

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Zinnat και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. παράρτημα Ι)

Το Zinnat περιέχει κεφουροξίμη αξετίλη η οποία είναι πόσιμο προφάρμακο της κεφουροξίμης, ενός αντιβακτηριακού παράγοντα κεφαλοσπορίνης δεύτερης γενιάς. Η κεφουροξίμη διαθέτει βακτηριοκτόνο δράση αναστέλλοντας βακτηριακά ένζυμα απαραίτητα για τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος (σύνθεση πεπτιδογλυκανών), προκαλώντας έτσι τη νέκρωση των κυττάρων. Το Zinnat έλαβε για πρώτη φορά άδεια κυκλοφορίας στην Ευρώπη στις αρχές της δεκαετίας του '80 και διατίθεται σε μορφή σκευασμάτων χορηγούμενων από το στόμα. Το Zinnat συμπεριλήφθηκε στον κατάλογο των προϊόντων των οποίων η περίληψη των χαρακτηριστικών (ΠΧΠ) χρήζει εναρμόνισης, λόγω των αποκλινοσών εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το ως άνω αναφερόμενο προϊόν. Ως εκ τούτου, κινήθηκε διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 30 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ με σκοπό να εξομαλυνθούν οι εν λόγω αποκλίσεις και, κατ' επέκταση, να εναρμονιστούν οι πληροφορίες του προϊόντος σε ολόκληρη την ΕΕ.

Παράγραφος 4.1 - Θεραπευτικές ενδείξεις

Η CHMP επεσήμανε τον μεγάλο βαθμό αποκλίσεων στις εθνικά εγκεκριμένες ενδείξεις και, στη συνέχεια, επανεξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν προς στήριξη των επιμέρους ενδείξεων.

Οξεία στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα και φαρυγγίτιδα

Κατόπιν εξέτασης των υποβληθέντων δεδομένων, περιλαμβανομένων μελετών των Aujard, 1995, Gooch, 1993 και Scholz, 2004, καθώς και μελετών της Γερμανικής Εταιρίας για τα Παιδιατρικά Λοιμώδη Νοσήματα και μιας μεγάλης ανοιχτής μελέτης παράλληλων ομάδων υπό την υποστήριξη του ΚΑΚ, η οποία διενεργήθηκε σε κέντρα γενικής ιατρικής στο ΗΒ, στη Γαλλία και στη Γερμανία το 1989, η CHMP έκρινε ότι τα δεδομένα υποστηρίζουν την προτεινόμενη ένδειξη.

Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα

Η CHMP επεσήμανε ότι η οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα διαφοροποιείται δύσκολα από την πολύ πιο κοινή ιογενή παραρρινοκολπίτιδα και ότι συχνά δεν απαιτεί αντιβακτηριακή θεραπεία. Ωστόσο, μετά την επανεξέταση των υποβληθέντων δεδομένων, περιλαμβανομένων των μελετών των Kristo, 2005, Falagas, 2008, Zervos, 2003 καθώς και μιας συστηματικής ανασκόπησης Cochrane που διενεργήθηκε από την Ahoonuo-Saloranta, 2008, μιας μετα-ανάλυσης του Young, 2008 και μιας συστηματικής ανασκόπησης του Ip, 2005, η CHMP έκρινε αποδεκτή την προτεινόμενη ένδειξη.

Οξεία μέση ωτίτιδα

Βάσει των υποβληθέντων δεδομένων, περιλαμβανομένων των μελετών των Hoberman, 2011, Tähtinen, 2011, Pessey, 1999, Gooch, 1996, McLinn, 1994, McLinn, 1990, Schwarz, 1991, Brodie, 1990 και Pichichero, 1990, η CHMP έκρινε αποδεκτή την προτεινόμενη ένδειξη.

Πνευμονία της κοινότητας

Η CHMP επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και επεσήμανε ότι οι λιγότερο ευαίσθητοι παθογόνοι παράγοντες δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με τη χρήση δόσεων κεφουροξίμης αξετίλης υψηλότερων από τη μέγιστη ημερήσια δόση των 500 mg, λόγω των τοξικών προϊόντων αποσύνθεσης της κεφουροξίμης αξετίλης και της έλλειψης δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια. Κατόπιν της επανεξέτασης των ελάχιστων ανασταλτικών συγκεντρώσεων (MIC), οι κατανομές για τους κοινούς παθογόνους παράγοντες του αναπνευστικού όπως τα στελέχη με ενδιάμεση ευαισθησία στην πενικιλίνη *S. pneumoniae*, *H. influenzae* και *M. catarrhalis* (Bulitta et al, 2009), η CHMP έκρινε ότι οι αλλαγές στις κατανομές MIC κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχουν επιδράσει στην καταλληλότητα της κεφουροξίμης αξετίλης για την εν λόγω ένδειξη. Η CHMP έκρινε ότι δεν μπορεί να προσδιοριστεί κατάλληλο δοσολογικό σχήμα για την επαρκή κάλυψη λιγότερο ευαίσθητων παθογόνων με MIC έως 1 mg/L. Ως εκ τούτου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κεφουροξίμη αξετίλη δεν συνιστά κατάλληλο παράγοντα για την εμπειρική θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας και εισηγήθηκε την κατάργηση της εν λόγω ένδειξης.

Οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας

Κατόπιν της επανεξέτασης της υποβληθείσας κλινικής τεκμηρίωσης, η οποία συνίσταται σε τέσσερις δεόντως σχεδιασμένες, σχετικά μεγάλες (>300 ασθενείς) διπλές τυφλές, συγκριτικές μελέτες, η CHMP έκρινε αποδεκτή την προτεινόμενη ένδειξη.

Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος

Η CHMP επεσήμανε ότι δεν υποβλήθηκαν μελέτες προς στήριξη της ένδειξης «ουρηθρίτιδα» και, ως εκ τούτου, εισηγείται την κατάργηση της εν λόγω ένδειξης. Κατόπιν της επανεξέτασης των διαθέσιμων δεδομένων, η CHMP συμφώνησε ότι η κεφουροξίμη μπορεί να αποτελέσει πολύτιμη θεραπευτική επιλογή στις ενδείξεις «πυελονεφρίτιδα» και «κυστίτιδα», επίσης σε παιδιά και έγκυες και, ως εκ τούτου, αποδέχτηκε τις εν λόγω ενδείξεις.

Γονόρροια

Η CHMP έκρινε ότι η θεραπεία με κεφουροξίμη αξετίλη ενδέχεται να μην αναστείλει την περαιτέρω μετάδοση της λοίμωξης. Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι η ευρωπαϊκή κατευθυντήρια γραμμή του 2009 για τη διάγνωση και τη θεραπεία της γονόρροιας σε ενήλικες δεν συμπεριλάμβανε την κεφουροξίμη στον κατάλογο των συνιστώμενων αντιβιοτικών για την εν λόγω ένδειξη, λόγω των ανεπαρκών φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών χαρακτηριστικών που ενδέχεται να οδηγήσουν σε μειωμένη αποτελεσματικότητα και στην επιλογή των ανθεκτικών στελεχών βακτηρίων (Aison et al, 2004). Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κεφουροξίμη αξετίλη δεν είναι κατάλληλη για τη θεραπεία της μη επιπλεγμένης γονόρροιας (ουρηθρίτιδα και τραχηλίτιδα) και, ως εκ τούτου, εισηγείται την κατάργηση της προτεινόμενης ένδειξης.

Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μοριών

Η CHMP επεσήμανε ότι τα είδη βακτηρίων που ευθύνονται συχνότερα για τις λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μοριών (ήτοι οι σταφυλόκοκκοι και οι στρεπτόκοκκοι) παρουσιάζουν ευαισθησία στην κεφουροξίμη. Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, περιλαμβανομένης μιας διπλής τυφλής μελέτης και ορισμένων υποστηρικτικών μελετών, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν επαρκή δεδομένα που υποστηρίζουν την ένδειξη «μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μοριών».

Νόσος του Lyme

Η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα πέντε τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών, δύο εκ των οποίων αφορούσαν ασθενείς ηλικίας >12 ετών (Nadelman 1995, Lugar 1995), μία εκ των οποίων αφορούσε ασθενείς ηλικίας >15 ετών (Cerar 2010), μία μελέτη αφορούσε παιδιά ηλικίας < 15 ετών (Arnez 1995) και μία μελέτη αφορούσε παιδιά ηλικίας 6 μηνών - 12 ετών. Βάσει των υποβληθέντων δεδομένων των μελετών, η CHMP έκρινε αποδεκτή την ένδειξη για τη θεραπεία της πρώιμης νόσου του Lyme.

Συμπερασματικά, η CHMP ενέκρινε τις ακόλουθες εναρμονισμένες ενδείξεις και τη διατύπωση για την παράγραφο 4.1:

«Το Zinnat ενδείκνυται για τη θεραπεία των λοιμώξεων που παρατίθενται παρακάτω σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 3 μηνών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

- *Οξεία στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα και φαρυγγίτιδα*
- *Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα*
- *Οξεία μέση ωτίτιδα*
- *Οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας*
- *Κυστίτιδα*
- *Πυελονεφρίτιδα*
- *Μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μοριών*
- *Θεραπεία της πρώιμης νόσου του Lyme*

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων».

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η CHMP έλαβε υπό σημείωση τις σημαντικές αποκλίσεις σε ό,τι αφορά την εθνικά εγκεκριμένη δοσολογία και συστάσεις και, ως εκ τούτου, επανεξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα προς στήριξη της εναρμονισμένης παραγράφου 4.2. Η CHMP έκρινε ότι τα διαθέσιμα κλινικά και φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι το δοσολογικό σχήμα κεφουροξίμης αξετίλης δύο φορές την ημέρα είναι αποτελεσματικό και ότι η χορήγηση κεφουροξίμης αξετίλης τρεις φορές την ημέρα δεν τεκμηριώνεται από τα κλινικά δεδομένα και τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια. Η CHMP επανεξέτασε τις συστάσεις δοσολογίας για τις επιμέρους ενδείξεις και συμφώνησε ότι οι λοιμώξεις που πιθανολογείται ή έχει καταδειχθεί ότι οφείλονται σε λιγότερο ευαίσθητα είδη βακτηρίων (όπως τα ενδιάμεσης ευαισθησίας στην πενικιλίνη στελέχη *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* και *H. influenzae*) πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση δόσης 500 mg ανά 12 ώρες. Για την ένδειξη της κυστίτιδας, η CHMP εισηγήθηκε για τους ενήλικες δοσολογικό σχήμα των 250 mg δύο φορές την ημέρα ώστε να διασφαλίζονται οι δέουσες συγκεντρώσεις της κεφουροξίμης στα ούρα και, κατ' επέκταση, να εξαλείφονται τα βασικά ουροπαθογόνα που ανιχνεύονται. Για την ένδειξη της κυστίτιδας σε παιδιά, η CHMP εισηγήθηκε ομοίως δοσολογία 15 mg/kg δύο φορές την ημέρα (250 mg δύο φορές την ημέρα με ανώτατο όριο τα 500 mg ημερησίως). Για τη νόσο του Lyme η CHMP έκρινε ότι τα υφιστάμενα κλινικά δεδομένα τεκμηριώνουν τη θεραπεία διάρκειας 14 ημερών, με ελάχιστη και μέγιστη διάρκεια τις 10 και 21 ημέρες (Συντονισμένη δράση της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τη Βορελίωση του Lyme, 2010) για τους ενήλικες και τους παιδιατρικούς ασθενείς αντίστοιχα. Για τον παιδιατρικό πληθυσμό, η CHMP συμφώνησε ότι η δοσολογία πρέπει να είναι 15 mg/kg δύο φορές την ημέρα, με μέγιστη δόση τα 250 mg δύο φορές την ημέρα. Η παράγραφος για τους παιδιατρικούς ασθενείς αναθεωρήθηκε εκτενώς, περιλαμβανομένης της αναθεώρησης του πίνακα συστάσεων δοσολογίας για παιδιά με βάρος χαμηλότερο των 40 kg ώστε να περιγράφεται η δοσολογία και η διάρκεια της θεραπείας ανά ένδειξη, καθώς και οι υπολογισμοί δοσολογίας βάσει της σωματικής μάζας του ασθενή. Η CHMP συμφώνησε επίσης στην υιοθέτηση ελάχιστης ηλικίας υπογραμμίζοντας ότι δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση του Zinnat σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών. Συμπερασματικά, η CHMP ενέκρινε τις εναρμονισμένες συστάσεις δοσολογίας για τους ενήλικες και τα παιδιά.

Η CHMP πρόσθεσε μια δήλωση που επεξηγεί ότι το σκεύασμα κεφουροξίμης αξετίλης σε μορφή εναιωρήματος δεν είναι βιοϊσοδύναμο με το σκεύασμα σε μορφή δισκίου και ότι τα δύο αυτά σκευάσματα δεν είναι εναλλάξιμα επί τη βάση της περιεκτικότητάς τους λόγω διαφορών στη βιοδιαθεσιμότητα και στην καμπύλη χρόνου-συγκέντρωσης. Η CHMP διέγραψε τη θεραπευτική επιλογή επακόλουθης παρεντερικής και από του στόματος χορήγησης για όλους τους ασθενείς, λόγω της σημαντικής μείωσης της έκθεσης στο δραστικό φάρμακο κατά τη μετάβαση στο χορηγούμενο από το στόμα σκεύασμα.

Σε ό,τι αφορά ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα και έκρινε αποδεκτές τις προτεινόμενες κατευθυντήριες γραμμές για τη δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε ό,τι αφορά ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, η CHMP επεσήμανε ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Συμπερασματικά, η CHMP ενέκρινε εναρμονισμένη διατύπωση για την παράγραφο 4.2.

Ελάχιστονες αποκλίσεις σε άλλες παραγράφους της ΠΧΠ, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Η CHMP ενέκρινε επίσης εναρμονισμένη διατύπωση για τις υπόλοιπες παραγράφους της ΠΧΠ του Zinnat και τροποποίησε την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης βάσει της εγκεκριμένης εναρμονισμένης ΠΧΠ.

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Σκοπός της παρούσας διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης. Αφού έλαβε υπόψη τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, τις εκθέσεις αξιολόγησης του εισηγητή και του συνεισηγητή, καθώς και τις επιστημονικές συζητήσεις που πραγματοποιήθηκαν στους κόλπους της επιτροπής, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του Zinnat και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του είναι θετική.

Εκτιμώντας ότι:

- η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/EK
- η επιτροπή εξέτασε τις διαπιστωθείσες αποκλίσεις για το Zinnat και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του σε ό,τι αφορά τις θεραπευτικές ενδείξεις και τις παραγράφους σχετικά με τη δοσολογία και τη μέθοδο χορήγησης, καθώς και τις υπόλοιπες παραγράφους της ΠΧΠ
- η επιτροπή επανεξέτασε τα δεδομένα που υπέβαλε ο ΚΑΚ, περιλαμβανομένων των δεδομένων από κλινικές δοκιμές, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και την κλινική τεκμηρίωση προς στήριξη της προτεινόμενης εναρμόνισης των πληροφοριών του προϊόντος
- η επιτροπή συμφώνησε με την εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης που προτάθηκε από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας,

η CHMP εισηγήθηκε για το Zinnat και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I) την τροποποίηση των όρων χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας, των οποίων η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο Παράρτημα III.