

## **Príloha II**

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny podmienok povolení na uvedenie  
na trh**

## Vedecké závery

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Zinnat a súvisiacich názvov (pozri prílohu I)

Liek Zinnat obsahuje cefuroxímiumaxetil, ktorý je perorálnym prekursorom cefuroxímu, cefalosporínovej antibakteriálnej látky druhej generácie. Cefuroxím má baktericídne účinky prostredníctvom inhibície bakteriálnych enzýmov potrebných na syntézu bunkovej steny (syntéza peptidoglykánov), takže spôsobuje bunkovú smrť. Liek Zinnat bol v Európe prvýkrát povolený na konci 80. rokov 20. storočia a je dostupný v perorálnej forme. V dôsledku rozdielnych vnútroštátnych rozhodnutí členských štátov v súvislosti s registráciou bol liek Zinnat zahrnutý do zoznamu liekov na harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). Preto sa začalo konanie pri predložení podnetu podľa článku 30 ods. 2 smernice 2001/83/ES s cieľom vyriešiť tieto rozdiely a harmonizovať tak informácie o lieku (PI) v celej EÚ.

#### Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

Výbor CHMP konštatoval veľkú mieru rozdielov v indikáciách povolených na vnútroštátnej úrovni, a preto preskúmal dostupné údaje na podporu každej jednotlivej indikácie.

#### Akútna streptokoková tonzilitída a faryngitída

Výbor CHMP preskúmal predložené údaje vrátane štúdií Aujarda, 1995, Goocha, 1993 a Scholza, 2004, ako aj štúdií Nemeckej spoločnosti pre pediatrické infekčné ochorenia a otvorenej paralelnej štúdie sponzorovanej držiteľom povolenia na uvedenie na trh uskutočnenej v centrách praktických lekárov v Spojenom kráľovstve, vo Francúzsku a v Nemecku v roku 1989, a usúdil, že na základe údajov sa podporuje navrhovaná indikácia.

#### Akútna bakteriálna sinusitída

Výbor CHMP konštatoval, že akútna bakteriálna sinusitída sa ťažko odlišuje od omnoho častejšej vírusovej sinusitídy a že antibakteriálna liečba často nie je zaručená. Výbor CHMP však preskúmal predložené údaje vrátane štúdií Krista, 2005, Falagasa, 2008 a Zervosa, 2003, ako aj systematického hodnotenia Cochrane, ktoré uskutočnil Ahovuo-Saloranta, 2008, metaanalýzy Younga, 2008 a systematického hodnotenia Ipa, 2005, a usúdil, že navrhovaná indikácia je prijateľná.

#### Akútny zápal stredného ucha

Na základe predložených údajov vrátane štúdií Hobermana, 2011, Tähtinena, 2011, Pesseyho, 1999, Goocha, 1996, McLinna, 1994, McLinna, 1990, Schwarza, 1991, Brodieho, 1990 a Pichichera, 1990 výbor CHMP usúdil, že navrhovaná indikácia je prijateľná.

#### Pneumónia získaná v komunite

Výbor CHMP preskúmal všetky dostupné údaje a tiež konštatoval, že menej citlivé patogény nemožno riadiť používaním vyšších dávok cefuroxímiumaxetilu, ako je maximálna denná dávka 500 mg, a to z dôvodu toxických produktov rozkladu cefuroxímiumaxetilu a chýbajúcich údajov o bezpečnosti. Výbor CHMP preskúmal distribúcie minimálnych inhibičných koncentrácií (MIC) pre bežné respiračné patogény, ako sú *S. pneumoniae*, *H. influenzae* a *M. catarrhalis*, ktoré sú intermediálne citlivé na penicilín (Bulitta et al, 2009), a usúdil, že zmeny v distribúciách MIC počas posledných desaťročí ovplyvnili vhodnosť cefuroxímiumaxetilu v tejto indikácii. Výbor CHMP usúdil, že nemožno identifikovať žiadny vhodný režim dávkovania, ktorým by sa zabezpečilo primerané pokrytie menej citlivých patogénov s MIC do 1 mg/l. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že cefuroxímiumaxetil nie je vhodnou látkou na empirickú liečbu pneumónie získanej v komunite, a odporúča vyňať túto indikáciu.

#### Akútne zhoršenie chronickej bronchitídy

Výbor CHMP preskúmal predloženú klinickú dokumentáciu, ktorá pozostávala zo štyroch primerane navrhnutých pomerne veľkých (> 300 pacientov) dvojito zaslepených porovnávacích štúdií, a usúdil, že navrhovaná indikácia je prijateľná.

#### Infekcie močových ciest

Výbor CHMP konštatoval, že neboli poskytnuté žiadne štúdie na podporu indikácie „uretritída“, a preto odporúča vyňať túto indikáciu. Výbor CHMP preskúmal dostupné údaje a súhlasil s tým, že

cefuroxím môže byť cennou možnosťou liečby v indikáciách „*pyelonefritída*“ a „*cystitída*“ vrátane detí a gravidných žien, a preto usúdil, že tieto indikácie sú prijateľné.

#### Gonorea

Výbor CHMP usúdil, že liečba cefuroxímiumaxetilom nemusí obmedziť ďalší prenos infekcie. Výbor CHMP tiež konštatoval, že európske usmernenie o diagnostike a liečbe gonorey u dospelých z roku 2009 neobsahuje cefuroxím na zozname antibiotík odporúčaných v tejto indikácii pre jeho suboptimálne farmakokinetické a farmakodynamické (PK/PD) vlastnosti, ktoré môžu viesť k nižšej účinnosti a k selekcii rezistentných kmeňov baktérií (Aison et al, 2004). Na základe dostupných údajov výbor CHMP dospel k záveru, že cefuroxímiumaxetil nie je vhodný na liečbu nekomplikovanej gonorey (uretritídy a cervicitídy), a preto odporúča vyňať navrhovanú indikáciu.

#### Infekcie kože a mäkkého tkaniva

Výbor CHMP konštatoval, že druhy baktérií, ktoré sa najčastejšie podieľajú na infekciách kože a mäkkého tkaniva (t. j. stafylokoky a streptokoky), sú citlivé na cefuroxím. Na základe dostupných údajov vrátane jednej dvojito zaslepenej štúdie a viacerých podporných štúdií výbor CHMP dospel k záveru, že existuje dostatok údajov na podporu indikácie „*nekomplikované infekcie kože a mäkkého tkaniva*“.

#### Lymeská choroba

Výbor CHMP preskúmal údaje z piatich randomizovaných kontrolovaných štúdií, z ktorých dve zahŕňali pacientov vo veku > 12 rokov (Nadelman, 1995, Lugar, 1995), jedna zahŕňala pacientov vo veku > 15 rokov (Cerar, 2010), jedna zahŕňala deti vo veku < 15 rokov (Arnez, 1995) a jedna deti vo veku medzi 6 mesiacmi a 12 rokmi. Na základe predložených údajov zo štúdií výbor CHMP usúdil, že indikácia liečby skorej Lymeskej choroby je prijateľná.

Na záver výbor CHMP prijal toto harmonizované indikácie a znenie časti 4.1:

*„Liek Zinnat je indikovaný na liečbu infekcií uvedených nižšie u dospelých a detí vo veku od 3 mesiacov (pozri časti 4.4 a 5.1).“*

- *Akútna streptokoková tonzilitída a faryngitída.*
- *Akútna bakteriálna sinusitída.*
- *Akútny zápal stredného ucha.*
- *Akútne zhoršenie chronickej bronchitídy.*
- *Cystitída.*
- *Pyelonefritída.*
- *Nekomplikované infekcie kože a mäkkého tkaniva.*
- *Liečba Lymeskej choroby.*

*Treba zobrať do úvahy oficiálne usmernenie týkajúce sa správneho používania antibakteriálnych látok.“*

#### Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

Výbor CHMP konštatoval veľkú mieru rozdielov v dávkovaní a odporúčaní schválených na vnútroštátnej úrovni, a preto preskúmal dostupné údaje na podporu harmonizovania časti 4.2. Výbor CHMP usúdil, že dostupné klinické údaje a údaje o PK/PD potvrdzujú, že režim podávania cefuroxímiumaxetilu dvakrát denne predstavuje účinné dávkovanie, a že klinické údaje a údaje o bezpečnosti nepodporujú podávanie cefuroxímiumaxetilu trikrát denne. Výbor CHMP preskúmal odporúčania pre dávkovanie pre každú jednotlivú indikáciu a súhlasil s tým, že podozrenia na infekciu alebo preukázané infekcie spôsobené menej citlivými druhmi baktérií (napríklad *S. pneumonia*, *M. catarrhalis* a *H. influenzae*, ktoré sú intermediálne citlivé na penicilín) sa majú liečiť dávkou 500 mg podávanou každých 12 hodín. V prípade indikácie cystitídy výbor CHMP odporučil režim dávkovania u dospelých 250 mg BID na zaistenie primeranej koncentrácie cefuroxímu v moči, a teda na odstránenie príslušných kľúčových uropatogénov. U detí výbor CHMP podobne odporučil dávkovanie 15 mg/kg BID (250 mg dvakrát denne, maximálne 500 mg denne) pri indikácii cystitídy. V prípade Lymeskej choroby výbor CHMP usúdil, že existujúce klinické údaje podporujú liečbu trvajúcu 14 dní s rozsahom 10 až 21 dní (Spoločný postup Európskej únie v oblasti Lymeskej boreliózy, 2010) u dospelých a pediatrických pacientov. Pokiaľ ide o pediatrickú populáciu, výbor CHMP súhlasil s tým, že dávkovanie má byť 15 mg/kg dvakrát denne s maximom 250 mg dvakrát denne. Časť týkajúca sa pediatrických pacientov bola značne revidovaná vrátane tabuľky odporúčaní pre dávkovanie u detí s hmotnosťou nižšou ako 40 kg, a to tak, aby opisovala

dávkovanie a trvanie pre každú indikáciu, ako aj výpočty dávkovania v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta. Výbor CHMP tiež súhlasil s hraničným vekom, pričom vyhlásil, že neexistujú žiadne skúsenosti s používaním lieku Zinnat u detí mladších ako 3 mesiace. Na záver výbor CHMP prijal harmonizované odporúčania pre dávkovanie u dospelých a detí.

Výbor CHMP vložil vyhlásenie, v ktorom sa upozorňuje na to, že cefuroxímiumaxetil vo forme suspenzie nie je bioekvivalentný s tabletovou formou a že tieto formy nie sú zameniteľné metódou miligram za miligram v dôsledku rozdielov v biologickej dostupnosti a krivke koncentrácie v čase. Výbor CHMP vyňal možnosť sekvenčnej liečby s parenterálnym a následným perorálnym podávaním u všetkých pacientov z dôvodu významného zníženia vystavenia liečivu pri prechode na perorálnu formu.

V prípade pacientov s poškodením obličiek výbor CHMP preskúmal údaje a dospel k záveru, že navrhované usmernenia pre dávkovanie u pacientov s poškodením obličiek sú prijateľné. Výbor CHMP konštatoval, že u pacientov s poškodením obličiek nie sú dostupné žiadne údaje. Na záver výbor CHMP prijal harmonizované znenie časti 4.2.

#### Menej významné rozdiely v ďalších častiach SPC, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov

Výbor CHMP prijal aj harmonizované znenie ostatných častí SPC lieku Zinnat a zosúladil označenie obalu a písomnú informáciu pre používateľov s prijatým harmonizovaným SPC.

### ***Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii pre používateľov***

Základom tohto postupu pri predložení podnetu bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov. Výbor CHMP vzal do úvahy údaje predložené držiteľom povolenia na uvedenie na trh, hodnotiace správy spravodajcu a spolupracujúceho spravodajcu a vedecké diskusie vo výbore a prijal stanovisko, že pomer prínosu a rizika lieku Zinnat a súvisiacich názvov je priaznivý.

Keďže

- výbor zvažil podnet podľa článku 30 smernice 2001/83/ES,
- výbor zvažil identifikované rozdiely týkajúce sa lieku Zinnat a súvisiacich názvov v častiach o terapeutických indikáciách a dávkovaní a spôsobe podávania, ako aj v ostatných častiach SPC,
- výbor preskúmal údaje predložené držiteľom povolenia na uvedenie na trh vrátane údajov z klinických skúšaní, publikovanej literatúry a inej klinickej dokumentácie odôvodňujúcich navrhovanú harmonizáciu informácií o lieku,
- výbor súhlasil s harmonizáciou súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov navrhovanou držiteľmi povolenia na uvedenie na trh,

výbor CHMP odporučil zmenu podmienok povolení na uvedenie na trh, pre ktoré sú súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov uvedené v prílohe III pre liek Zinnat a súvisiace názvy (pozri prílohu I).