

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

## Conclusioni scientifiche

**Sintesi generale della valutazione scientifica su Zinnat e denominazioni associate** (vedere Allegato I)

Zinnat contiene cefuroxime axetil, un profarmaco orale di cefuroxime, una cefalosporina di seconda generazione. Cefuroxime esercita la sua azione battericida inibendo gli enzimi necessari alla sintesi della parete cellulare batterica (sintesi di peptidoglicani), causando quindi la morte cellulare. Zinnat è stato approvato per la prima volta in Europa alla fine degli anni ottanta ed è disponibile sotto forma di formulazioni orali. Zinnat è stato incluso nell'elenco dei prodotti per cui deve essere effettuata un'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP) in quanto le decisioni nazionali assunte dagli Stati membri relativamente all'autorizzazione del prodotto sopra citato sono divergenti. È stato quindi stabilito un deferimento ai sensi dell'articolo 30(2) della direttiva 2001/83/CE per risolvere queste divergenze e armonizzare le informazioni sul prodotto in tutta l'UE.

### Paragrafo 4.1 – Indicazioni terapeutiche

Il CHMP ha osservato l'ampio livello di divergenza nelle indicazioni approvate a livello nazionale e ha quindi riesaminato i dati disponibili a supporto di ciascuna indicazione.

#### Tonsillite e faringite streptococcica acuta

Dopo aver riesaminato i dati presentati, inclusi gli studi di Aujard, 1995, Gooch, 1993 e Scholz, 2004, oltre agli studi della Società tedesca per le malattie infettive in pediatria e uno studio in aperto, a gruppi paralleli, sponsorizzato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, condotto in ambulatori di medicina generale in Regno Unito, Francia e Germania nel 1989, il CHMP ha considerato che i dati supportassero l'indicazione proposta.

#### Sinusite batterica acuta

Il CHMP ha osservato che la sinusite batterica acuta è difficile da distinguere dalla molto più comune sinusite virale e che il trattamento antibatterico spesso non è giustificato. Dopo aver riesaminato i dati presentati, tuttavia, inclusi gli studi di Kristo, 2005, Falagas, 2008, Zervos, 2003 oltre a un riesame sistematico del centro Cochrane condotto da Ahovuo-Saloranta, 2008, una metanalisi di Young, 2008 e un riesame sistematico di Ip, 2005, il CHMP ha considerato accettabile l'indicazione proposta.

#### Otite media acuta

Basandosi sui dati presentati, inclusi gli studi di Hoberman, 2011, Tähtinen, 2011, Pessey, 1999, Gooch, 1996, McLinn, 1994, McLinn, 1990, Schwarz, 1991, Brodie, 1990 e Pichichero, 1990, il CHMP ha considerato accettabile l'indicazione proposta.

#### Polmonite comunitaria

Il CHMP ha riesaminato tutti i dati disponibili e ha anche osservato che i patogeni meno suscettibili non possono essere trattati usando dosi di cefuroxime axetil superiori alla dose quotidiana massima di 500 mg, a causa dei prodotti tossici di degradazione di cefuroxime axetil e della mancanza di dati sulla sua sicurezza. Dopo aver riesaminato le distribuzioni delle concentrazioni minime inibitorie (MIC) di patogeni respiratori comuni come *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis* suscettibili in modo intermedio alla penicillina (Bulitta et al, 2009), il CHMP ha considerato che le variazioni delle distribuzioni delle MIC negli ultimi decenni hanno influito sull'idoneità di cefuroxime axetil in questa indicazione. Il CHMP ha considerato che non è stato possibile identificare alcun regime posologico idoneo a fornire una copertura adeguata per i patogeni meno suscettibili che presentano MIC inferiori a 1 mg/l. Il CHMP ha quindi concluso che cefuroxime axetil non è un farmaco appropriato per il trattamento empirico della polmonite comunitaria e raccomanda la rimozione di questa indicazione.

#### Esacerbazioni acute della bronchite cronica

Dopo aver riesaminato la documentazione clinica presentata, che era costituita da quattro studi comparativi relativamente ampi (>300 pazienti), in doppio cieco, dal disegno adeguato, il CHMP ha considerato accettabile l'indicazione proposta.

#### Infezioni del tratto urinario

Il CHMP ha osservato che non sono stati forniti studi a supporto dell'indicazione "uretrite" e quindi raccomanda la rimozione di questa indicazione. Dopo aver riesaminato i dati disponibili, il CHMP ha concordato che cefuroxime può rappresentare un'opzione terapeutica valida nelle indicazioni "pielonefrite" e "cistite" anche nei bambini e nelle donne in gravidanza e ha quindi considerato accettabili queste indicazioni.

#### Gonorea

Il CHMP ha considerato che il trattamento con cefuroxime axetil potrebbe non ridurre l'ulteriore trasmissione dell'infezione. Il CHMP ha anche osservato che le linee guida europee 2009 sulla diagnosi e il trattamento della gonorea negli adulti non includono cefuroxime nell'elenco degli antibiotici raccomandati per questa indicazione a causa delle subottimali caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche (PK/PD), che potrebbero determinare una riduzione dell'efficacia e la selezione di ceppi batterici resistenti (Aison et al, 2004). Basandosi sui dati disponibili, il CHMP ha concluso che cefuroxime axetil non è adatto al trattamento della gonorea non complicata (uretrite e cervicite) e raccomanda quindi la rimozione dell'indicazione proposta.

#### Infezioni cutanee e dei tessuti molli

Il CHMP ha osservato che le specie batteriche più frequentemente coinvolte nelle infezioni cutanee e dei tessuti molli (cioè stafilococchi e streptococchi) sono sensibili a cefuroxime. Basandosi sui dati disponibili, incluso uno studio in doppio cieco e diversi studi di supporto, il CHMP ha concluso che vi sono dati sufficienti a supporto dell'indicazione "infezioni cutanee e dei tessuti molli non complicate".

#### Malattia di Lyme

Il CHMP ha riesaminato i dati di cinque studi controllati randomizzati, due dei quali hanno incluso pazienti di età >12 anni (Nadelman 1995; Lugar 1995), uno ha incluso pazienti di età >15 anni (Cerar 2010), uno ha incluso bambini di età <15 anni (Arnez 1995) e uno ha incluso bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni. Basandosi sui dati degli studi presentati, il CHMP ha considerato accettabile l'indicazione per il trattamento dei primi stadi della malattia di Lyme.

Concludendo, il CHMP ha adottato le seguenti indicazioni armonizzate e la seguente formulazione del paragrafo 4.1:

*"Zinnat è indicato per il trattamento delle infezioni sotto elencate negli adulti e nei bambini, a partire dall'età di 3 mesi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).*

- *Tonsillite e faringite streptococcica acuta.*
- *Sinusite batterica acuta.*
- *Otite media acuta.*
- *Esacerbazioni acute della bronchite cronica.*
- *Cistiti.*
- *Pielonefriti.*
- *Infezioni cutanee e dei tessuti molli non complicate.*
- *Trattamento dei primi stadi della malattia di Lyme.*

*Si devono prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato dei medicinali antibatterici."*

#### Paragrafo 4.2 – Posologia e modo di somministrazione

Il CHMP ha osservato l'ampio livello di divergenza nelle posologie e nelle raccomandazioni approvate a livello nazionale e ha quindi riesaminato i dati disponibili a supporto del paragrafo armonizzato 4.2. Il CHMP ha ritenuto che i dati clinici e PK/PD disponibili confermano che la somministrazione due volte al giorno di cefuroxime axetil è un dosaggio efficace e che l'uso di cefuroxime axetil tre volte al giorno non è supportato da dati clinici e di sicurezza. Il CHMP ha riesaminato le raccomandazioni relative al dosaggio per ogni singola indicazione e ha concordato che le infezioni che si sospetta o si è provato che siano dovute a specie batteriche meno suscettibili (come *S. pneumonia*, *M. catarrhalis* e *H. influenzae* suscettibili in modo intermedio alla penicilina) debbano essere trattate con 500 mg somministrati ogni 12 ore. Per l'indicazione "cistite", il CHMP ha raccomandato un regime posologico negli adulti di 250 mg BID, per garantire concentrazioni urinarie adeguate di cefuroxime e la conseguente eradicazione dei principali uropatogeni implicati. Nei bambini, il CHMP ha raccomandato un dosaggio di 15 mg/kg BID (da 250 mg due volte al giorno fino a 500 mg al giorno) per l'indicazione "cistite". Per la malattia di Lyme, il CHMP ha considerato che i dati clinici esistenti supportassero un trattamento di 14 giorni, con un intervallo compreso tra 10 e 21 giorni (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis, 2010), nei pazienti adulti e pediatrici. Per la popolazione pediatrica, il CHMP ha concordato che il dosaggio dovrebbe essere di 15 mg/kg due volte al giorno, fino a un massimo di 250 mg due volte al giorno. Il paragrafo sui pazienti pediatrici è stato riesaminato a fondo; è stata anche effettuata una revisione della tabella sulla posologia raccomandata per i bambini di peso inferiore a 40 kg per descrivere il dosaggio e la durata in base all'indicazione oltre al calcolo dei dosaggi in base alla massa corporea del paziente. Il CHMP ha anche concordato su un età limite, affermando che non vi sono esperienze sull'uso di Zinnat in bambini di età inferiore a 3 mesi. Concludendo, il CHMP ha adottato raccomandazioni posologiche armonizzate per adulti e bambini.

Il CHMP ha inserito un'affermazione che informa che la formulazione in sospensione di cefuroxime axetil non è bioequivalente alla formulazione in compresse e non è sostituibile a essa milligrammo per milligrammo a causa delle differenze di biodisponibilità e della curva tempo-concentrazione. Il CHMP ha rimosso l'opzione di una terapia sequenziale parenterale-orale per tutti i pazienti, a causa della riduzione significativa dell'esposizione al farmaco attivo con il passaggio alla formulazione orale.

Per quanto riguarda i pazienti con compromissione renale, il CHMP ha riesaminato i dati e ha considerato accettabili le linee guida proposte per la posologia nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Per quanto riguarda i pazienti con compromissione della funzionalità epatica, il CHMP ha osservato che non vi sono dati disponibili. Concludendo, il CHMP ha adottato una formulazione armonizzata del paragrafo 4.2.

#### Divergenze minori in altri paragrafi del RCP, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Il CHMP ha anche adottato una formulazione armonizzata per i rimanenti paragrafi del RCP di Zinnat e ha adeguato l'etichettatura e il foglio illustrativo al RCP armonizzato adottato.

### ***Motivazioni della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo***

La ragione di questa procedura di deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo. Dopo aver considerato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le relazioni di valutazione del relatore e del co-relatore e le discussioni scientifiche all'interno del Comitato, il CHMP ha ritenuto che il rapporto rischi-benefici di Zinnat e denominazioni associate è favorevole.

Tenendo conto che:

- Il Comitato ha preso in considerazione il deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE

- Il Comitato ha preso in considerazione le divergenze identificate per Zinnat e denominazioni associate relativamente ai paragrafi riguardanti le indicazioni terapeutiche, la posologia e i modi di somministrazione, oltre ai restanti paragrafi del RCP
- Il Comitato ha riesaminato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, inclusi i dati di studi clinici, la letteratura pubblicata e la documentazione clinica, che giustificano l'armonizzazione delle informazioni sul prodotto
- Il Comitato ha concordato con l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo proposto dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio,

il CHMP ha raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono definiti nell'Allegato III di Zinnat e denominazioni associate (vedere Allegato I).