

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Zinacef och associerade namn (se bilaga I)

Zinacef innehåller cefuroximnatrium, som är en andra generationens antibakteriell cefalosporin. Cefuroxim utövar en bakteriedödande effekt genom att hämma bakterieenzymer som är nödvändiga för cellväggarnas uppbyggnad (peptidoglykansyntes), och framkallar på så vis celledöd. Zinacef godkändes första gången i Europa under tidigt 1980-tal och finns som parenterala formuleringar. Zinacef fördes upp på förteckningen över produkter vars produktresumé skulle harmoniseras till följd av medlemsstaternas divergerande nationella beslut om godkännandet av denna produkt. En hänskjutning i enlighet med artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG inleddes därför för att åtgärda dessa skillnader och på så vis harmonisera produktinformationen inom hela EU.

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

CHMP lade märke till de stora skillnaderna i de nationellt godkända indikationerna och granskade därför de tillgängliga data som gav stöd för varje enskild indikation och patienternas åldersgrupper.

Samhällsförvärdad pneumoni

CHMP noterade att det visserligen bara lämnats in en enda dubbelbindstudie men att flera andra komparator-kontrollerade och randomiserade studier också lämnats in, av vilka flera var nyligen utförda och uppvisade adekvat effekt för cefuroxim. CHMP fann därför att det finns tillräckliga data till stöd för indikationen hos vuxna och att effektoppgifterna för vuxna kunde extrapoleras till den pediatrika populationen. CHMP ansåg att indikationen kan accepteras för alla populationer.

Akuta exacerbationer av kronisk bronkit

CHMP noterade den inlämnade dubbelblinda, jämförande, randomiserade studien och fann att dess utformning var adekvat. Eftersom studien visade att cefuroxim inte var underlägset fann CHMP att indikationen kunde accepteras.

Övre luftvägsinfektioner

CHMP fann att ordalydelsen för den föreslagna indikationen var alltför allmän och noterade att de flesta övre luftvägsinfektioner svarar väl på oral behandling eller botas spontant. CHMP granskade de inlämnade kliniska studierna men fann att uppgifterna var otillräckliga. CHMP noterade också att det inte finns några jämförande, placebo-kontrollerade eller dubbelblinda studier inom den begränsade indikationen svåra öron-, näs- och halsinfektioner. CHMP rekommenderade därför att denna indikation tas bort.

Urinvägsinfektioner

CHMP övervägde de inlämnade uppgifterna, bestående av elva små, icke-jämförande studier och två öppna, jämförande studier. CHMP noterade den stora mängden klinisk erfarenhet till stöd för användningen av cefuroxim vid denna indikation. CHMP noterade också att det finns få tillgängliga behandlingsalternativ för gravida kvinnor med pyelonefrit. Sammanfattningsvis fann CHMP att indikationen *"komplicerade urinvägsinfektioner, däribland pyelonefrit"* kan accepteras.

Hud- och mjukvävnadsinfektioner

CHMP granskade de inlämnade uppgifterna och godtog att stafylokocker och streptokocker, som är de bakteriearter som oftast är inblandade i hud- och mjukvävnadsinfektioner, är känsliga för cefuroxim. Utifrån de tillhandahållna uppgifterna fann CHMP att indikationen *"mjukvävnadsinfektioner: cellulit, erysipelas och sårinfektioner"* kan accepteras.

Ben- och ledinfektioner

Efter att ha granskat de tillgängliga uppgifterna, bestående av små icke-jämförande studier, fann CHMP att de var mycket begränsade och att deras metodik var tveksam. CHMP fann att uppgifterna om benpenetrering inte övervägde bristen på understödande kliniska data. CHMP rekommenderade därför att denna indikation tas bort.

Obstetriska och gynekologiska infektioner

CHMP granskade de två öppna studier som lämnats in men menade att cefuroxim inte är aktivt mot flera av de bakteriearter som isolerats vid obstetriska och gynekologiska infektioner, antingen till följd av medfödd resistens eller till följd av förvärvad resistens. CHMP fann att denna indikation är otillräckligt understödd och rekommenderade därför att den tas bort.

Gonorré

CHMP granskade de inlämnade studierna, av vilka de flesta hade använt cefuroxim i kombination med probenecid istället för cefuroxim ensamt. CHMP noterade också att den vanligaste samexisterande patogenen hos patienter med gonorré är *Chlamydia trachomatis*, men att inga data om kombinationsbehandling (cefuroxim med annan antibiotika) för behandling av patienter som är samtidigt infekterade med *N. gonorrhoeae* och *C. trachomatis*, eller med *N. gonorrhoeae* och anaeroba bakterier, hade lämnats in. CHMP fann att de tillgängliga uppgifterna inte gav stöd för denna indikation och rekommenderade därför att den tas bort.

Septikemi och meningit

CHMP granskade studierna om septikemi som var gamla, icke-jämförande och omfattade begränsat antal patienter. Studierna utfördes under en tid då förvärvad resistens inte var ett avgörande problem. Vad gäller meningit noterade CHMP att de flesta studier identifierade *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumonia* och *S. aureus* (icke-MRSA) som de dominerande bakteriearterna, vilket inte återspeglar den aktuella situationen i EU, där aeroba Gram-negativa bakterier är allt viktigare som sjukdomsframkallare. CHMP fann att de kliniska uppgifterna och data från EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) inte gav stöd för behandlingen av meningit. Sammanfattningsvis förklarade CHMP att uppgifterna var otillräckliga för att stödja indikationerna septikemi och meningit och rekommenderade därför att de tas bort.

Intra-abdominella infektioner

CHMP granskade de inlämnade uppgifterna och fann att infektionernas distribution i de två största inlämnade studierna gav stöd för den föreslagna indikationen, även om cefuroxim inte är lämpligt för behandling av infektioner orsakade av Gram-negativa icke-fermenterande bakterier. Sammanfattningsvis fann CHMP att indikationen kan accepteras.

Profylax

Efter att ha granskat alla inlämnade data till stöd för de olika profylaktiska indikationer som föreslås för cefuroxim fann CHMP att indikationen "Profylax mot infektion vid gastrointestinal (inräknat esofageal), ortopedisk, kardiovaskulär och gynekologisk kirurgi (inräknat kejsarsnitt)" kan accepteras.

Indikation hos nyfödda

CHMP granskade uppgifterna från nyfödda, däribland data om dosomfång och doseringsintervall. CHMP definierade nyfödda som spädbarn yngre än tre veckor, inräknat helt nyfödda och godtog att cefuroxim har använts hos nyfödda i många år utan några allvarliga säkerhetsproblem. CHMP godtog att nyfödda kan ges samma totala dagliga dos som rekommenderas för småbarn (30 till 100 mg/kg/dag) men vid en reducerad daglig frekvens på två eller tre uppdelade doser, till följd av dess längre halveringstid i serum.

Sammanfattningsvis antog CHMP följande harmoniserade indikationer och ordalydelse för avsnitt 4.1:

"Zinacef är indicerat för behandling av nedan förtecknade infektioner hos vuxna och barn, däribland nyfödda (från födelsen) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

- Samhällsförvärd pneumoni.
- Akuta exacerbationer av kronisk bronkit.
- Komlicerade urinvägsinfektioner, däribland pyelonefrit.
- Mjukvävnads infektioner: cellulit, erysipelas och sårinfektioner.
- Intra-abdominella infektioner (se avsnitt 4.4).
- Profylax mot infektion vid gastrointestinal (inräknat esofageal), ortopedisk, kardiovaskulär och gynekologisk kirurgi (inräknat kejsarsnitt).

Vid behandling och förebyggande av infektioner där det är mycket troligt att anaeroba organismer kan påträffas ska cefuroxim administreras med ytterligare tillämpliga antibakteriella medel.

Hänsyn ska tas till de officiella riktlinjerna om lämplig användning av antibakteriella medel.”

Avsnitt 4.2 - Dosering och administreringssätt

CHMP lade märke till de stora skillnaderna i de nationellt godkända doseringarna och rekommendationerna och granskade därför de tillgängliga uppgifterna till stöd för ett harmoniserat avsnitt 4.2. CHMP granskade dosrekommendationerna för varje enskild indikation. CHMP godtog att de vanligen använda intravenösa och intramuskulära doseringskurerna (t.ex. 750 mg till 1500 mg var 8:e timme) förväntas ge effekt för organismer med minsta inhiberande koncentrationer (MIC) upp till, och inräknat, 8 µg/mL. CHMP fann att för parenteralt cefuroxim är de mindre känsliga bakterierna främst Enterobacteriaceae (dvs. *E. coli*, *P. mirabilis* och *Klebsiella* spp). CHMP följde därför EUCAST:s gränsvärden för Enterobacteriaceae på 8 µg/mL för rekommendation av en doseringskur på 1500 mg var 8:e timme för att behandla infektioner orsakade av dessa bakterier.

CHMP rekommenderade att alternativet parenteral till oral daglig behandling tas bort för alla patienter, till följd av den betydande minskningen av exponering för aktivt läkemedel vid byte till den orala formuleringen.

Vad gäller patienter med nedsatt njurfunktion granskade CHMP uppgifterna och fann att de föreslagna doseringsriktlinjerna kan accepteras. Vad gäller patienter med nedsatt leverfunktion menade CHMP att hepatisk dysfunktion inte förväntas påverka farmakokinetiken för cefuroxim. Vad gäller administreringssättet menade CHMP att Zinacef bör administreras genom intravenös injektion under 3 till 5 minuter direkt in i en ven eller via en droppslang eller infusion under 30 till 60 minuter, eller genom djup intramuskulär injektion. Sammanfattningsvis antog CHMP en harmoniserad ordalydelse för avsnitt 4.2.

Mindre skillnader i andra avsnitt av produktresumén, märkningen och bipacksedeln

CHMP antog också en harmoniserad ordalydelse för de återstående avsnitten i produktresumén för Zinacef och bringade märkningen och bipacksedeln i överensstämmelse med den antagna harmoniserade produktresumén.

Skäl till ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln

Grunden för detta hänskjutningsförfarande var en harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln. Efter att ha övervägt de uppgifter som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning, rapportörens och medrapportörens utredningsprotokoll och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén drog CHMP slutsatsen att nytta-riskkvoten för Zinacef och associerade namn är gynnsam.

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat hänskjutningen enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén har beaktat de identifierade skillnaderna för Zinacef och associerade namn beträffande avsnitten behandlingsindikationer och dosering och administreringssätt, liksom de återstående avsnitten i produktresumén.
- Kommittén har granskat de data som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning, inräknat data från kliniska prövningar, publicerad litteratur och klinisk dokumentation, som bekräftar den föreslagna harmoniserade produktinformationen.
- Kommittén godtog harmoniseringen av produktresumén, märkningen och bipacksedeln som föreslagits av innehavarna av godkännande för försäljning.

CHMP rekommenderar därför ändring i villkoren för godkännandena för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln återfinns i bilaga III för Zinacef och associerade namn (se bilaga I).