

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die
Änderungen der Bedingungen für die Genehmigungen für das
Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Zinnat und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Zinnat enthält Cefuroximaxetil. Es handelt sich dabei um ein orales Prodrug von Cefuroxim, einem Cephalosporin-Antibiotikum der zweiten Generation. Cefuroxim übt eine bakterizide Wirkung aus, indem es bakterielle Enzyme, die für die Zellwandsynthese (Peptidoglykansynthese) erforderlich sind, hemmt und dadurch Zelltod verursacht. Zinnat wurde in Europa erstmals in den ausgehenden 1980er Jahren zugelassen und ist als orale Formulierungen erhältlich. Aufgrund der voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten in Bezug auf die Zulassung des oben erwähnten Arzneimittels wurde Zinnat in das Verzeichnis der Arzneimittel aufgenommen, für die eine Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgesehen ist. Es wurde daher ein Verfahren gemäß Artikel 30 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet, um diese Abweichungen zu beseitigen und die Produktinformationen (PI) auf EU-Ebene zu harmonisieren.

Abschnitt 4.1 - Anwendungsgebiete

Der CHMP stellte umfangreiche Abweichungen in den einzelstaatlich zugelassenen Indikationen fest und prüfte daher die verfügbaren Daten zur Stützung der einzelnen Indikationen.

Akute, durch Streptokokken verursachte Tonsillitis und Pharyngitis

Nach Überprüfung der vorgelegten Daten, darunter Studien von Aujard, 1995, Gooch, 1993 und Scholz 2004 sowie Studien der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und eine offene, vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gesponserte Parallelgruppenstudie, die 1989 in allgemeinmedizinischen Zentren im Vereinigten Königreich, in Frankreich und in Deutschland durchgeführt wurde, war der CHMP der Auffassung, dass die vorgelegten Daten die vorgeschlagene Indikation stützen.

Akute bakterielle Sinusitis

Der CHMP stellte fest, dass eine bakterielle Sinusitis schwer von der viel häufiger vorkommenden viralen Sinusitis abzugrenzen ist und eine antibakterielle Therapie oft nicht gerechtfertigt ist. Allerdings hielt der CHMP nach Prüfung der vorgelegten Daten, darunter Studien von Kristo, 2005, Falagas, 2008, Zervos, 2003 sowie eine systematische Übersichtsarbeit aus der Cochrane Library von Ahovuo-Saloranta, 2008, eine Meta-Analyse von Young und eine systematische Übersichtsarbeit von Ip, 2005, die vorgeschlagene Indikation für annehmbar.

Akute Otitis media

Auf der Grundlage der vorgelegten Daten, darunter Studien von Hoberman, 2001, Tähtinen, 2011, Pessey, 1999, Gooch, 1996, McLinn, 1994, McLinn, 1990, Schwarz, 1991, Brodie, 1990 und Pichicheron, 1990 hielt der CHMP die vorgeschlagene Indikation für annehmbar.

Ambulant erworbene Pneumonie

Der CHMP prüfte alle verfügbaren Daten und stellte darüber hinaus fest, dass aufgrund der toxischen Abbauprodukte von Cefuroximaxetil und der mangelnden Sicherheitsdaten weniger empfindliche Erreger nicht durch die Anwendung von höheren als die maximalen täglichen Dosen von 500 mg bekämpft werden können. Nach Prüfung der Verteilung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) bei gewöhnlichen respiratorischen Erregern wie etwa gegen Penicillin intermediär empfindliche *S. pneumoniae*, *H. influenzae* und *M. catarrhalis* (Bulitta et al, 2009), gelangte der CHMP zu der Auffassung, dass die im Lauf der vergangenen Jahrzehnte veränderten MHK-Verteilungen die Tauglichkeit von Cefuroximaxetil für diese Indikation beeinflusst haben. Der CHMP war der Ansicht, dass zur Abdeckung von weniger empfindlichen Erregern mit einer MHK von bis zu 1 mg/L kein geeignetes Dosisregime ermittelt werden konnte. Daher gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass Cefuroximaxetil kein geeignetes Mittel für die empirische Behandlung von ambulant erworbener Pneumonie darstellt und empfiehlt die Streichung dieser Indikation.

Akute Exazerbationen chronischer Bronchitis

Nach Prüfung der vorgelegten klinischen Daten, welche vier relativ große (>300 Patienten), doppelblinde Vergleichsstudien mit angemessenem Studiendesign umfassten, gelangte der CHMP zu der Ansicht, dass die vorgeschlagene Indikation annehmbar ist.

Infektionen des Urogenitaltrakts

Der CHMP stellte fest, dass zur Untermauerung der Indikation „Urethritis“ keine Studien vorgelegt wurden und empfiehlt daher, diese Indikation zu streichen. Nach Prüfung der verfügbaren Daten stimmte der CHMP zu, dass Cefuroxim mitunter auch für Kinder und Schwangere eine nützliche Behandlungsoption für die Indikationen „Pyelonephritis“ und „Zystitis“ darstellt und erachtete diese Indikationen daher als annehmbar.

Gonorrhö

Der CHMP war der Ansicht, dass eine Behandlung mit Cefuroximaxetil eine weitere Übertragung der Infektion vermutlich nicht mindern kann. Er stellte zudem fest, dass Cefuroxim in der Europäischen Leitlinie von 2009 für die Diagnose und Behandlung von Gonorrhö bei Erwachsenen aufgrund seiner suboptimalen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen (PK/PD) Merkmale, die zu einer schlechteren Wirksamkeit und der Selektion der resistenten Bakterienstämme führen können (Aison et al, 2004), nicht in dem Verzeichnis der für diese Indikation empfohlenen Antibiotika enthalten ist. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass Cefuroximaxetil für die Behandlung von unkomplizierter Gonorrhö (Urethritis und Zervizitis) nicht geeignet ist und empfiehlt daher, die vorgeschlagene Indikation zu streichen.

Infektionen der Haut und Weichteile

Der CHMP stellte fest, dass die Bakterienarten, die am häufigsten an Infektionen der Haut und Weichteile beteiligt sind (d. h. Staphylokokken und Streptokokken), gegenüber Cefuroxim empfindlich sind. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten, die eine doppelblinde Studie und mehrere unterstützende Studien umfassten, gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass für die Stützung der Indikation „*unkomplizierte Infektionen der Haut und Weichteile*“ ausreichende Daten vorliegen.

Lyme-Borreliose

Der CHMP prüfte die Daten aus fünf randomisierten kontrollierten Studien, von denen zwei Studien Patienten im Alter von >12 Jahren (Nadelman 1995; Lugar 1995), eine Studie Patienten im Alter von >15 Jahren (Cerar 2010), eine Studie Kinder im Alter von < 15 Jahren (Arnez 1995) und eine Studie Kinder im Alter zwischen 6 Monaten und 12 Jahren umfassten. Auf der Grundlage der vorgelegten Daten erachtete der CHMP die Indikation für die Behandlung von früher Lyme-Borreliose als annehmbar.

Schließlich nahm der CHMP folgende harmonisierte Indikationen und Wortlaute für Abschnitt 4.1 an:

„Zinnat ist für die Behandlung der nachfolgend angeführten Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 3 Monaten angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).“

- *Akute, durch Streptokokken verursachte Tonsillitis und Pharyngitis*
- *Akute bakterielle Sinusitis*
- *Akute Otitis media*
- *Akute Exazerbationen chronischer Bronchitis*
- *Zystitis*
- *Pyelonephritis*
- *Unkomplizierte Infektionen der Haut und Weichteile*
- *Behandlung von früher Lyme-Borreliose*

„Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.“

Abschnitt 4.2 - Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Der CHMP stellte umfangreiche Abweichungen in den einzelstaatlich zugelassenen Dosierungen und Empfehlungen fest und prüfte daher die verfügbaren Daten zur Stützung eines harmonisierten Abschnitts 4.2. Der CHMP war der Ansicht, dass durch die verfügbaren klinischen Daten sowie die PK/PD-Daten bestätigt wird, dass eine zweimal tägliche Einnahme von Cefuroximaxetil eine wirksame Dosis darstellt und die dreimal tägliche Einnahme von Cefuroximaxetil nicht durch die klinischen Daten und die Daten zur Sicherheit gestützt wird. Der CHMP prüfte die Dosisempfehlungen für jede einzelne Indikation und stimmte zu, dass Infektionen, für die nachgewiesen oder vermutet wird, dass sie durch weniger empfindliche Bakterienarten (wie etwa gegenüber Penicillin intermediär empfindliche *S. pneumonia*, *M. catarrhalis* und *H. influenzae*) verursacht wurden, mit 500 mg, die in 12-stündigen Intervallen verabreicht werden, behandelt werden sollten. Für die Indikation Zystitis empfahl der CHMP für Erwachsene eine Dosis von 250 mg BID, um im Urin angemessene Konzentrationen von Cefuroxim und somit die Vernichtung der Haupterreger von Harnwegsinfektionen sicherzustellen. Ähnlich empfahl der CHMP bezüglich der Indikation Zystitis auch für Kinder eine Dosis von 15 mg/kg BID (250 mg zweimal täglich bis zu 500 mg täglich). In Bezug auf die Lyme-Borreliose war der CHMP der Ansicht, dass die vorliegenden klinischen Daten eine 14-tägige Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die zwischen 10 bis 21 Tage schwanken kann (Konzertierte Aktion der EU im Bereich der Lyme-Borreliose, 2010), stützen. Der CHMP stimmte zu, dass die Dosis für pädiatrische Patienten 15 mg/kg zweimal täglich bis höchstens 250mg zweimal täglich betragen sollte. Der Abschnitt über pädiatrische Patienten wurde einer umfangreichen Überarbeitung unterzogen, bei der auch die Tabelle der Dosisempfehlungen für Kinder unter 40 kg überarbeitet wurde, um sowohl Dosis und Verabreichungsdauer pro Indikation als auch Dosisberechnungen abhängig von der Körpermasse des Patienten anzugeben. Der CHMP stimmte darüber hinaus einer Altersgrenze zu, die er mit der fehlenden Erfahrung in der Anwendung von Zinnat bei Kindern im Alter unter 3 Jahren begründete. Schließlich nahm der CHMP harmonisierte Dosisempfehlungen für Erwachsene und Kinder an.

Der CHMP fügte einen Hinweis darüber ein, dass die Cefuroximaxetil-Suspensionsformulierung nicht bioäquivalent zu der Tablettenformulierung ist und aufgrund der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit und der Zeitkonzentrationskurve nicht auf einer Milligramm-pro-Milligramm-Basis substituierbar ist. Aufgrund der signifikant verminderten Exposition gegenüber dem Arzneimittelwirkstoff bei Umstellung auf die orale Formulierung strich der CHMP die Option einer Umstellung von der parenteralen auf die orale Behandlung.

Der CHMP prüfte die Daten im Hinblick auf Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und gelangte zu dem Schluss, dass die vorgeschlagenen Dosisvorgaben für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion annehmbar sind. Im Hinblick auf Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion stellte der CHMP fest, dass diesbezüglich keine Daten verfügbar waren. Schließlich nahm der CHMP einen harmonisierten Wortlaut für Abschnitt 4.2 an.

Geringfügige Abweichungen in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

Der CHMP nahm auch einen harmonisierten Wortlaut für die übrigen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Zinnat an und brachte die Etikettierung und die Packungsbeilage in Einklang mit der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Begründung für die Änderung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

Die Grundlage für dieses Befassungsverfahren bildete eine Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage. Unter Berücksichtigung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten, der Beurteilungsberichte des Berichterstatters und des Mitberichterstatters sowie der wissenschaftlichen Diskussionen innerhalb des Ausschusses gelangte der CHMP zu der Ansicht,

dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Zinnat und zugehörige Bezeichnungen günstig ist.

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der berücksichtigte Ausschuss die Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss prüfte die Abweichungen, die bei Zinnat und zugehörigen Bezeichnungen in den Abschnitten über die Anwendungsgebiete sowie die Dosierung, Art und Dauer der Anwendung sowie den übrigen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels festgestellt wurden.
- Der Ausschuss prüfte die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten einschließlich Daten aus klinischen Prüfungen, der veröffentlichten Literatur und anderen klinischen Dokumentationen, welche die vorgeschlagene Harmonisierung der Produktinformationen rechtfertigen.
- stimmte der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilagen zu –

empfohl der CHMP die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Zinnat und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang 1) für die in Anhang III aufgeführte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage.