



Zāļu valsts aģentūra

## **PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS**

**Cefuroxime-BCPP 750 mg pulveris injekciju/infūziju  
šķīduma pagatavošanai; Cefuroxime-BCPP 1,5 g  
pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai  
(*Cefuroximum*)**

**Reģ. Nr. 18-0108; 18-0109**

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks:  
BRIZ, SIA, Latvija**

**PNZ sagatavošanas datums: 2018. gada jūlijs**

**Informācija par reģistrācijas procedūru:**

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums ģenēriskām zālēm Dir.2001/83/EK 10 (1) pants
Zāļu nosaukums	Cefuroxime-BCPP 750 mg pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai; Cefuroxime-BCPP 1,5 g pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai – turpmāk tekstā Cefuroxime-BCPP
Aktīvā viela	Cefuroximum
Zāļu forma, stiprums	Pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai; 750 mg; 1,5 g
Farmakoterapeitiskā grupa	Sistēmiski lietojamie antibakteriālie līdzekļi, citi bēta laktāma antibakteriālie līdzekļi, otrās paaudzes cefalosporīni
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	J01DC02
Iesniedzēja nosaukums un adrese	SIA Briz, Rasas iela 5, Rīga, LV-1057, Latvija
Procedūras numurs	18-0108; 18-0109
Procedūra pabeigta	26.06.2018.

## I. IEVADS

Zāļu reģistrācijas pamatojums ir Direktīvas 2001/83/EK 10(1) pants: *iesniegums ģenēriskām zālēm*.

Atsauces zāles, kas reģistrētas Eiropas Savienībā ne mazāk kā 10 gadus, ir kompānijas **Glaxo Operation UK Limited, Lielbritānija** zāles **Zinacef pulveris injekciju un infūziju šķīduma pagatavošanai**, kas reģistrētas ES kopš 1997. gada 28.aprīļa.

Reģistrācijas iesniegums balstās uz pierādījumu par būtisko līdzību starp ģenēriskām zālēm Cefuroxime- BCPP un atsauces zālēm Zinacef pulveris injekciju un infūziju šķīduma pagatavošanai, kas reģistrētas Lielbritānijā.

### Zāļu raksturojums

Farmakoterapeitiskā grupa (ATĶ kods-i): Sistēmiski lietojamie antibakteriālie līdzekļi, citi bēta laktāma antibakteriālie līdzekļi, otrās paaudzes cefalosporīni, ATĶ kods- J01DC02.

Cefuroxime-BCPP ir indicēts tālāk uzskaitīto infekciju ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem, tajā skaitā jaundzimušajiem (no dzimšanas).

- Sadzīvē iegūta pneimonija.
- Hroniska bronhīta akūts paasinājums.
- KomPLICĒTAS urīnceļu infekcijas, tajā skaitā pielonefrīts.
- Mīksto audu infekcijas: celulīts, roze un brūču infekcijas.
- Vēdera dobuma infekcijas.
- Infekciju profilakse, veicot kuņģa-zarnu trakta (arī barības vada), ortopēdiskas, sirds un asinsvadu un ginekoloģiskas operācijas (tajā skaitā ķeizargrieziena operāciju).

Infekciju, kuras, ļoti iespējams, izraisījuši anaerobi mikroorganismi, ārstēšanai un profilaksei cefuroksīms jālieto kopā ar atbilstošiem antibakteriāliem līdzekļiem.

Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par antibakteriālo līdzekļu pareizu lietošanu.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

## **II. KVALITĀTES ASPEKTI**

### **II.1 Ievads**

Aktīvā viela ir cefuroksīms.

Cefuroxime-BCPP ir pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai ir balts vai krēmkrāsas pulveris.

#### **Atbilstība labas ražošanas prakses (GMP) prasībām**

Pirms reģistrācijas nacionālajā procedūrā ZVA ir pārliecinājusies par GMP standartu ievērošanu ražošanas procesā. ZVA ir iesniegti apliecinājumi, ka visās ražošanas vietās tiek ievērotas labas ražošanas prakses prasības.

### **II.2 Aktīvā viela**

Zāļu sastāvā ietilpstošā aktīvā viela ir cefuroksīms (cefuroksīma nātrija sāls veidā).

Aktīvā viela ir aprakstīta Eiropas farmakopejas monogrāfijā 0992, un aktīvās vielas ražotājam ir izsniegts Eiropas farmakopejas atbilstības sertifikāts. Par sēriju izlaidi atbildīgā ražotāja kvalificētā persona ir apliecinājusi, ka aktīvā viela tiek ražota saskaņā ar Labas ražošanas prakses prasībām.

Ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums par aktīvo vielu ir izstrādāti atbilstoši spēkā esošām Eiropas un Latvijas likumdošanas prasībām. Cefuroksīma kvalitātes kontrole notiek saskaņā ar farmakopejas monogrāfijā un ražotāja Eiropas farmakopejas atbilstības sertifikātā noteiktām prasībām, izmantojot farmakopejas metodes. Dokumentācijai ir pievienoti cefuroksīma 3 sēriju analīzes sertifikāti, kuri apstiprina tā kvalitātes atbilstību specifikācijai.

### **II.3 Galaprodukts**

#### **P.1 Sastāvs**

Aktīvā viela – cefuroksīms.

Palīgvielu nav.

#### **P.2 Zāļu formas izstrāde**

Zāļu formas izstrādes mērķis bija radīt ģenērisku produktu, kurš būtu farmaceitiski ekvivalents un bioekvivalents atsaucēs zālēm.

Galaprodukta zāļu formas izstrāde ir atbilstoši aprakstīta un pamatota un atbilst spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām.

Veiktie saderības pētījumi pierāda gatavā produkta saderību ar sekojošiem šķīdinātājiem: 0,9% nātrija hlorīda un 5% glikozes šķīdumu injekcijām/infūzijām.

### **P.3 Ražošana**

Ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes nodrošina atbilstošu galaprodukta kvalitāti. Galaprodukta ražošanas process ir ilustrēts ar iesniegto procesa plūsmas shēmu, aprakstu, kā arī ražošanas formulu.

Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes un ražošanas procesa validācija nodrošina procesa kvalitāti, stabilitāti un atkārtojamību.

### **P.4 Palīgvielu kontrole**

Nav piemērojama. Zāles nesatur palīgvielas.

### **P.5 Galaprodukta kontrole**

Visas galaprodukta izlaides sērijas tiek kontrolētas atbilstoši kvalitātes specifikācijai.

Produkta specifikācijā ietverti visi šo zāļu formu raksturojošie parametri, kas noteikti attiecīgā Eiropas farmakopejas monogrāfijā. Noteiktie parametri un to limiti ir atbilstoši šai zāļu formai.

Galaprodukta kvalitātes kontrolei izmantotas farmakopejas analītiskās metodes, kā arī firmas metodes, kuras izstrādātas uz adaptēto farmakopejas standarta metožu bāzes. Analītisko metožu apraksti ir iekļauti dokumentācijā. Dokumentācijai ir pievienoti galaprodukta 3 izlaides sēriju (pa 3 sērijām no abiem iespējamiem izlaides sērijas lielumiem) analīzes sertifikāti, kuri apstiprina zāļu kvalitātes atbilstību to specifikācijai.

### **P.7 Iepakojums**

#### Cefuroxime-BCPP 750 mg pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai

Bezkrāsaini, caurspīdīgi stikla flakoni (III klases) ar nominālo tilpumu 10 ml, kas noslēgti ar brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu.

1 flakons kartona kastītē.

5 flakoni ietvarā. 11 ietvari iepakoti kartona kastītē.

55 flakoni iepakoti kartona kastītē ar atdalītājiem.

#### Cefuroxime-BCPP 1,5 g pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai

Bezkrāsaini, caurspīdīgi stikla flakoni (III klases) ar nominālo tilpumu 20 ml, kas noslēgti ar brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu.

#### *Iepakojumi*

1 flakons kartona kastītē.

5 flakoni ietvarā. 10 ietvari iepakoti kartona kastītē.

50 flakoni iepakoti kartona kastītē ar atdalītājiem.

5 flakoni ietvarā. 12 ietvari iepakoti kartona kastītē.

60 flakoni iepakoti kartona kastītē ar atdalītājiem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Informāciju par zāļu primāro iepakojumu papildina arī tā ražotāju iesniegtie tehniskie dati – tehniskie zīmējumi, kvalitātes specifikācijas.

Dokumentācijai pievienotā iepakojuma sertificējošā dokumentācija apstiprina tā piemērotību zāļu pakošanai un atbilst Eiropas farmakopejas un Eiropas Savienības normatīvo aktu prasībām.

### **P.8 Galprodukta stabilitāte**

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām vadlīnijām un ir noteikts uzglabāšanas laiks 2 gadi, kā arī sekojoši uzglabāšanas nosacījumi:

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pagatavotais šķīdums injekcijām/infūzijām jālieto nekavējoties pēc izšķīdināšanas/atšķaidīšanas.

## **II.4 Diskusija par kvalitātes aspektiem**

Kvalitātes dokumentācija ir apmierinoša un atbilst spēkā esošām Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām. Zāļu kvalitāti raksturojošie parametri tiek kontrolēti, lai nodrošinātu zāļu nepārtrauktu kvalitāti.

## **III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI**

### **III.1 Ievads**

Zāļu aktīvās vielas cefuroksīma farmakodinamikās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Tā kā šīs zāles ir ģenēriskas zāles, kas būtiski līdzīgas Eiropas Savienībā (ES) jau reģistrētām zālēm Zinacef pulveris injekciju un infūziju šķīduma pagatavošanai, saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83/EK 10 (1) pantu jauni neklīniskie pētījumi nav jāveic. Iesniegums reģistrācijai pamatojas uz jau publicētajiem neklīniskajiem datiem un ir akceptējams.

### **III.2 Ne-klīniskā eksperta ziņojums**

Ir iesniegts neklīniskā eksperta pārskats par zāļu neklīnisko dokumentāciju, kas datēts ar 2017. gada 29.martu. Ekspertam ir atbilstoša profesionālā kvalifikācija. Eksperta kopsavilkums balstās uz literatūras avotiem par laika periodu no 1976. līdz 2015. gadam. Dokumentācijā ir iesniegtas 40 zinātnisko publikāciju kopijas. Eksperta aprakstītie dati par zāļu preklīnisko farmakoloģiju, farmakokinētiku, kā arī toksikoloģiju ir pietiekami un akceptējami.

### **III.3 Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums (*Environmental Risk Assessment - ERA*)**

Tā kā Cefuroxime-BCPP ir ģenēriskas zāles, kas paredzētas citu cefuroksīmu saturošu zāļu aizvietošanai, nav paredzama palielināta ietekme uz vidi. Nav iesniegts vides riska novērtējums, kas ir akceptējams un saskaņā ar vadlīniju *EMEA/CHMP/SWP/4447/00 "Guideline on the environmental risk assessment on medicinal products for human use"*.

## **IV. KLĪNISKIE ASPEKTI**

## IV.1 Ievads

Cefuroksīms ir otrās paaudzes cefalosporīnu grupas antibiotisks līdzeklis, labi zināma aktīva viela ar pierādītu efektivitāti un panesamību. Saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83EK 10 (1) pantu, lai reģistrētu ģenēriskās zāles, jauni klīniskie pētījumi nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekama atsauce uz informāciju, kas atrodama atsauces zāļu farmakoloģiskās un toksikoloģiskās dokumentācijas daļā.

## IV.2 Farmakokinētika

### Uzsūkšanās

Pēc intramuskulāras (i.m.) cefuroksīma injekcijas veseliem brīvprātīgajiem vidējā maksimālā koncentrācija serumā bija robežās no 27 līdz 35 mikrogrami/ml 750 mg devai un robežās no 33 līdz 40 mikrogrami/ml 1000 mg devai, un tā tika sasniegta 30 līdz 60 minūšu laikā pēc zāļu lietošanas. 15 minūtes pēc 750 un 1500 mg lielu devu intravenozas (i.v.) ievadīšanas koncentrācija serumā bija attiecīgi aptuveni 50 un 100 mikrogrami/ml.

Pēc i.m. un i.v. ievadīšanas AUC un  $C_{max}$  palielinās lineāri līdz ar devas palielināšanos, lietojot vienreizējas devas amplitūdā no 250 līdz 1000 mg. Veseliem brīvprātīgajiem pēc zāļu atkārtotas intravenozas ievadīšanas 1500 mg devā ik pēc 8 stundām nenovēroja cefuroksīma uzkrāšanos serumā.

### Izkliede

Atkarībā no izmantotās metodoloģijas saistīšanās ar olbaltumvielām noteikta 33 līdz 50 % apmērā. Devu amplitūdā no 250 līdz 1000 mg vidējais izklijes tilpums pēc i.m. vai i.v. ievadīšanas ir robežās no 9,3 līdz 15,8 l/1,73 m<sup>2</sup>. Tādu cefuroksīma koncentrāciju, kas pārsniedz izplatītākajiem patogēniem noteikto minimālo inhibējošo koncentrāciju, var sasniegt mandelēs, deguna blakusdobumu audos, bronhu gļotādā, kaulos, pleiras šķidrumā, locītavu šķidrumā, sinoviālajā šķidrumā, intersticiālajā šķidrumā, žultī, krēpās un acs šķidrumā. Mīksto smadzeņu apvalku iekaisuma gadījumā cefuroksīms šķērso hematoencefālisko barjeru.

### Biotransformācija

Cefuroksīms netiek metabolizēts.

### Eliminācija

Cefuroksīms tiek izvadīts no organisma glomerulārās filtrācijas un tubulārās sekrēcijas rezultātā. Seruma eliminācijas pusperiods pēc intramuskulāras vai intravenozas injekcijas ir aptuveni 70 minūtes. 24 stundu laikā pēc lietošanas ir novērojama gandrīz pilnīga cefuroksīma atgūstamība (85 - 90 % apmērā) urīnā neizmainītā veidā. Lielākā daļa cefuroksīma izdalās pirmo 6 stundu laikā. Pēc 250 līdz 1000 mg lielas devas i.m. vai i.v. ievadīšanas vidējais nieru klīrenss ir robežās no 114 līdz 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### *Atbrīvojums no bioekvivalences pētījuma veikšanas*

Reģistrācijai iesniegtās zāles ir pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai, kura kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs ir līdzīgs atsauces zālēm Zinacef pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai. Cefuroksīmu saturošu zāļu drošums un efektivitāte ir pierādīta, ņemot vērā tā ilgstošo lietošanu klīniskajā praksē. Cefuroksīmu saturošas zāles ir reģistrētas un izplatītas Eiropas Savienībā vairāk nekā 10 gadus.

Saskaņā ar vadlīniju "Guideline on the investigation on bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr. Appendix II, parenterālu šķīdumu gadījumā bioekvivalence nav jāveic, ja testa zāles ievada kā intravenozu ūdens šķīdumu un tās satur tādu pašu aktīvās vielas daudzumu kā atsauces zāles. Tomēr, ja kāda no palīgvielām mijiedarbojas ar

aktīvo vielu vai citādi ietekmē zāļu izkliedi, nepieciešami bioekvivalences pētījumi. Ja testa un atsauces zāles satur vienas un tās pašas palīgvielas kvantitatīvi ļoti līdzīgā daudzumā un ir sniegts pamatojums, ka jebkādas atšķirības kvantitatīvajā sastāvā neietekmē aktīvās vielas farmakokinētiku, bioekvivalences pētījumu var neveikt.

Reģistrācijai iesniegtās zāles un atsauces zāles nesatur palīgvielas.

Tā kā zāļu Cefuroxime-BCPP 750 mg pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai un Cefuroxime-BCPP 1,5 g pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai aktīvās vielas kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs ir tāds pats kā atsauces zālēs, un tās ievada parenterāli kā intravenozu ūdens šķīdumu, bioekvivalences pētījums ar atsauces zālēm nav jāveic un to būtiskā līdzība ir akceptējama.

### IV.3 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

#### Darbības mehānisms

Cefuroksīms pēc saistīšanās pie penicilīnus saistošajām olbaltumvielām (PSO) inhibē baktēriju šūnu sienīņu sintēzi. Tā rezultātā tiek pārtraukta šūnu sienīņu (peptidoglikānu) biosintēze, kas izraisa baktēriju šūnu līzi un bojāeju.

#### Rezistences mehānisms

Baktēriju rezistence pret cefuroksīmu var būt saistīta ar vienu vai vairākiem no tālāk aprakstītajiem mehānismiem:

- hidrolīze bēta laktamāžu ietekmē, tajā skaitā (bet ne tikai) plaša spektra bēta laktamāžu (*extended spectrum beta-lactamases*; ESBL) un Amp-C enzīmu, kas noteiktām aerobu grampozitīvo baktēriju sugām var būt inducēti vai stabili nomākti, ietekmē;
- samazināta penicilīnus saistošo olbaltumvielu afinitāte pret cefuroksīmu;
- ārējās membrānas necaurlaidība, kas ierobežo cefuroksīma piekļuvi penicilīnus saistošajām olbaltumvielām gramnegatīvās baktērijās;
- baktēriju izplūdes sūkņi.

Paredzams, ka mikroorganismi, kam ir iegūta rezistence pret citiem injicējamiem cefalosporīnu grupas līdzekļiem, būs rezistenti pret cefuroksīmu. Atkarībā no rezistences mehānisma mikroorganismiem ar iegūtu rezistenci pret penicilīnu grupas līdzekļiem var būt samazināta jutība vai rezistence pret cefuroksīmu.

#### Cefuroksīma nātrija sāls robežvērtības

Minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIK) robežvērtības, ko noteikusi Eiropas Mikroorganismu jutīguma pārbaudes komiteja (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*), ir šādas:

Mikroorganisms	Robežvērtības (mg/l)	
	J	R
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1</sup>	≤8 <sup>2</sup>	>8
<i>Staphylococcus</i> sugas	Piezīme <sup>3</sup>	Piezīme <sup>3</sup>
<i>Streptococcus</i> A, B, C un G	Piezīme <sup>4</sup>	Piezīme <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>1
<i>Streptococcus</i> (citi)	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4	>8
Ar sugām nesaistītas robežvērtības <sup>1</sup>	≤4 <sup>5</sup>	>8 <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Cefalosporīnu robežvērtības attiecībā pret *Enterobacteriaceae* ietvers visus klīniski nozīmīgos rezistences mehānismus (tajā skaitā ESBL un plazmīdu mediēto AmpC mehānismu). Daži bēta-laktamāzes veidojošie celmi ir jutīgi vai vidēji jutīgi pret 3. vai 4. paaudzes cefalosporīniem atbilstoši minētajām robežvērtībām, un par to konstatēšanu jāziņo, proti, ESBL esamība vai iztrūkums kā tāds neietekmē jutīguma kategoriju noteikšanu. Daudzviet infekciju kontroles nolūkā ieteicama vai obligāta ir ESBL noteikšana.

<sup>2</sup> Robežvērtība attiecas uz devu 1,5 g x 3 un tikai uz *E. coli*, *P. mirabilis* un *Klebsiella* sugām.

<sup>3</sup> Stafilokoku jutīgums pret cefalosporīniem ir saistīts ar jutīgumu pret meticilīnu, izņemot ceftazidīmu un cefiksīmu, kā arī ceftibutēnu, kuriem robežvērtības nav noteiktas un kurus stafilokoku infekciju gadījumā nedrīkst lietot.

<sup>4</sup> A, B, C un G grupas bēta hemolītisko streptokoku bēta laktāma jutīgums ir saistīts ar jutīgumu pret penicilīnu.

<sup>5</sup> Robežvērtība attiecas uz intravenozo dienas devu 750 mg x 3 un lielām devām, kas ir vismaz 1,5 g x 3.

J=jutīgs, R=rezistents.

### Mikrobioloģiskā jutība

Iegūtās rezistences izplatība var atšķirties atkarībā no ģeogrāfiskā novietojuma un konkrēto sugu noteikšanas laika, un vēlams izmantot vietējo informāciju par rezistenci, it īpaši, ja tiek ārstētas smagas infekcijas. Ja nepieciešams, jāmeklē iespēja konsultēties ar speciālistu, ja rezistences vietējā izplatība ir tāda, ka šo zāļu lietošanas lietderība vismaz dažu infekciju veidu gadījumā ir apšaubāma.

Cefuroksīms *in vitro* parasti ir iedarbīgs pret šādiem mikroorganismiem.

<b><u>Sugas, kas parasti ir jutīgas</u></b>
<u>Grampozitīvi aerobi mikroorganismi</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (jutīgi pret meticilīnu) \$ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegatīvi aerobi mikroorganismi</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<b><u>Mikroorganismi, kuriem iegūtā rezistence varētu būt problēma</u></b>
<u>Grampozitīvi aerobi mikroorganismi</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridans grupa)
<u>Gramnegatīvi aerobi mikroorganismi</u> <i>Citrobacter</i> sugas (izņemot <i>C. freundii</i> ) <i>Enterobacter</i> sugas (izņemot <i>E. aerogenes</i> un <i>E. Cloacae</i> ) <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> sugas (izņemot <i>P. penneri</i> un <i>P. vulgaris</i> ) <i>Providencia</i> sugas <i>Salmonella</i> sugas
<u>Grampozitīvi anaerobi mikroorganismi</u> <i>Peptostreptococcus</i> sugas <i>Propionibacterium</i> sugas
<u>Gramnegatīvi anaerobi mikroorganismi</u> <i>Fusobacterium</i> sugas



<i>Bacteroides</i> sugas
<b>Mikroorganismi ar pārmantotu rezistenci</b>
<u>Grampozitīvi aerobi mikroorganismi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegatīvi aerobi mikroorganismi</u> <i>Acinetobacter</i> sugas <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> sugas <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Grampozitīvi anaerobi mikroorganismi</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegatīvi anaerobi mikroorganismi</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Citi</u> <i>Chlamydia</i> sugas <i>Mycoplasma</i> sugas <i>Legionella</i> sugas

§ Visi pret meticilīnu rezistentie *S. aureus* ir rezistenti pret cefuroksīmu.

*In vitro* ir pierādīts, ka cefuroksīma nātrija sāls un aminoglikozīdu grupas antibiotisko līdzekļu aktivitāte vismaz summējas, un dažos gadījumos ir novērots sinerģisms.

#### IV.4 Klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts klīniskā eksperta pārskats par zāļu klīnisko dokumentāciju, kas datēts ar 2017. gada 17.janvāri. Ekspertam ir atbilstoša profesionālā kvalifikācija un pieredze. Eksperta kopsavilkums balstās uz 130 zinātniskās literatūras avotiem par laika periodu no 1976. līdz 2016. gadam.

#### IV.5 Klīniskais drošums un diskusija par klīniskiem aspektiem

Cefuroksīma drošums ir labi zināms. Iespējamais būtiskākais zināmais risks ir saistīts ar būtiskām nevēlamajām blakusparādībām, kuru biežums *nav zināmi* ( nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) - nopietnām un dažkārt letālām paaugstinātas jutības reakcijām (toksisku epidermas nekrolīzi, Stīvensa-Džonsona sindromu), imūnu hemolītisko anēmiju, pārmērīgu nejutīgu mikroorganismu, *Clostridium difficile* savairošanos. Jauni dati par drošumu nav iesniegti un nav nepieciešami šāda veida iesniegumam.

Tā kā zāļu Cefuroxime-BCPP 750 mg pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai un Cefuroxime-BCPP 1,5 g pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai aktīvās vielas

kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs ir tāds pats kā atsauces zālēs, tās ievada parenterāli kā intravenozu ūdens šķīdumu, saskaņā ar vadlīniju *“Guideline on the investigation on bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr.* zāles ir uzskatāmas par bioekvivalentām atsauces zālēm, neveicot bioekvivalences pētījumu.

Pamatojoties uz klīnisko dokumentāciju un zinātnisko publikāciju datiem, var secināt, ka nepastāv potenciāls risks sabiedrības veselībai, ja zāles tiek lietotas atbilstoši sniegtajām rekomendācijām norādītajās indikācijās.

#### **IV.6 Riska pārvaldības plāns (RPP) un farmakovigilances sistēmas apraksts (FVSA)**

Saskaņā ar 2012. gada 19. jūnija Komisijas Īstenošanas Regulu (EK) 520/2012 par Eiropas Parlamenta un Padomes Regulā (EK) Nr. 726/2004 un Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/83/EK noteikto farmakovigilances darbību izpildi reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis riska pārvaldības plānu, kurā atspoguļotas farmakovigilances darbības ar zāļu lietošanu saistītu risku konstatēšanai, raksturošanai, novēršanai vai mazināšanai.

Kārtējās farmakovigilances darbības un kārtējie riska mazināšanas pasākumi ir atbilstoši konstatētajam Cefuroxime- BCPP pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai drošuma raksturojumam.

Iesniegts kopsavilkums par farmakovigilances sistēmu.

#### **IV.7 Konsultācijas ar pacientu grupām par lietošanas instrukcijas salasāmību**

Lietošanas instrukcija ir novērtēta konsultācijās ar pacientu grupām atbilstoši Direktīvas 2004/27/EK 59(3) un 61(1) panta prasībām un Latvijas Republikas Ministru kabineta noteikumu Nr.57 *“Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanai izvirzāmajām prasībām”* 7.8. un 38. punkta prasībām. Lietošanas instrukcija testēta latviešu valodā. Iegūtie rezultāti parādīja, ka lietošanas instrukcijā ievēroti saprotamības kritēriji, kas noteikti *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use, Revision 1, 12 January 2009*. Informācija lietošanas instrukcijā ir saprotama un viegli atrodamā.

### **V. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS**

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 4. pielikuma III.daļas *Pēc būtības līdzīgas zāles* prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par zālēm Cefuroxime-BCPP 750 mg pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai un Cefuroxime-BCPP 1,5 g pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai pierāda pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu aktīvās vielas cefuroksīma klīnisko drošumu un efektivitāti reģistrēto indikāciju gadījumā.

Produkta informācija un marķējums atbilst pieņemtajām standartformām (QRD) un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, kas atbilst Ministru kabineta 2006.gada 9.maija noteikumu

Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Ministru kabineta 2006.gada 17.janvāra noteikumiem Nr.57 „Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanas instrukcijai izvirzāmajām prasībām”.

Pamatojoties uz pieejamo datu pārskatu, ieguvuma/riska attiecības izvērtējums BRIZ, SIA, Latvija zālēm **Cefuroxime-BCPP 750 mg pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai un Cefuroxime-BCPP 1,5 g pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai** ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir reģistrētas Latvijā.

Zāļu Cefuroxime-BCPP 750 mg pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai un Cefuroxime-BCPP 1,5 g pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai pārreģistrācija paredzēta 25.06.2023.