

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Zinnat et noms associés (voir Annexe I)

Zinnat contient du céfuroxime axétil, qui est pro-médicament oral du céfuroxime, un agent antibactérien de la famille des céphalosporines de seconde génération. Le céfuroxime exerce un effet bactéricide en inhibant des enzymes bactériennes nécessaires à la synthèse de la paroi cellulaire (synthèse de peptidoglycanes), provoquant ainsi la mort des cellules. Zinnat a été approuvé pour la première fois en Europe à la fin des années 1980 et est disponible en formulations orales. Zinnat a été inscrit sur la liste des produits devant faire l'objet d'une harmonisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP), en raison des décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation du produit susmentionné. Une saisine au titre de l'article 30, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE a donc été formée pour résoudre ces divergences et pour harmoniser ainsi les informations sur le produit (IP) dans l'ensemble de l'UE.

Rubrique 4.1 - Indications thérapeutiques

Le CHMP a noté les grandes divergences dans les indications approuvées au niveau national et a par conséquent passé en revue les données disponibles justifiant chaque indication individuelle.

Amygdalite et pharyngite aiguës à streptocoques

Après examen des données présentées, notamment des études menées par Aujard, 1995, Gooch, 1993 et Scholz, 2004, ainsi que des études réalisées par la Société allemande des maladies infectieuses pédiatriques et une étude ouverte, à groupes parallèles, dont le promoteur était le titulaire de l'AMM et qui a été menée dans des centres de médecine générale au Royaume-Uni, en France et en Allemagne en 1989, le CHMP a jugé que les données justifient l'indication proposée.

Sinusite bactérienne aiguë

Le CHMP a noté que la sinusite bactérienne aiguë est difficile à distinguer de la sinusite virale beaucoup plus fréquente et que souvent, le traitement antibactérien ne se justifie pas. Cependant, après examen des données présentées, notamment des études de Kristo, 2005, Falagas, 2008, Zervos, 2003, ainsi que d'une revue systématique de Cochrane réalisée par Ahovuo-Saloranta, 2008, une méta-analyse de Young, 2008 et une revue systématique de Ip, 2005, le CHMP a jugé que l'indication proposée est acceptable.

Otite moyenne aiguë

Sur la base des données présentées, notamment des études de Hoberman, 2011, Tähtinen, 2011, Pessey, 1999, Gooch, 1996, McLinn, 1994, McLinn, 1990, Schwarz, 1991, Brodie, 1990 et Pichichero, 1990, le CHMP a jugé que l'indication proposée est acceptable.

Pneumonie communautaire

Le CHMP a passé en revue toutes les données disponibles et a également noté qu'il est impossible de gérer les agents pathogènes moins sensibles en utilisant des doses de céfuroxime axétil supérieures à la dose quotidienne maximale de 500 mg, en raison des produits de dégradation toxiques du céfuroxime axétil et d'un manque de données de sécurité. Après examen des distributions des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les agents pathogènes respiratoires courants, tels que *S. pneumoniae*, *H. influenzae* et *M. catarrhalis* de sensibilité intermédiaire à la pénicilline (Bulitta *et al.*, 2009), le CHMP a estimé que les modifications des distributions des CMI au cours des dernières décennies ont eu un impact sur l'adéquation du céfuroxime axétil dans cette indication. Le CHMP a considéré qu'aucune posologie adaptée n'a pu être identifiée pour assurer une couverture adéquate pour les agents pathogènes moins sensibles, pour lesquels les CMI vont jusqu'à 1 mg/l. Le CHMP a donc conclu que le céfuroxime axétil n'est pas un agent adapté pour le traitement empirique de la pneumonie communautaire et recommande la suppression de cette indication.

Exacerbations aiguës de la bronchite chronique

Après examen de la documentation clinique présentée, constituée de quatre études comparatives correctement conçues, relativement vastes (plus de 300 patients), menées en double aveugle, le CHMP a jugé que l'indication proposée est acceptable.

Infections des voies urinaires

Le CHMP a constaté qu'aucune étude n'a été présentée pour justifier l'indication «urétrite» et recommande dès lors la suppression de cette indication. Après examen des données disponibles, le CHMP a convenu que le céfuroxime peut constituer une option de traitement précieuse dans les indications «*pyélonéphrite*» et «*cystite*», y compris chez les enfants et les femmes enceintes; il a par conséquent jugé ces indications acceptables.

Blennorragie

Le CHMP a considéré que le traitement par le céfuroxime axétil pourrait ne pas restreindre la poursuite de la transmission de l'infection. Le CHMP a également noté que la ligne directrice européenne de 2009 relative au diagnostic et au traitement de la blennorragie chez l'adulte n'inclut pas le céfuroxime dans la liste des antibiotiques recommandés dans cette indication, en raison de ses caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) suboptimales pouvant entraîner une efficacité moindre et la sélection des souches de bactéries résistantes (Aison *et al.*, 2004). Sur la base des données disponibles, le CHMP a conclu que le céfuroxime axétil n'est pas adapté pour le traitement de la blennorragie sans complications (urétrite et cervicite); il recommande par conséquent la suppression de l'indication proposée.

Infections de la peau et des tissus mous

Le CHMP a constaté que les espèces bactériennes le plus fréquemment responsables d'infections de la peau et des tissus mous (à savoir des staphylocoques et des streptocoques) sont sensibles au céfuroxime. Sur la base des données disponibles, notamment d'une étude en double aveugle et de plusieurs études de soutien, le CHMP a conclu qu'il y avait suffisamment de données justifiant l'indication «*Infections sans complications de la peau et des tissus mous*».

Maladie de Lyme

Le CHMP a passé en revue les données de cinq études randomisées et contrôlées, dont deux incluaient des patients âgés de plus de 12 ans (Nadelman 1995; Lugar 1995), une incluait des patients âgés de plus de 15 ans (Cerar 2010), une étude incluait des enfants âgés de moins de 15 ans (Arnez 1995) et une étude incluait des enfants âgés de 6 mois à 12 ans. Sur la base des données d'études présentées, le CHMP a jugé que l'indication pour le traitement du stade précoce de la maladie de Lyme est acceptable.

En conclusion, le CHMP a adopté les indications harmonisées et la formulation pour la rubrique 4.1 suivantes:

«Zinnat est indiqué pour le traitement des infections mentionnées ci-dessous, chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 3 mois (voir rubriques 4.4 et 5.1).

- *Amygdalite et pharyngite aiguës à streptocoques*
- *Sinusite bactérienne aiguë*
- *Otite moyenne aiguë*
- *Exacerbations aiguës de la bronchite chronique*
- *Cystite*
- *Pyélonéphrite*
- *Infections sans complications de la peau et des tissus mous*
- *Traitement du stade précoce de la maladie de Lyme*

Il convient de respecter les recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des

agents antibactériens.»

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

Le CHMP a noté la grande divergence entre les posologies et les recommandations approuvées au niveau national. Il a par conséquent passé en revue les données disponibles pour justifier une rubrique 4.2. harmonisée. Le CHMP a considéré que les données cliniques et PK/PD disponibles confirment qu'une prise de céfuroxime axétil deux fois par jour constitue une posologie efficace et que l'utilisation du céfuroxime axétil à raison de trois fois par jour n'est pas justifiée par les données cliniques et de sécurité. Le CHMP a examiné les recommandations de posologie pour chaque indication individuelle et a convenu que les infections dont il est suspecté ou prouvé qu'elles sont dues à des espèces bactériennes moins sensibles (telles que *S. pneumonia*, *M. catarrhalis* et *H. influenzae* de sensibilité intermédiaire à la pénicilline) doivent être traitées avec 500 mg administrés toutes les 12 heures. Pour l'indication de cystite, le CHMP a recommandé une posologie chez l'adulte de 250 mg BID, afin d'assurer des concentrations urinaires de céfuroxime adéquates et de ce fait l'éradication des bactéries uropathogènes majeures en cause. De même chez les enfants, le CHMP a recommandé une posologie de 15 mg/kg BID (250 mg deux fois par jour jusqu'à 500 mg par jour) pour l'indication de cystite. Pour la maladie de Lyme, le CHMP a considéré que les données cliniques existantes justifiaient un traitement pendant 14 jours, avec une fourchette de 10 à 21 jours (Action concertée de l'Union européenne sur la borréliose de Lyme, 2010), chez les adultes et les patients pédiatriques. Pour la population pédiatrique, le CHMP a convenu que la posologie doit être de 15 mg/kg deux fois par jour, jusqu'à un maximum de 250 mg deux fois par jour. Le paragraphe relatif aux patients pédiatriques a été révisé en profondeur, avec notamment une révision du tableau des recommandations de posologie chez les enfants de moins de 40 kg, pour décrire la posologie et la durée par indication, ainsi que les calculs de la posologie en fonction de la masse corporelle du patient. Le CHMP a également accepté un âge seuil, en précisant qu'il n'y avait pas d'expérience pour l'utilisation de Zinnat chez les enfants âgés de moins de 3 mois. En conclusion, le CHMP a adopté des recommandations de posologie harmonisées pour les adultes et les enfants.

Le CHMP a inséré une mention indiquant que la formulation du céfuroxime axétil en suspension n'est pas bioéquivalente à la formulation en comprimés et que l'une ne peut se substituer à l'autre sur une base milligramme à milligramme, pour des raisons de différences de biodisponibilité et de courbe des concentrations en fonction du temps. Le CHMP a supprimé l'option de traitement séquentiel parentéral puis oral pour tous les patients, en raison de la réduction importante de l'exposition au médicament actif lors du passage à la formulation orale.

Concernant les patients insuffisants rénaux, le CHMP a examiné les données et a considéré que les recommandations de posologie proposées chez les patients insuffisants rénaux sont acceptables. En ce qui concerne les patients insuffisants hépatiques, le CHMP a constaté qu'il n'y avait pas de données disponibles. En conclusion, le CHMP a adopté une formulation harmonisée pour la Rubrique 4.2.

Divergences mineures dans d'autres rubriques du RCP, l'étiquetage et la notice

Le CHMP a également adopté une formulation harmonisée pour les autres rubriques du RCP de Zinnat et a mis l'étiquetage et la notice en concordance avec le RCP harmonisé qui a été adopté.

Motifs des modifications du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

L'objet de la présente procédure de saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice. Après examen des données présentées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, des rapports d'évaluation du rapporteur et du co-rapporteur,

ainsi que des discussions scientifiques menées en son sein, le CHMP était d'avis que le rapport bénéfice/risque de Zinnat et noms associés est favorable.

Considérant que

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE;
- le comité a considéré les divergences identifiées pour Zinnat et noms associés concernant les rubriques Indications thérapeutiques et Posologie et mode d'administration, ainsi que dans les autres rubriques du RCP;
- le comité a passé en revue les données présentées par le titulaire de l'AMM, notamment des données issues d'études cliniques, la littérature publiée et la documentation clinique, justifiant l'harmonisation proposée des informations sur le produit;
- le comité a accepté l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice, proposée par les titulaires des autorisations de mise sur le marché,

le CHMP a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent à l'annexe III pour Zinnat et noms associés (voir Annexe I).