

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany warunków dopuszczenia do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu leczniczego Zinnat i nazw produktów związanych (patrz aneks I)

Produkt Zinnat zawiera aksetyl cefuroksymu, który jest doustnym prolekiem cefuroksymu – środka przeciwbakteryjnego, cefalosporyny drugiej generacji. Cefuroksym wywiera działanie bakteriobójcze poprzez blokowanie enzymów bakteryjnych niezbędnych do syntezy ściany komórkowej (synteza peptydoglikanu), powodując tym samym śmierć komórek. Produkt Zinnat został po raz pierwszy zatwierdzony w Europie pod koniec lat 80. X wieku i jest dostępny w postaci doustnej. Z powodu rozbieżnych decyzji krajowych podjętych przez poszczególne państwa członkowskie w odniesieniu do dopuszczenia produktu Zinnat do obrotu, produkt ten został włączony do wykazu produktów leczniczych podlegających harmonizacji charakterystyki produktu leczniczego (ChPL). Dlatego też zgodnie z art. 30 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE zainicjowano procedurę wyjaśniającą w celu usunięcia tych rozbieżności i ujednolicenia informacji o produkcie na terenie UE.

Punkt 4.1 - Wskazania do stosowania

CHMP zwrócił uwagę na duży stopień rozbieżności we wskazaniach zatwierdzonych w drodze procedur krajowych i dlatego dokonał przeglądu dostępnych danych dotyczących poszczególnych wskazań.

Ostre paciorkowcowe zapalenie migdałków i gardła

Po rozpatrzeniu przedstawionych danych, w tym badań Aujard, 1995, Gooch, 1993 i Scholz, 2004, jak również badań Niemieckiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych Dzieci i badania sponsorowanego przez podmiot odpowiedzialny, prowadzonego metodą otwartą w grupach równoległych, w ośrodkach medycyny rodzinnej w Wielkiej Brytanii, Francji i Niemczech w 1989 r., CHMP uznał, że dane potwierdzały proponowane wskazanie.

Ostre bakteryjne zapalenie zatok

CHMP zwrócił uwagę, że ostre bakteryjne zapalenie zatok jest trudne do odróżnienia od znacznie częściej występującego wirusowego zapalenia zatok, a leczenie przeciwbakteryjne często nie jest uzasadnione. Jednakże po rozpatrzeniu przedstawionych danych, w tym badań Kristo, 2005, Falagas, 2008, Zervos, 2003, jak również przeglądu systematycznego Cochrane przeprowadzonego przez Ahovuo-Saloranta, 2008, metaanalizy według Young, 2008 i systematycznego przeglądu według Ip, 2005, CHMP uznał proponowane wskazanie za dopuszczalne.

Ostre zapalenie ucha środkowego

Na podstawie przedstawionych danych, w tym badań Hoberman, 2011, Tähtinen, 2011, Pessey, 1999, Gooch, 1996, McLinn, 1994, McLinn, 1990, Schwarz, 1991, Brodie, 1990 i Pichichero, 1990, CHMP uznał proponowane wskazanie za dopuszczalne.

Pozaszpitalne zapalenie płuc

CHMP dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych, a także zwrócił uwagę, że mniej wrażliwych patogenów nie można zwalczać przy użyciu wyższych dawek aksetylu cefuroksymu niż maksymalna dawka dobowo 500 mg ze względu na toksyczne produkty rozkładu aksetylu cefuroksymu oraz brak danych dotyczących bezpieczeństwa. Po rozpatrzeniu rozkładu wartości minimalnych stężeń hamujących (MIC) dla najczęściej występujących patogenów układu oddechowego, takich jak średnio wrażliwe na penicylinę *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *M. catarrhalis* (Bulitta i wsp., 2009), CHMP uznał, że zmiany rozkładu wartości MIC w ciągu ostatnich dziesięcioleci miały wpływ na przydatność aksetylu cefuroksymu w tym wskazaniu. CHMP stwierdził, że nie można zidentyfikować odpowiedniego schematu dawkowania zapewniającego stosowną ochronę przed mniej wrażliwymi patogenami o wartości MIC do 1 mg/l. Z tego względu CHMP uznał, że aksetyl cefuroksymu nie jest odpowiednim środkiem do empirycznego leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc i zaleca usunięcie tego wskazania.

Zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli

Po zapoznaniu się z przedstawioną dokumentacją kliniczną, która składała się z czterech odpowiednio zaprojektowanych i względnie dużych (>300 pacjentów) badań porównawczych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, CHMP uznał proponowane wskazanie za

dopuszczalne.

Zakażenia dróg moczowych

CHMP zwrócił uwagę, że nie przedstawiono żadnych badań wspierających wskazanie „zapalenie cewki moczowej”, i dlatego zaleca usunięcie tego wskazania. Po rozpatrzeniu dostępnych danych CHMP uznał, że cefuroksym może być cenną opcją leczenia we wskazaniach „odmiedniczkowe zapalenie nerek” oraz „zapalenie pęcherza moczowego”, również u dzieci i kobiet w ciąży, uznając w związku z tym te wskazania za dopuszczalne.

Rzeżączka

CHMP uznał, że leczenie aksetylem cefuroksymu może nie ograniczać dalszego przekazywania zakażenia. CHMP zauważył również, że europejskie wytyczne z 2009 r. dotyczące diagnostyki i leczenia rzeżączki u osób dorosłych nie wymieniają cefuroksymu na liście antybiotyków zalecanych w tym wskazaniu ze względu na jego suboptymalne parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne (PK/PD), które mogą prowadzić do mniejszej skuteczności i selekcji opornych szczepów bakteryjnych (Aison i wsp., 2004). Na podstawie dostępnych danych CHMP uznał, że aksetyl cefuroksymu nie jest odpowiedni do leczenia niepowikłanej rzeżączki (zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy) i w związku z tym zaleca usunięcie proponowanego wskazania.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich

CHMP zauważył, że gatunki bakterii najczęściej powiązane z zakażeniami skóry i tkanek miękkich (tj. gronkowce i paciorkowce) są wrażliwe na cefuroksym. Na podstawie dostępnych danych, w tym jednego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i kilku badań dodatkowych, CHMP uznał, że dysponuje się wystarczającymi danymi na poparcie wskazania „niepowikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich”.

Borelioza

CHMP dokonał przeglądu danych z pięciu randomizowanych badań kontrolowanych; do dwóch z tych badań włączono pacjentów w wieku >12 lat (Nadelman 1995; Lugar 1995), do jednego włączono pacjentów w wieku >15 lat (Cerar 2010), do jednego włączono dzieci w wieku <15 lat (Arnez 1995), a do jednego dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat. Na podstawie przedstawionych danych z badań CHMP uznał wskazanie do leczenia wczesnej boreliozy za dopuszczalne.

Podsumowując, CHMP przyjął następujące ujednoczone wskazania oraz sformułowania dla punktu 4.1:

„Produkt Zinnat jest wskazany w leczeniu niżej wymienionych zakażeń u osób dorosłych oraz u dzieci w wieku od 3 miesięcy (zob. punkty 4.4 oraz 5.1).

- *Ostre paciorkowcowe zapalenie migdałków i gardła.*
- *Ostre bakteryjne zapalenie zatok.*
- *Ostre zapalenie ucha środkowego.*
- *Zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli.*
- *Zapalenie pęcherza moczowego.*
- *Odmiedniczkowe zapalenie nerek.*
- *Niepowikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich.*
- *Leczenie wczesnej boreliozy.*

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania środków przeciwbakteryjnych”.

Punkt 4.2 - Dawkowanie i sposób podawania

CHMP zwrócił uwagę na duży stopień rozbieżności we wskazaniach zatwierdzonych w drodze procedur krajowych i dlatego dokonał przeglądu dostępnych danych wspierających ujednoczony punkt 4.2. CHMP uznał, że dostępne dane kliniczne i farmakokinetyczne/farmakodynamiczne (PK/PD) potwierdzają, że schemat podawania aksetylu cefuroksymu dwa razy na dobę jest dawkowaniem skutecznym, a stosowanie aksetylu cefuroksymu podawanego trzy razy na dobę nie znajduje potwierdzenia w danych klinicznych i danych dotyczące bezpieczeństwa. CHMP dokonał przeglądu wytycznych dotyczących dawkowania w poszczególnych wskazaniach i zgodził się, że zakażenie, co do którego podejrzewa się lub potwierdzono, że zostało spowodowane przez mniej wrażliwy gatunek bakterii (taki jak średnio wrażliwe na penicylinę *S. pneumonia*, *M. catarrhalis* i *H. influenzae*), należy leczyć podając 500 mg co 12 godzin. Dla wskazania zapalenie pęcherza

moczowego, CHMP zalecił schemat dawkowania u osób dorosłych 250 mg dwa razy na dobę w celu zapewnienia odpowiedniego stężenia cefuroksymu w drogach moczowych, a tym samym wyeliminowania kluczowych powiązanych z infekcją uropatogenów. U dzieci w przypadku wskazania zapalenia pęcherza moczowego CHMP zalecił dawkę 15 mg/kg dwa razy na dobę (250 mg dwa razy na dobę do 500 mg na dobę). W odniesieniu do boreliozy, CHMP uznał, że istniejące dane kliniczne wspierają leczenie przez 14 dni, w przedziale od 10 do 21 dni (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis, 2010) u osób dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. W odniesieniu do populacji dzieci i młodzieży CHMP uznał, że dawkowanie powinno wynosić 15 mg/kg dwa razy na dobę, maksymalnie 250 mg dwa razy na dobę. Intensywnie analizowano punkt dotyczący pacjentów pediatrycznych, w tym aktualizowano tabelę zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci o wadze poniżej 40 kg, w celu opisanego we wskazaniu dawkowania i czasu trwania; analizowano również obliczanie dawki na podstawie masy ciała pacjenta. CHMP zgodził się również co do wieku granicznego, stwierdzając, że nie ma doświadczeń dotyczących stosowania produktu Zinnat u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy. Podsumowując, CHMP przyjął ujednoczone zalecenia dawkowania dla osób dorosłych i dzieci.

CHMP wprowadził twierdzenie informujące, że ze względu na różnice w biodostępności i krzywej zależności stężenia od czasu aktylu cefuroksymu w postaci zawiesiny nie jest biorównoważny do tabletek i nie można ich wzajemnie sobą zastępować z przeliczaniem miligramów na miligramy. Ze względu na znaczne zmniejszenie ekspozycji na lek czynny podczas przechodzenia do postaci doustnej, CHMP zalecił usunięcie opcji terapii sekwencyjnej od podawania pozajelitowego do podawania doustnego u wszystkich pacjentów.

W odniesieniu do pacjentów z niewydolnością nerek, CHMP dokonał przeglądu danych i uznał proponowane wytyczne dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek za dopuszczalne. W odniesieniu do pacjentów z niewydolnością wątroby, CHMP zwrócił uwagę na brak dostępnych danych. Podsumowując, CHMP przyjął ujednoczone sformułowania dla punktu 4.2.

Niewielkie rozbieżności w innych punktach charakterystyki produktu leczniczego, oznakowaniu opakowań i ulotce dla pacjenta

CHMP przyjął także ujednoczone sformułowania dla pozostałych punktów charakterystyki produktu leczniczego Zinnat i dostosował oznakowanie opakowań oraz ulotkę dla pacjenta do przyjętej ujednoczonej charakterystyki produktu leczniczego.

Podstawy zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta

Podstawą tej procedury wyjaśniającej było ujednoczenie charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta. Po rozpatrzeniu danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny, sprawozdań oceniających przedstawionych przez sprawozdawcę i stronę współoceniającą i po dyskusji naukowej przeprowadzonej wewnątrz Komitetu, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka produktu Zinnat i nazw produktów związanych jest korzystny.

Zważywszy, że:

- Komitet rozpatrzył procedurę wyjaśniającą zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE,
- Komitet przeanalizował stwierdzone rozbieżności w odniesieniu do produktu Zinnat i nazw produktów związanych dotyczące punktów omawiających wskazania terapeutyczne, dawkowanie i sposób podawania, jak również rozbieżności w pozostałych punktach charakterystyki produktu leczniczego,
- Komitet dokonał przeglądu danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny, w tym danych z badań klinicznych, piśmiennictwa naukowego i innej dokumentacji klinicznej, uzasadniających proponowane ujednoczenie informacji o produkcie,
- Komitet zgodził się na ujednoczenie charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne,

CHMP zalecił zmianę warunków dopuszczenia do obrotu produktu Zinnat i nazw produktów związanych (zob. aneks I), dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w aneksie III.