

## **Příloha II**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci**

## Vědecké závěry

### Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Zinnat a souvisejících názvů (viz příloha I)

Přípravek Zinnat obsahuje cefuroximum axetili, což je perorální proléčivo obsahující cefuroxim, baktericidní cefalosporinové antibiotikum druhé generace. Cefuroxim vykazuje baktericidní účinek založený na inhibici bakteriálních enzymů, které jsou nezbytné pro syntézu buněčné stěny (peptidoglykanovou syntézu), což vede k buněčné smrti. Přípravek Zinnat byl v Evropě poprvé schválen na konci 80. let minulého století a je dostupný v perorálních formách. Přípravek Zinnat byl zapsán do seznamu přípravků, jejichž souhrny údajů o přípravcích podléhají harmonizaci z důvodu rozdílných národních rozhodnutí, které členské státy přijaly v souvislosti s registrací výše uvedeného přípravku. Proto bylo iniciováno předložení věci k přezkoumání podle čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES s cílem odstranit tyto rozdíly a harmonizovat informaci o přípravku v celé EU.

#### Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Výbor CHMP zaznamenal velkou míru rozdílnosti v národně schválených indikacích, a proto přezkoumal dostupné údaje podporující všechny jednotlivé indikace.

#### Akutní streptokoková tonzilitida a faryngitida

Výbor CHMP přezkoumal předložené údaje včetně studií, jejichž autory byli Aujard, 1995, Gooch, 1993, a Scholz, 2004, dále studií Německé společnosti pro dětské infekční nemoci a otevřenou studii s paralelními skupinami, jejímž zadavatelem byl držitel rozhodnutí o registraci a která byla provedena v ordinacích praktických lékařů ve Spojeném království, Francii a Německu v roce 1989, a usoudil, že tyto údaje podporují navrženou indikaci.

#### Akutní bakteriální sinusitida

Výbor CHMP uvedl, že akutní bakteriální sinusitidu je těžké odlišit od mnohem častější virové sinusitidy a že často není poskytnuta antibakteriální léčba. Výbor CHMP přezkoumal předložené údaje včetně studií, jejichž autory byli Kristo, 2005, Falagas, 2008, Zervos 2003, dále systematické analýzy databáze Cochrane, Ahovuo-Saloranta, 2008, metaanalýzu, jejímž autorem byl Young, 2008, a systematické analýzy, Ip, 2005 a usoudil, že navržená indikace je přijatelná.

#### Akutní otitis media

Na základě předložených údajů včetně studií, jejichž autory byli Hoberman, 2011, Tähtinen, 2011, Pessey, 1999, Gooch, 1996, McLinn, 1994, McLinn, 1990, Schwarz, 1991, Brodie, 1990 a Pichichero, 1990 výbor CHMP usoudil, že navržená indikace je přijatelná.

#### Komunitně získaná pneumonie

Výbor CHMP přezkoumal všechny dostupné údaje a rovněž uvedl, že méně citlivé patogeny nelze zvládat použitím dávek cefuroximaxetilu přesahujících maximální denní dávku 500 mg z důvodu toxických produktů rozkladu cefuroximaxetilu a nedostatku údajů o jeho bezpečnosti. Výbor CHMP přezkoumal distribuci minimální inhibiční koncentrace u častých respiračních patogenů, jako jsou na penicilin rezistentní kmeny *S. pneumoniae*, *H. influenzae* a *M. catarrhalis* (Bulitta et al, 2009), a usoudil, že změny v distribuci minimální inhibiční koncentrace za poslední desetiletí měly dopad na vhodnost cefuroximaxetilu pro tuto indikaci. Výbor CHMP usoudil, že se nepodařilo najít žádné vhodné dávkovací schéma, které by poskytlo odpovídající léčbu v případě méně citlivých patogenů s minimální inhibiční koncentrací do 1 mg/l. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že cefuroximaxetil není vhodnou látkou k empirické léčbě komunitně získané pneumonie, a doporučuje odstranění této indikace.

#### Akutní exacerbace chronické bronchitidy

Na základě přezkumu předložené klinické dokumentace, sestávající ze čtyř relativně rozsáhlých (> 300 pacientů), dvojitě zaslepených, srovnávacích studií s vhodným schématem, výbor CHMP považuje tyto indikace za přijatelné.

#### Infekce močových cest

Výbor CHMP uvedl, že nebyly poskytnuty žádné studie, které by podpořily indikaci „uretritida“,

a doporučuje tedy tuto indikaci odstranit. Výbor CHMP přezkoumal dostupné údaje a shodl se, že cefuroxim může být hodnotnou léčbou volby v indikacích „pyelonefritida“ a „cystitida“, včetně použití u dětí a těhotných žen, a považuje tedy tyto indikace za přijatelné.

#### Gonorea

Výbor CHMP usoudil, že léčba cefuroximaxetilem by nemusela omezit další přenos infekce. Výbor CHMP dále uvedl, že v pokynech EU pro diagnostiku a léčbu gonorey u dospělých z roku 2009 není cefuroxim uveden na seznamu antibiotik doporučených pro tuto indikaci, a to z důvodu jeho neoptimálních farmakokinetických a farmakodynamických vlastností, což by mohlo vést ke zhoršení účinnosti a k selekci rezistentních kmenů bakterií (Aison et al, 2004). Na základě dostupných údajů dospěl výbor CHMP k závěru, že cefuroximaxetil není vhodný k léčbě nekomplikované gonorey (uretritidy a cervicitidy), a doporučuje tedy odstranění této indikace.

#### Infekce kůže a měkkých tkání

Výbor CHMP uvedl, že kmeny bakterií, které nejčastěji způsobují infekce kůže a měkkých tkání (tj. stafylokok a streptokok), jsou citlivé na cefuroxim. Na základě dostupných údajů, včetně jedné dvojité zaslepené studie a několika podpůrných studií, výbor CHMP dospěl k závěru, že údaje na podporu indikace „nekomplikované infekce kůže a měkkých tkání“ jsou dostatečné.

#### Lymfská borelióza

Výbor CHMP přezkoumal údaje z pěti randomizovaných kontrolovaných studií, z nichž dvě zahrnovaly pacienty ve věku > 12 let (Nadelman 1995, Lugar 1995), jedna zahrnovala pacienty ve věku > 15 let (Cerar 2010), jedna zahrnovala děti ve věku < 15 let (Arnez 1995) a jedna studie zahrnovala děti ve věku od 6 měsíců do 12 let. Na základě předložených údajů ze studií výbor CHMP usoudil, že indikace k léčbě časných stadií lymfské boreliózy je přijatelná.

Závěrem výbor CHMP přijal následující harmonizované indikace a znění bodu 4.1:

*„Přípravek Zinnat je indikován k léčbě níže uvedených infekcí u dospělých a u dětí ve věku od 3 měsíců (viz body 4.4 a 5.1).*

- *Akutní streptokoková tonzilitida a faryngitida*
- *Akutní bakteriální sinusitida*
- *Akutní otitis media*
- *Akutní exacerbace chronické bronchitidy*
- *Cystitida*
- *Pyelonefritida*
- *Nekomplikované infekce kůže a měkkých tkání*
- *Léčba časných stadií lymfské boreliózy*

*Je třeba vzít v úvahu oficiální pokyny týkající se správného použití antibakteriálních látek“.*

#### Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Výbor CHMP zaznamenal velkou míru rozdílnosti v národně schválených dávkovacích a doporučeních, a proto přezkoumal dostupné údaje na podporu harmonizace bodu 4.2. Výbor CHMP usoudil, že dostupné klinické a farmakokinetické/farmakodynamické údaje potvrzují, že dávkovací schéma cefuroximaxetil dvakrát denně představuje účinnou dávku a že podávání cefuroximaxetilu třikrát denně nemá oporu v klinických a bezpečnostních údajích. Výbor CHMP přezkoumal doporučené dávkování u jednotlivých indikací a shodl se, že podezření na infekci nebo prokázané infekce, jejichž původci jsou méně citlivé kmeny bakterií (například na penicilin rezistentní *S. pneumonia*, *M. catarrhalis* a *H. influenzae*), je třeba léčit dávkami 500 mg podávaných každých 12 hodin. V případě indikace cystitidy výbor CHMP doporučil u dospělých pacientů dávkovací schéma 250 mg 2x denně, aby byly zajištěny odpovídající koncentrace cefuroximu v moči a eradikace dotčených klíčových uropatogenů. Obdobně výbor CHMP doporučil u dětí dávkování 15 mg/kg 2x denně (250 mg dvakrát denně až 500 mg denně) v případě indikace cystitidy. V případě lymfské boreliózy výbor CHMP usoudil, že stávající klinické údaje podporují 14denní léčbu, v rozmezí 10 až 21 dní (Společný postup Evropské unie ve věci lymfské boreliózy, 2010) u dospělých a pediatrických pacientů. Výbor CHMP se shodl, že u pediatrické populace má být dávkování 15 mg/kg dvakrát denně s maximem 250 mg dvakrát denně. Bod týkající se pediatrických

pacientů byl pečlivě zrevidován, včetně revize tabulky doporučeného dávkování u dětí s hmotností do 40 kg popisující dávkování a dobu trvání léčby podle jednotlivých indikací, jakož i výpočty dávek v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta. Výbor CHMP rovněž schválil omezení věku s tím, že nejsou žádné zkušenosti s používáním přípravku Zinnat u dětí ve věku do 3 měsíců. Závěrem výbor CHMP přijal harmonizovaná doporučení týkající se dávkování u dospělých a u dětí.

Výbor CHMP přiložil vyjádření, že cefuroximaxetil ve formě suspenze není bioekvivalentní k formě v tabletách a nelze jej substituovat v poměru miligram ku miligramu, jelikož existují rozdíly v biologické dostupnosti a křivky koncentrací v závislosti na čase. Výbor CHMP zrušil u všech pacientů možnost parenterálně perorální léčby z důvodu významného omezení expozice léčivé látky při přechodu na perorální formulaci.

Výbor CHMP přezkoumal údaje s ohledem na pacienty s poruchou renální funkce a usoudil, že navržené dávkovací schéma u pacientů s poruchou renální funkce je přijatelné. S ohledem na pacienty s poruchou funkce jater výbor CHMP uvedl, že nejsou dostupné žádné údaje. Závěrem výbor CHMP přijal následující harmonizované znění bodu 4.2.

#### Méně závažné rozdíly v dalších bodech souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Výbor CHMP rovněž přijal harmonizované znění zbývajících bodů souhrnu údajů o přípravku Zinnat a sladil označení na obalu a příbalovou informaci s přijatým harmonizovaným souhrnem údajů o přípravku.

### **Zdůvodnění potřebných úprav souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace**

Důvodem tohoto postupu přezkoumání byla harmonizace souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace. Výbor CHMP posoudil údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci, zprávy o hodnocení vypracované zpravodajem a spoluzpravodajem a vědeckou diskuzi v rámci výboru CHMP a dospěl ke stanovisku, že poměr přínosů a rizik přípravku Zinnat a souvisejících názvů je příznivý.

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CHMP zvážil předložení věci k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES;
- výbor CHMP posoudil zjištěné rozdíly v bodech týkajících se terapeutických indikací a dávkování a způsobu podání, jakož i ve zbývajících bodech souhrnu údajů o přípravku Zinnat a souvisejících názvů;
- výbor CHMP přezkoumal údaje, které předložil držitel rozhodnutí o registraci, včetně údajů z klinických studií, publikované literatury a další klinické dokumentace, která potvrzuje opodstatněnost navržené harmonizace informace o přípravku;
- výbor CHMP schválil harmonizaci souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navrženou držitelem rozhodnutí o registraci;

výbor CHMP doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravku Zinnat a souvisejících názvů (viz příloha I), jehož souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou součástí přílohy III.