

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Zinnat og relaterede navne (se bilag I)

Zinnat indeholder cefuroximaxetil, som er et oralt prodrug til cefuroxim, der er et andengenerations cefalosporin. Cefuroxim virker baktericidt ved at hæmme de enzymer, der er nødvendige til syntese af bakteriernes cellevæg (peptidoglycan-syntese), og medfører derved celledød. Zinnat blev første gang godkendt i EU i slutningen af 1980'erne og dispenseres som orale formuleringer. Zinnat blev sat på listen over produkter, som skal have opdateret produktresuméet, fordi medlemsstaterne har truffet divergerende afgørelser vedrørende godkendelse af produktet. Der blev derfor indledt en henvisning i henhold til artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF med henblik på at fjerne disse divergencer og harmonisere produktoplysningerne i EU.

Punkt 4.1 – Terapeutiske indikationer

CHMP konstaterede, at der er store divergencer mellem de nationalt godkendte indikationer, og gennemgik derfor den foreliggende dokumentation for hver enkelt indikation.

Akut streptokoktonsillitis og -faryngitis

Efter gennemgang af de forelagte data fandt CHMP den foreslåede indikation veldokumenteret gennem undersøgelserne udført af Aujard, 1995, Gooch, 1993 og Scholz, 2004, undersøgelser udført af Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie samt en åben parallelgruppeundersøgelse, der blev sponsoreret af indehaveren af markedsføringstilladelsen og udført på almenmedicinske centre i Storbritannien, Frankrig og Tyskland i 1989.

Akut bakteriel sinuitis

CHMP bemærkede, at akut bakteriel sinuitis er vanskelig at skelne fra den langt mere almindelige virale sinuitis og ofte ikke kræver antibiotisk behandling. CHMP kunne dog godkende den foreslåede indikation efter at have gennemgået de forelagte data, herunder undersøgelser udført af Kristo, 2005, Falagas, 2008, Zervos, 2003, en systematisk Cochrane-gennemgang udført af Ahovuo-Saloranta, 2008, en metaanalyse udført af Young, 2008 og en systematisk gennemgang foretaget af Ip, 2005.

Akut otitis media

CHMP godkendte den foreslåede indikation på grundlag af de forelagte data, herunder undersøgelser foretaget af Hoberman, 2011, Tähtinen, 2011, Pessey, 1999, Gooch, 1996, McLinn, 1994, McLinn, 1990, Schwarz, 1991, Brodie, 1990 og Pichichero, 1990.

Ikke-nosokomial pneumoni

CHMP gennemgik alle de foreliggende data og bemærkede, at infektioner med mindre følsomme patogene organismer ikke kan behandles ved at anvende højere doser af cefuroximaxetil end den maksimale daglige dosis på 500 mg på grund af toksiske nedbrydningsprodukter af cefuroximaxetil og manglende sikkerhedsdata. Efter gennemgang af fordelingen af mindste hæmmende koncentrationer (MIC) for almindelige luftvejspatogener såsom intermediære penicillinresistente *S. pneumoniae*, *H. influenzae* og *M. catarrhalis* (Bulitta et al., 2009) konstaterede CHMP, at ændringerne i MIC-fordelingen gennem de seneste tiår har medført ændret følsomhed for cefuroximaxetil ved denne indikation. CHMP fastslog, at der ikke kan udpeges et passende dosisregime, der tilstrækkeligt dækker mindre følsomme patogener med MIC op til 1 mg/l. CHMP konkluderede derfor, at cefuroximaxetil ikke er velegnet til empirisk behandling af ikke-nosokomial pneumoni, og anbefalede, at denne indikation udgår.

Akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis

CHMP godkendte den foreslåede indikation efter gennemgang af den forelagte kliniske dokumentation, der består af fire relativt store (>300 patienter), dobbeltblindede sammenlignende undersøgelser med velegnet design.

Urinvejsinfektioner

CHMP bemærkede, at der ikke er forelagt undersøgelser til støtte for indikationen "urethritis", og anbefalede derfor, at denne indikation udgår. Efter gennemgang af de foreliggende data fandt CHMP, at cefuroxim kan være en værdifuld behandlingsmulighed ved indikationerne "pyelonefritis" og "cystitis", herunder for børn og gravide kvinder, og godkendte derfor disse indikationer.

Gonorré

CHMP tog i betragtning, at behandlingen med cefuroximaxetil ikke nødvendigvis begrænser videre overførsel af infektionen. CHMP bemærkede desuden, at European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults fra 2009 ikke medtager cefuroxim på listen over anbefalede antibiotika til denne indikation på grund af dets suboptimale farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaber, som kan medføre forringet effektivitet og selektion af resistente stammer (Aison et al, 2004). På grundlag af de foreliggende data konkluderede CHMP, at cefuroximaxetil ikke er velegnet til behandling af ukompliceret gonorré (urethritis og cervicitis), og anbefalede derfor, at den foreslåede indikation udgår.

Infektioner i hud og underliggende væv

CHMP konstaterede, at de oftest involverede bakteriearter ved infektioner i hud og underliggende væv (dvs. stafylokokker og streptokokker) er følsomme for cefuroxim. På grundlag af de foreliggende data bestående af en dobbeltblindundersøgelse og flere støttende undersøgelser konkluderede CHMP, at der er tilstrækkelig dokumentation for indikationen "*ukomplicerede infektioner i hud og underliggende væv*".

Lymes sygdom

CHMP gennemgik data fra fem randomiserede, kontrollerede undersøgelser, hvoraf to omfatter patienter >12 år (Nadelman 1995; Lugar 1995), én omfatter patienter >15 år (Cerar 2010), én omfatter patienter < 15 år (Arnez 1995) og én omfatter patienter fra seks måneder til 12 år. På grundlag af de forelagte undersøgelser godkendte CHMP indikationen behandling af Lymes sygdom i tidligt stadium.

Som konklusion vedtog CHMP følgende harmoniserede indikationer og ordlyd til afsnit 4.1:

"Zinnat er indiceret til behandling af nedenstående infektioner hos voksne og børn over tre måneder) (se afsnit 4.4 og 5.1).

- *Akut streptokoktonsillitis og -faryngitis.*
- *Akut bakteriel sinuitis.*
- *Akut otitis media.*
- *Akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis.*
- *Cystitis.*
- *Pyelonefritis.*
- *Ukomplicerede infektioner i hud og underliggende væv:*
- *Behandling af Lymes sygdom i tidligt stadium.*

Officielle retningslinjer for hensigtsmæssig brug af antibakterielle midler bør følges."

Punkt 4.2 – Dosering og indgivelsesmåde

CHMP konstaterede, at der er store divergenser i de nationalt godkendte doseringer og anbefalinger, og gennemgik derfor den foreliggende dokumentation for et harmoniseret afsnit 4.2. CHMP fandt, at de foreliggende kliniske og farmakokinetiske/farmakodynamiske data bekræfter, at et dosisregime for cefuroximaxetil på to gange dagligt er effektivt, mens anvendelse af cefuroximaxetil tre gange dagligt ikke støttes af de kliniske data eller sikkerhedsdata. CHMP gennemgik dosis anbefalingerne for hver enkelt indikation og fastslog, at infektioner, der formodes eller er fastslået at være forårsaget af mindre følsomme arter (såsom intermediære penicillinresistente *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* og *H. influenzae*) bør behandles med 500 mg hver 12. time. Til cystitisindikationen

anbefalede CHMP et dosisregime for voksne på 250 mg to gange dagligt for at sikre tilstrækkelig koncentration af cefuroxim i urinvejene og dermed eradikation af de vigtigste involverede urinvejspatogener. Hos børn anbefalede CHMP tilsvarende en dosering på 15 mg/kg to gange dagligt (250 mg to gange dagligt op til 500 mg dagligt) til cystitisindikationen. Vedrørende Lymes sygdom fandt CHMP, at der er klinisk dokumentation for en behandlingslængde på 14 dage, område 10-21 dage (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis, 2010) for voksne og pædiatriske patienter. Til den pædiatriske population fastslog CHMP, at doseringen bør være 15 mg/kg to gange dagligt, maksimaldosis 250 mg to gange dagligt. Afsnittet om pædiatriske patienter blev gennemrevideret, herunder tabellen med dosisanbefalinger for børn under 40 kg, med beskrivelse af dosering og varighed for hver indikation og doseringsberegning efter patientvægt. CHMP fastlagde desuden en alderstærskel og en tilføjelse om, at der ikke er erfaring med anvendelse af Zinnat til børn under tre måneder. Som konklusion vedtog CHMP harmoniserede doseringsanbefalinger for voksne og børn.

CHMP indsatte en erklæring om, at cefuroximaxetil som suspension ikke er bioækvivalent med tabletformuleringen, og at de to formuleringer ikke kan erstatte hinanden på milligram-for-milligram basis som følge af forskelle i biotilgængeligheden og i forløbet af tids-koncentrationskurven. CHMP slettede muligheden for parenteral-til-oral sekvensterapi for alle patienter på grund af den betydeligt ringere eksponering for aktivt stof efter overgang til den orale formulering.

For patienter med nedsat nyrefunktion godkendte CHMP de foreslåede doseringsretningslinjer efter gennemgang af dokumentationen. For patienter med nedsat leverfunktion konstaterede CHMP, at der ikke foreligger nogen dokumentation. Som konklusion vedtog CHMP en harmoniseret ordlyd til afsnit 4.2.

Mindre divergenser i andre afsnit af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

CHMP vedtog desuden en harmoniseret ordlyd til de øvrige afsnit af produktresuméet for Zinnat og rettede etiketteringen og indlægssedlen ind efter det vedtagne harmoniserede produktresumé.

Begrundelse for ændringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Grundlaget for indbringelsen var harmonisering af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen På grundlag af den dokumentation, der er forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, vurderingsrapporterne fra rapportøren og co-rapportøren samt de faglige drøftelser i udvalget fandt CHMP benefit/risk-forholdet for Zinnat og relaterede navne positivt.

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede henvisningen i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget behandlede de konstaterede divergenser for Zinnat og relaterede navne hvad angår terapeutiske indikationer, dosering, administrationsvej og de øvrige afsnit af produktresuméet.
- Udvalget gennemgik de data, der er forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen fra kliniske undersøgelser, den publicerede litteratur og den kliniske dokumentation som grundlag for den foreslåede harmonisering af produktinformationen.
- Udvalget godkendte den harmonisering af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, der er foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen -

anbefalede CHMP ændring af betingelserne for de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Zinnat og relaterede navne (se bilag I).