega stoletja in je na voljo v parenteralnih oblikah. Zdravilo Zinacef je bilo vključeno na seznam zdravil za uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila zaradi različnih nacionalnih odločitev držav članic glede dovoljenja za promet z navedenim zdravilom. Zato je bila na podlagi člena 30(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, sprožena napotitev za razrešitev teh razhajanj in s tem uskladitev informacij o zdravilu v EU.

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Odbor CHMP je opazil, da nacionalno odobrene indikacije precej odstopajo, zato je pregledal razpoložljive podatke, ki podpirajo vsako posamezno indikacijo in starostne skupine bolnikov.

Zunajbolnišnična okužba s pljučnico

Odbor CHMP je opazil, da je bilo kljub predložitvi ene same dvojno slepe študije predloženih več drugih naključnih študij, nadzorovanih s primerjalnim zdravilom, med katerimi jih je bilo več izvedenih šele pred kratkim in ki so prikazovale ustrezno učinkovitost cefuroksima. Odbor je zato sklenil, da obstaja dovolj podatkov za podporo indikacije pri odraslih in da je mogoče podatke za odrasle ekstrapolirati na pediatrično populacijo. Menil je, da je indikacija sprejemljiva za vse populacije.

Akutne eksacerbacije kroničnega bronhitisa

Odbor CHMP je menil, da je predložena dvojno slepa, primerjalna, naključna študija ustrezno zasnovana. Ker je študija dokazala, da je cefuroksim enakovredno zdravilo, je zaključil, da je ta indikacija sprejemljiva.

Okužbe zgornjih dihal

Odbor CHMP je menil, da je besedilo predlagane indikacije preveč splošno, in opomnil, da se večina okužb zgornjih dihal dobro odziva na peroralno zdravljenje ali se pozdravijo spontano. Pregledal je predložene klinične študije, vendar je menil, da so podatki nezadostni. Menil je tudi, da ni na voljo primerjalnih, s placebom nadzorovanih ali dvojno slepih študij za omejeno indikacijo hude okužbe ušes, nosu in grla. Zato je priporočil, da se ta indikacija odstrani.

Okužbe sečil

Odbor CHMP je ocenil predložene podatke, sestavljene iz enajstih kratkih, neprimerjalnih študij in dveh odprtih, primerjalnih študij. Upošteval je številne klinične izkušnje, ki podpirajo uporabo cefuroksima pri tej indikaciji. Prav tako je upošteval, da je za nosečnice s pielonefritisom na voljo manj oblik zdravljenja. Na koncu je menil, da je indikacija „*zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom*“ sprejemljiva.

Okužbe kože in mehkega tkiva

Odbor CHMP je pregledal predložene podatke in se strinjal, da so stafilokoki in streptokoki, bakterijski vrsti, ki najpogosteje povzročita okužbe kože in mehkega tkiva, občutljivi na cefuroksim. Na podlagi predloženih podatkov je menil, da je indikacija „*okužbe mehkega tkiva: celulitis, erizipel in okužbe ran*“ sprejemljiva.

Okužbe kosti in sklepov

Ob upoštevanju razpoložljivih podatkov, sestavljenih iz kratkih neprimerjalnih študij, je odbor CHMP menil, da so ti podatki zelo omejeni, metodologija študij pa vprašljiva. Ocenil je, da podatki o penetraciji v kosti ne odtehtajo pomanjkanja podpornih kliničnih podatkov. Zato je priporočil, da se ta indikacija odstrani.

Okužbe rodil in spolovil

Odbor CHMP je pregledal dve predloženi odprti študiji, vendar je navedel, da cefuroksim ni aktiven proti več bakterijskim vrstam, izoliranih pri okužbah rodil in spolovil, bodisi zaradi inherentne ali pridobljene odpornosti. Menil je, da ta indikacija ni dovolj podprta, zato je priporočil, da se odstrani.

Gonoreja

Odbor CHMP je pregledal predložene študije, v katerih so večinoma uporabili cefuroksim v kombinaciji s probenecidom, ne pa cefuroksima samega. Opazil je, da čeprav je najpogostejši sočasni povzročitelj, ki se pojavlja pri bolnikih z gonorejo, *Chlamydia trachomatis*, podatki o kombiniranem zdravljenju (cefuroksim z drugimi antibiotiki) za zdravljenje bolnikov, sočasno okuženih z bakterijo *N. gonorrhoeae* in *C. trachomatis* ali z bakterijo *N. gonorrhoeae* in anaerobno bakterijo, niso bili predloženi. Menil je, da razpoložljivi podatki ne podpirajo te indikacije, zato je priporočil, da se odstrani.

Septikemija in meningitis

Odbor CHMP je pregledal študije o septikemiji, ki so bile stare, neprimerjalne in so vključevale majhno število bolnikov. Študije so opravili v obdobju, v katerem pridobljena odpornost ni bila kritična. V zvezi z meningitisom je opomnil, da so bile v večini študij bakterije *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumonia* in *S. aureus* (ne-MRSA) opredeljene kot prevladujoče bakterijske vrste, kar pa ni prikaz sedanjega stanja v EU, kjer so vedno bolj pomemben povzročitelji aerobne gramnegativne bakterije. Odbor je zaključil, da klinični podatki in podatki Evropskega odbora za testiranje protimikrobne občutljivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) ne podpirajo zdravljenja meningitisa. Na koncu je ocenil, da podatki ne zadoščajo za podprtje indikacij septikemije in meningitisa, zato je priporočil, da se odstrani.

Intraabdominalne okužbe

Odbor CHMP je pregledal predložene podatke in upošteval, da porazdelitev okužb v dveh največjih predloženih študijah podpira predlagano indikacijo, čeprav cefuroksim ni primeren za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo gramnegativne nefermentativne bakterije. Na koncu je menil, da je ta indikacija sprejemljiva.

Profilaksa

Po pregledu vseh predloženih podatkov, ki podpirajo različne profilaktične indikacije, predlagane za cefuroksim, je odbor CHMP menil, da je indikacija „Preprečevanje okužb pri gastrointestinalnem (vključno z ezofagealnim), ortopedskem, kardiovaskularnem in ginekološkem kirurškem posegu (vključno s carskim rezom)“ sprejemljiva.

Indikacije pri novorojenčkih

Odbor CHMP je pregledal podatke pri novorojenčkih, vključno s podatki o razponu odmerkov in razmikih med odmerki. Novorojenčke je opredelil kot dojenčke, stare manj kot tri tedne, vključno z novorojenci, in se strinjal, da se cefuroksim pri novorojenčkih uporablja že vrsto let brez resnih pomislekov glede njegove varnosti za uporabo. Strinjal se je, da lahko novorojenčki prejmejo podoben skupni odmerek, kot se priporoča za dojenčke (30 do 100 mg/kg/dan), vendar je treba pogostnost dajanja zmanjšati na dva ali tri ločene odmerke zaradi daljšega razpolovnega časa v serumu.

Na koncu je sprejel naslednje usklajene indikacije in besedilo za poglavje 4.1:

„Zdravilo Zinacef je indicirano za zdravljenje spodaj naštetih okužb pri odraslih in otrocih, vključno z novorojenčki (od rojstva dalje) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

- zunajbolnišnična okužba s pljučnico;
- akutne eksacerbacije kroničnega bronhitisa;
- zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom;
- okužbe mehkega tkiva: celulitis, erizipel in okužba ran;
- intraabdominalne okužbe (glejte poglavje 4.4).

- *preprečevanje okužb pri gastrointestinalnem (vključno z ezofagealnim), ortopedskem, kardiovaskularnem in ginekološkem kirurškem posegu (vključno s carskim rezom).*

Pri zdravljenju in preprečevanju okužb, pri katerih zelo verjetno sodelujejo anaerobni organizmi, je treba cefuroksim uporabiti skupaj z ustreznimi dodatnimi antibiotiki.

Upoštevati je treba uradna navodila glede ustrezne uporabe antibakterijskih zdravil."

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

Odbor CHMP je opazil veliko razhajanje v nacionalno odobrenih odmerjanjih in priporočilih, zato je pregledal razpoložljive podatke, ki podpirajo usklajeno poglavje 4.2. Pregledal je priporočila za odmerjanje za vsako posamezno indikacijo. Strinjal se je, da se pričakuje, da intravenski in intramuskularni režimi uporabe (npr. 750 mg do 1 500 mg vsakih osem ur), ki se pogosto uporabljajo, učinkujejo proti organizmom z minimalnimi inhibicijskimi koncentracijami (MIK) do vključno 8 µg/ml. Odbor je menil, da vključujejo za parenteralno obliko cefuroksima manj dovzetne bakterije v glavnem enterobakterije (tj. *E. coli*, *P. mirabilis* in *Klebsiella* spp). Zato je upošteval mejne vrednosti EUCAST za enterobakterije pri 8 µg/ml s priporočenim režimom odmerjanja 1 500 mg vsakih osem ur za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo zgoraj navedene bakterije.

Odbor CHMP je priporočil, da se možnost sekvenčnega zdravljenja s parenteralno obliko s prehodom na peroralno obliko izbriše za vse bolnike zaradi bistveno zmanjšane izpostavljenosti zdravilni učinkovini ob prehodu na peroralno obliko zdravila.

V zvezi z bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic je odbor CHMP pregledal podatke in menil, da so predlagane smernice za odmerjanje sprejemljive. Glede bolnikov z okvarjenim delovanjem jeter je navedel, da ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na farmakokinetiko cefuroksima. Glede načina dajanja je navedel, da je treba zdravilo Zinacef uporabiti v obliki intravenske injekcije, ki se daje v obdobju 3 do 5 minut, neposredno v žilo prek kapalne cevke, v obliki 30- do 60-minutne infuzije ali kot globoko intramuskularno injekcijo. Na koncu je sprejel usklajeno besedilo za poglavje 4.2.

Manjša razhajanja v drugih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Odbor CHMP je sprejel tudi usklajeno besedilo za preostala poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila Zinacef in uskladił označevanje in navodilo za uporabo s sprejetim usklajenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Podlaga za ta napotitveni postopek je bila uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo. Po proučitvi podatkov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, poročil o oceni, ki sta jih priskrbela poročevalec in soporočevalec, in znanstvenih razprav v odboru CHMP, je ta menil, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Zinacef in povezana imena ugodno.

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval napotitev na podlagi člena 30 Direktive 2001/83/ES.
- Odbor je obravnaval ugotovljena razhajanja za zdravilo Zinacef in povezana imena glede poglavij o terapevtskih indikacijah, odmerjanju in načinih uporabe ter preostalih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila.
- Odbor je pregledal podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, vključno s podatki kliničnih preskušanj, objavljene literature in klinične dokumentacije, ki utemeljujejo predlagano uskladitev informacij o zdravilu.
- Odbor se je strinjal s predlagano uskladitvijo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo, kot je to predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom,

je odbor CHMP priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Zinacef in povezanimi imeni (glejte Prilogo I), katerih povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so določeni v Prilogi III.