

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на Zinnat и свързани с него имена (вж. Приложение I

Zinnat съдържа цефуроксим аксетил, който е прекурсор на цефуроксим, второ поколение цефалоспоринови антибактериални агенти. Цефуроксим осъществява антибактериалния си ефект чрез инхибиране на бактериалните ензими, необходими за изграждане на клетъчната стена (синтез на пептидогликан), причинявайки по този начин клетъчна смърт. Zinnat е разрешен за употреба за първи път Европа в края на 80-те години на миналия век и е наличен като перорални лекарствени форми. Zinnat е включен в списъка на продукти за хармонизиране на Кратките характеристики на продукта (КХП), поради различните национални решения, взети от страните-членки, по отношение на разрешаването на споменатия по-горе продукт. Поради тази причина е започната процедура на сезиране по член 30, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО, за да се отстранят тези разлики и по този начин да се хармонизира информацията за продукта (ИП) в ЕС.

Точка 4.1 – Терапевтични показания

CHMP отбелязва голямата степен на различия в разрешените показания на национално равнище и по тази причина разглежда всички налични данни, подкрепящи всяко показание.

Остър стрептококов тонзилит и фарингит

Като разглежда представените данни, включително проучванията на Aujard, 1995 г., Gooch, 1993 г. и Scholz, 2004 г., както и проучванията на германското дружество по детски инфекциозни заболявания и едно отворено, паралелно-групово, спонсорирано от ПРУ проучване, проведено в центрове по обща медицина в Обединеното кралство, Франция и Германия през 1989 г., CHMP счита, че тези данни подкрепят предложеното показание.

Остър бактериален синусит

CHMP отбелязва, че острият бактериален синусит е трудно да бъде разграничен от много по-честия вирусен синусит и че антибактериалното лечение често не е оправдано. Въпреки това, като разглежда внесените данни, включително проучванията на Kristo, 2005 г., Falagas, 2008 г., Zervos, 2003 г., както и систематичния преглед чрез Cochrane, направен от Ahovuo-Saloranta, 2008 г., метаанализа на Young, 2008 г. и системния преглед на Ip, 2005 г., CHMP счита, че предложеното показание е приемливо.

Остро възпаление на средното ухо

Въз основа на представените данни, включително проучванията на Hoberman, 2011 г., Tähtinen, 2011 г., Pessey, 1999 г., Gooch, 1996 г., McLinn, 1994 г., McLinn, 1990 г., Schwarz, 1991 г., Brodie, 1990 г. и Pichichero, 1990 г., CHMP счита, че предложеното показание е приемливо.

Пневмония придобита в обществото

CHMP разглежда всички налични данни и посочва също така, че по-малко чувствителните патогенни микроорганизми не могат да бъдат лекувани чрез употребата на по-високи дози цефуроксим аксетил от максималната дневна доза от 500 mg поради токсичните деградационни продукти на цефуроксим аксетил и липсата на данни за безопасност. Като разглежда разпределението на минималните инхибиращи концентрации (МИК) за най-често разпространените патогенни микроорганизми, причинители на респираторни заболявания като интермедиерно пеницилин резистентен *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* (Bulitta et al, 2009 г.), CHMP счита, че промените в разпределението на МИК през последното десетилетие са оказали въздействие върху пригодността на цефуроксим аксетил при това показание. CHMP счита, че не може да бъде установена подходяща схема за дозиране, за да се осигури адекватно покритие на по-малко чувствителните патогени, които имат МИК до 1 mg/L. По тази причина CHMP заключава, че цефуроксим аксетил е неподходящ агент за емпирично лечение на пневмония, придобита в обществото, и препоръчва премахване на това показание.

Обостряния на хроничен бронхит

Като разглежда представената клинична документация, състояща се от четири двойно-слепи, относително големи (>300 пациенти) сравнителни проучвания с подходящ дизайн, CHMP

счита, че предложеното показание е приемливо.

Инфекции на пикочните пътища

СНМР посочва, че не са представени проучвания в подкрепа на показанието „уретрит“ и поради това препоръчва премахване на това показание. Като разглежда наличните данни, СНМР се съгласява, че цефуроксим може да бъде много полезна терапевтична възможност за показанията „пиелонефрит“ и „цистит“, включително при деца и бременни жени, и поради това счита тези показания за приемливи.

Гонорея

СНМР счита, че лечението с цефуроксим аксетил не може да ограничи по-нататъшно разпространение на инфекцията. СНМР посочва също така, че Европейското ръководство от 2009 г. за диагностика и лечение на гонореята при възрастни не включва цефуроксим в списъка на препоръчаните антибиотици при това показание поради субоптималните характеристики на фармакокинетиката и фармакодинамиката (ФК/ФД), което може да доведе до влошаване на ефективността и до селекция на резистентни бактериални щамове. (Aison et al, 2004 г.). Въз основа на наличните данни СНМР заключава, че цефуроксим аксетил не е подходящ за лечение на неусложнена гонорея (уретрит и цервицит) и поради това препоръчва премахване на предложеното показание.

Инфекции на кожата и меките тъкани

СНМР посочва, че видовете бактерии, които най-често причиняват инфекции на кожата и меките тъкани (т.е. стафилококи и стрептококи), са чувствителни на цефуроксим. Въз основа на наличните данни, включително едно двойно-сляпо проучване и няколко поддържащи проучвания, СНМР заключава, че са налице достатъчно данни в подкрепа на показанието „неусложнени инфекции на кожата и меките тъкани“.

Лаймска болест

СНМР преразглежда данните от пет рандомизирани контролирани проучвания, две от тях проведени при пациенти на възраст >12 години (Nadelman, 1995; Lugar, 1995 г.), едно, което включва пациенти на възраст >15 години (Serar, 2010 г.), едно проучване, което включва пациенти на възраст < 15 години (Arnez, 1995 г.), и едно проучване, което включва деца на възраст между 6 месеца и 12 години. Въз основа на внесените данни от проучванията, СНМР счита, че показанието за лечение на ранна фаза на лаймска болест е приемливо.

В заключение, СНМР приема следните хармонизирани показания и формулировка за точка 4.1:

„Zinnat е показан за лечение на инфекциите, изброени по-долу, при възрастни и деца над 3-месечна възраст (вж. точки 4.4 и 5.1).“

- *Остър стрептококов тонзилит и фарингит.*
- *Остър бактериален синусит.*
- *Остро възпаление на средното ухо.*
- *Обостряния на хроничен бронхит.*
- *Цистит.*
- *Пиелонефрит.*
- *Неусложнени инфекции на кожата и меките тъкани.*
- *Лечение на ранна фаза на лаймска болест.*

Трябва да се имат предвид официалните насоки за подходящата употреба на антибактериалните агенти.“

Точка 4.2 – Дозировка и начин на приложение

СНМР посочва голямата степен на различия в разрешените дозировки и препоръки на национално равнище и поради това разглежда наличните данни в подкрепа на хармонизацията на точка 4.2. СНМР счита, че наличните клинични данни и данните от ФК/ФД потвърждават, че схемата за двукратно дневно дозиране на цефуроксим аксетил е ефективно дозиране и че употребата на цефуроксим аксетил три пъти дневно не е подкрепена от клинични данни и от данни за безопасност. СНМР разглежда препоръките за дозиране за всяко показание и се съгласява, че инфекции, за които се подозира или е доказано, че са причинени от по-малко чувствителни видове бактерии (интермедиерно пеницилин резистентен *S. pneumoniae*, *M.*

catarrhalis и *H. influenzae*), трябва да бъдат лекувани с 500 mg, приложени на всеки 12 часа. За показанието цистит, CHMP препоръчва режим на дозиране при възрастни 250 mg два пъти дневно, за да се осигури достатъчна концентрация на цефуроксим в урината и така да се премахнат замесените основни уропатогени. При деца, CHMP по подобен начин препоръчва доза от 15 mg/kg два пъти дневно (250 mg два пъти дневно до 500 mg дневно) за показанието цистит. За лаймска болест, CHMP счита, че наличните клинични данни подкрепят лечението за период от 14 дни, с граница от 10 до 21 дни (съгласувани действия на Европейския съюз за лаймска болест (борелиоза), 2010 г., при възрастни и при педиатрични пациенти. За педиатричната популация, CHMP се съгласява, че дозата трябва да бъде 15 mg/kg два пъти дневно до най-много 250 mg два пъти дневно. Точката за педиатричните пациенти е подробно преразгледана, като се включва преразглеждане на таблицата с препоръки за дозиране при деца под 40 kg, за да се опише дозата и продължителността на лечение за всяко показание, както и изчислението на дозата в зависимост телесното тегло на пациента. CHMP се съгласява също така с граничната възраст, посочвайки, че няма опит с употребата на Zinnat при деца на възраст под 3 месеца. В заключение, CHMP приема хармонизирани препоръки за дозиране при възрастни и деца.

CHMP включва становище, в което съветва, че цефуроксим аксетил под формата на суспензия не е биоеквивалентен на таблетките като лекарствена форма и не може да бъде заменена на принципа милиграм за милиграм поради разлики в биоеквивалентността и в кривата време-концентрация. CHMP отхвърля възможността за преминаване от парентерална на последваща перорална терапия за всички пациенти поради значителното намаляване на експозицията на активното лекарство, когато се преминава към перорална лекарствена форма.

По отношение на пациентите с бъбречно увреждане, CHMP преразглежда данните и счита предложените ръководства за дозиране при пациенти с бъбречно увреждане за приемливи. По отношение на пациентите с чернодробно увреждане, CHMP посочва, че няма достатъчно данни. В заключение, CHMP приема хармонизирана формулировка за точка 4.2.

Малки разлики в другите точки на КХП, означенията върху опаковката и листовката

CHMP приема също така хармонизирана формулировка за останалите точки в КХП на Zinnat и привежда означенията върху опаковката и листовката в съответствие с приетата хармонизирана КХП.

Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката

Основанието за тази процедура на сезиране е хармонизиране на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката. След като разглежда представените данни от Притежателя на разрешението за употреба, оценъчните доклади на докладчика и съдокладчика и научните дискусии в рамките на Комитета, CHMP изразява становището, че съотношението полза/риск за Zinnat и свързани с него имена е благоприятно.

Като има предвид, че

- Комитетът разглежда процедурата на сезиране по член 30 от Директива 2001/83/ЕО,
- Комитетът разглежда установените различия за Zinnat и свързани с него имена по отношение на точките за терапевтичните показания и за дозирането и начина на приложение, както и останалите точки на КХП,
- Комитетът разглежда данните, внесени от ПРУ, включително данни от клинични изпитвания, публикувана литература и клинична документация, обосновавайки предложената хармонизация на информацията за продукта;
- Комитетът се съгласява с предложената хармонизация на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешенията за употреба,

СНМР препоръчва изменението в условията на разрешенията за употреба, за които кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са посочени в Приложение III за Zinnat и свързани с него имена (вж. Приложение I).