

## **Bilaga II**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för  
godkännandena för försäljning**

## Vetenskapliga slutsatser

### Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Zinnat och associerade namn (se bilaga I)

Zinnat innehåller cefuroxim axetil som är en oral fördrag av cefuroxim, en andra generationens antibakteriell cefalosporin. Cefuroxim utövar en bakteriedödande effekt genom att hämma bakterieenzymerna som är nödvändiga för cellväggarnas uppbyggnad (peptidoglykansyntes), och framkallar på så vis celldöd. Zinnat godkändes första gången i Europa under sent 1980-tal och finns som orala formuleringar. Zinnat fördes upp på förteckningen över produkter vars produktresumé skulle harmoniseras till följd av medlemsstaternas divergerande nationella beslut om godkännandet av denna produkt. En hänskjutning i enlighet med artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG inleddes därför för att åtgärda dessa skillnader och på så vis harmonisera produktinformationen inom hela EU.

#### Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

CHMP lade märke till de stora skillnaderna i de nationellt godkända indikationerna och granskade därför de tillgängliga data som stödjer varje enskild indikation.

##### Akut streptokocktonsillit och faryngit

Efter att ha granskat de inlämnade uppgifterna, bland annat studier av Aujard, 1995, Gooch, 1993 och Scholz, 2004, samt studier av det tyska sällskapet för pediatrika infektionssjukdomar och en öppen, parallell gruppstudie som sponsrats av innehavaren av godkännande för försäljning som utfördes inom primärvården i Storbritannien, Frankrike och Tyskland 1989, fann CHMP att uppgifterna stödjer den föreslagna indikationen.

##### Akut bakteriell sinusit

CHMP noterade att akut bakteriell sinusit är svår att skilja från den mycket vanligare viral sinusit och att antibakteriell behandling oftast inte är nödvändig. Men efter att ha granskat de inlämnade uppgifterna, bland annat studier av Kristo, 2005, Falagas, 2008, Zervos, 2003 samt en Cochrane systematisk granskning utförd av Ahovuo-Saloranta, 2008, en metaanalys av Young, 2008 och en systematisk granskning av Ip, 2005, fann CHMP att den föreslagna indikationen kan accepteras.

##### Akut mediaotit

Mot bakgrund av de inlämnade uppgifterna, bland annat studier av Hoberman, 2011, Tähtinen, 2011, Pessey, 1999, Gooch, 1996, McLinn, 1994, McLinn, 1990, Schwarz, 1991, Brodie, 1990 samt Pichichero, 1990, fann CHMP att den föreslagna indikationen kan accepteras.

##### Samhällsförvärd pneumoni

CHMP granskade alla tillgängliga data och noterade dessutom att mindre känsliga patogener inte kan behandlas med högre doser av cefuroxim axetil än den maximala dagliga dosen på 500 mg, till följd av toxiska nedbrytningsprodukter av cefuroxim axetil och brist på säkerhetsdata. Efter att ha granskat fördelningen av minsta inhiberande koncentrationer (MIC) för vanliga patogener i andningsvägarna såsom penicillin-intermediära *S. pneumoniae*, *H. influenzae* och *M. catarrhalis* (Bulitta et al, 2009), fann CHMP att förändringarna i MIC-fördelningar över de senaste årtiondena har påverkat cefuroxim axetils lämplighet vid denna indikation. CHMP fann att ingen passande dosering kunde identifieras som skulle tillhandahålla adekvat täckning för mindre känsliga patogener som har MIC upp till 1 mg/L. CHMP drog därför slutsatsen att cefuroxim axetil inte är ett lämpligt medel för empirisk behandling av samhällsförvärd pneumoni och rekommenderar att denna indikation tas bort.

##### Akuta exacerbationer av kronisk bronkit

Efter att ha granskat den inlämnade kliniska dokumentationen, bestående av fyra adekvat utformade, relativt stora (>300 patienter) dubbelblinda, jämförande studier, fann CHMP att den föreslagna indikationen kan accepteras.

##### Urinvägsinfektioner

CHMP noterade att inga studier hade tillhandahållits till stöd för indikationen "uretrit" och rekommenderar därför att denna indikation tas bort. Efter att ha granskat de tillgängliga

uppgifterna godtog CHMP att cefuroxim kan vara en värdefull behandling vid indikationerna "pyelonefrit" och "cystit", inräknat hos barn och gravida kvinnor och fann därför att dessa indikationer kan accepteras.

### Gonorré

CHMP fann att behandling med cefuroxim axetil kanske inte skulle begränsa vidare överföring av infektionen. CHMP noterade också att "European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults" från 2009 inte innefattar cefuroxim i förteckningen över rekommenderade antibiotika vid denna indikation till följd av dess suboptimala farmakokinetiska och farmakodynamiska (PK/PD) egenskaper, som kan leda till sämre effekt och selektion av de resistenta bakteriestammarna (Aison et al, 2004). Mot bakgrund av de tillgängliga uppgifterna drog CHMP slutsatsen att cefuroxim axetil inte är lämpligt vid behandling av okomplicerad gonorré (uretrit och cervicit) och rekommenderar därför att den föreslagna indikationen tas bort.

### Hud- och mjukvävnadsinfektioner

CHMP noterade att de bakteriearter som oftast är inblandade i hud- och mjukvävnadsinfektioner (dvs. stafylokocker och streptokocker) är känsliga för cefuroxim. Utifrån de tillgängliga uppgifterna, inräknat en dubbelblind studie och flera understödjande studier, drog CHMP slutsatsen att det finns tillräckliga data till stöd för indikationen "okomplicerade hud- och mjukvävnadsinfektioner".

### Borrelios

CHMP granskade uppgifterna från fem randomiserade kontrollerade studier, av vilka två studier omfattade patienter >12 års ålder (Nadelman 1995; Lugar 1995), en studie omfattade patienter >15 års ålder (Cerar 2010), en studie omfattade barn < 15 års ålder (Arnez 1995) och en studie omfattade barn mellan 6 månader – 12 års ålder. Utifrån de inlämnade uppgifterna fann CHMP att indikationen för behandling av tidig borrelios kan accepteras.

Sammanfattningsvis antog CHMP följande harmoniserade indikationer och ordalydelse för avsnitt 4.1:

*"Zinnat är indicerat för behandling av nedan förtecknade infektioner hos vuxna och barn från 3 månaders ålder (se avsnitt 4.4 och 5.1).*

- Akut streptokocktonsillit och faryngit.
- Akut bakteriell sinusit.
- Akut mediaotit.
- Akuta exacerbationer av kronisk bronkit.
- Cystit.
- Pyelonefrit.
- Okomplicerade hud- och mjukvävnadsinfektioner.
- Behandling av tidig borrelios.

*Hänsyn ska tas till de officiella riktlinjerna om lämplig användning av antibakteriella medel."*

### Avsnitt 4.2 - Dosering och administreringssätt

CHMP lade märke till de stora skillnaderna i de nationellt godkända doseringarna och rekommendationerna och granskade därför de tillgängliga uppgifterna till stöd för ett harmoniserat avsnitt 4.2. CHMP fann att de tillgängliga kliniska uppgifterna och PK/PD-uppgifterna bekräftar att behandling två gånger dagligen med cefuroxim axetil är en effektiv dos och att användningen av cefuroxim axetil tre gånger dagligen inte stöds av de kliniska uppgifterna och säkerhetsuppgifterna. CHMP granskade dosrekommendationerna för varje enskild indikation och godtog att infektioner som misstänks eller bevisas bero på mindre känsliga bakteriearter (såsom penicillin-intermediära *S. pneumonia*, *M. catarrhalis* och *H. influenzae*) ska behandlas med 500 mg administrerat var 12:e timme. För cystit-indikationen rekommenderade CHMP en dosering för vuxna på 250 mg två gånger dagligen för att säkerställa adekvata urinkoncentrationer av cefuroxim och den därigenom medförda elimineringen av centrala uropatogener. För barn rekommenderade CHMP likaså en dos på 15 mg/kg två gånger dagligen (250 mg två gånger dagligen upp till 500 mg dagligen) för cystit-indikationen. För borrelios fann CHMP att de befintliga kliniska uppgifterna gav stöd för behandling i 14 dagar, med ett intervall på 10 till 21 dagar (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis, 2010), hos vuxna och pediatrika patienter. För den pediatrika populationen godtog CHMP att dosen ska vara 15 mg/kg två gånger dagligen, och högst 250 mg två gånger dagligen.

Avsnittet om pediatrika patienter genomgick en genomgripande revidering, inräknat revidering av tabellen över doseringsrekommendationer för barn under 40 kg för att beskriva dos och duration per indikation liksom doseringsberäkningar beroende på patientens kroppsmassa. CHMP godtog dessutom en spärrålder, och menade att erfarenhet saknas av användning av Zinnat hos barn under 3 månaders ålder. Sammanfattningsvis antog CHMP harmoniserade doseringsrekommendationer för vuxna och barn.

CHMP införde kommentaren att suspensionsformen av cefuroxim axetil inte är bioekvivalent med tablettformen och inte är utbytbara milligram för milligram till följd av skillnader i biotillgänglighet och kurvan tid-koncentration. CHMP tog bort alternativet parenteral till oral daglig behandling för alla patienter, till följd av den betydande minskningen av exponering för aktivt läkemedel vid byte till den orala formuleringen.

Vad gäller patienter med nedsatt njurfunktion granskade CHMP uppgifterna och fann att de föreslagna doseringsriktlinjerna hos patienter med nedsatt njurfunktion kan accepteras. Vad gäller patienter med nedsatt leverfunktion noterade CHMP att det saknas tillgängliga data. Sammanfattningsvis antog CHMP en harmoniserad ordalydelse för avsnitt 4.2.

#### Mindre skillnader i andra avsnitt av produktresumén, märkningen och bipacksedeln

CHMP antog också en harmoniserad ordalydelse för de återstående avsnitten i produktresumén för Zinnat och bringade märkningen och bipacksedeln i överensstämmelse med den antagna harmoniserade produktresumén.

### ***Skäl till ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln***

Grunden för detta hänskjutningsförfarande var en harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln. Efter att ha övervägt de uppgifter som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning, rapportörens och medrapportörens utredningsprotokoll och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén drog CHMP slutsatsen att nytta-riskkvoten för Zinnat och associerade namn är gynnsam.

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat hänskjutningen enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén har beaktat de identifierade skillnaderna för Zinnat och associerade namn beträffande avsnitten behandlingsindikationer och dosering och administreringsätt, liksom de återstående avsnitten i produktresumén.
- Kommittén har granskat de data som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning, inräknat data från kliniska provningar, publicerad litteratur och klinisk dokumentation, som bekräftar den föreslagna harmoniseringen av produktinformationen.
- Kommittén godtog harmoniseringen av produktresumén, märkningen och bipacksedeln som föreslagits av innehavarna av godkännande för försäljning.

CHMP rekommenderar därför ändring i villkoren för godkännandena för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln återfinns i bilaga III för Zinnat och associerade namn (se bilaga I).