

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Zinnat y las denominaciones asociadas (véase el anexo I)

Zinnat contiene cefuroxima axetilo, un profármaco oral de cefuroxima, un agente antibacteriano del grupo de las cefalosporinas de segunda generación. La cefuroxima ejerce su acción bactericida inhibiendo las enzimas bacterianas necesarias para la síntesis de la pared celular (síntesis de peptidoglicanos), lo que provoca la muerte celular. Zinnat se aprobó por primera vez en Europa a principios de la década de 1980 y se encuentra disponible en formulaciones orales. Zinnat se incluyó en la lista para la armonización del resumen de las características del producto (RCP) debido a divergencias constatadas entre las decisiones nacionales tomadas por los Estados miembros con respecto a la autorización del producto arriba mencionado. Se decidió, por tanto, aplicar un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30, apartado 2, de la Directiva 2001/83/CE con el fin de resolver dichas divergencias y armonizar la información sobre el producto (IP) en toda la UE.

Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas

El CHMP apreció divergencias importantes entre las indicaciones aprobadas por los procedimientos nacionales y, en consecuencia, revisó la información disponible en apoyo de cada indicación individual.

Faringitis y amigdalitis estreptocócicas agudas

Tras revisar la información presentada, en particular los estudios de Aujard (1995), Gooch (1993) y Scholz (2004), así como los estudios de la Sociedad Alemana de Infectología Pediátrica y un estudio abierto, de grupos paralelos, patrocinado por el TAC y realizado en centros de medicina general del Reino Unido, Francia y Alemania en 1989, el CHMP consideró que los datos avalaban la indicación propuesta.

Sinusitis bacteriana aguda

El CHMP señaló que la sinusitis bacteriana aguda es difícil de diferenciar de la sinusitis vírica, mucho más habitual, y que los tratamientos antibacterianos a menudo no están justificados. Sin embargo, tras revisar la información presentada, en particular los estudios de Kristo (2005), Falagas (2008) y Zervos (2003), así como una revisión Cochrane sistemática llevada a cabo por Ahovuo-Saloranta (2008), un metaanálisis de Young (2008) y una revisión sistemática de Ip (2005), el CHMP consideró la indicación propuesta aceptable.

Otitis media aguda

Basándose en la información presentada, en particular los estudios de Hoberman (2011), Tähtinen (2011), Pessey (1999), Gooch (1996), McLinn (1994), McLinn (1990), Schwarz (1991), Brodie (1990) y Pichichero (1990), el CHMP consideró la indicación propuesta aceptable.

Neumonía adquirida en la comunidad

El CHMP revisó toda la información disponible y también señaló que los patógenos menos sensibles no pueden tratarse con dosis de cefuroxima axetilo superiores a la dosis máxima diaria de 500 mg, debido a los productos de degradación tóxicos de este fármaco y a la falta de datos de seguridad. Tras revisar las distribuciones de las concentraciones inhibitoras mínimas (CIM) para patógenos respiratorios comunes como las especies *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis* con resistencia intermedia a la penicilina (Bulitta et al., 2009), el CHMP consideró que los cambios en las distribuciones de las CIM a lo largo de las últimas décadas han repercutido sobre la idoneidad de cefuroxima axetilo para esta indicación. Estimó que no puede establecerse un régimen posológico correcto para ofrecer una cobertura adecuada a los patógenos menos sensibles que tengan una CIM de hasta 1 mg/l. El CHMP, por tanto, concluyó que cefuroxima axetilo no es un agente apropiado para el tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad, y

recomendó suprimir esta indicación.

Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica

Tras revisar la documentación clínica presentada, que consistió en 4 estudios comparativos, doble ciego, relativamente amplios (> 300 pacientes) y adecuadamente diseñados, el CHMP consideró la indicación propuesta aceptable.

Infecciones de las vías urinarias

El CHMP señaló que no se presentaron estudios que avalaran la indicación de "uretritis" y, por tanto, recomendó suprimir esta indicación. Tras revisar la información disponible, el CHMP concluyó que la cefuroxima puede ser una opción terapéutica valiosa para las indicaciones de "*pielonefritis*" y "*cistitis*", incluyendo a niños y embarazadas, por lo que se consideró aceptable para estas indicaciones.

Gonorrea

El CHMP consideró que el tratamiento con cefuroxima axetilo podría no reducir la transmisión de la infección. También constató que las directrices europeas de 2009 para el diagnóstico y tratamiento de la gonorrea en adultos (*2009 European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults*) no incluyen cefuroxima en la lista de antibióticos recomendados para esta indicación debido a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas (FC/FD) subóptimas, que pueden disminuir la eficacia e inducir la selección de cepas bacterianas resistentes (Aison et al., 2004). Basándose en la información disponible, concluyó que cefuroxima axetilo no es un fármaco adecuado para el tratamiento de la gonorrea no complicada (uretritis y cervicitis) y, por tanto, recomendó suprimir la indicación propuesta.

Infecciones de la piel y los tejidos blandos

El CHMP señaló que las especies bacterianas asociadas con más frecuencia a las infecciones de la piel y los tejidos blandos (es decir, estafilococos y estreptococos) eran sensibles a la cefuroxima. Basándose en la información disponible, en particular un estudio doble ciego y varios estudios de apoyo, concluyó que se disponía de datos suficientes que avalaban la indicación de "*infecciones no complicadas de la piel y los tejidos blandos*".

Enfermedad de Lyme

El CHMP revisó la información procedente de 5 estudios controlados y aleatorizados, de los cuales 2 incluyeron pacientes mayores de 12 años (Nadelman, 1995; Lugar, 1995), 1 incluyó pacientes mayores de 15 años (Cerar, 2010), 1 incluyó a niños menores de 15 años (Arnez, 1995) y 1 incluyó a niños con edades comprendidas entre los 6 meses y los 12 años. Basándose en los datos de los estudios presentados, consideró aceptable la indicación para el tratamiento de la enfermedad de Lyme en estadios tempranos.

En resumen, el CHMP aprobó las siguientes indicaciones armonizadas y el texto para la sección 4.1:

"Zinnat está indicado en el tratamiento de las infecciones señaladas a continuación, en adultos y niños a partir de los 3 meses de edad (véase las secciones 4.4 y 5.1)."

- *Faringitis y amigdalitis estreptocócicas agudas.*
- *Sinusitis bacteriana aguda.*
- *Otitis media aguda.*
- *Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica.*
- *Cistitis.*
- *Pielonefritis.*
- *Infecciones no complicadas de la piel y los tejidos blandos.*
- *Tratamiento de la enfermedad de Lyme en estadios tempranos.*

Deben seguirse las directrices oficiales sobre el uso adecuado de los agentes antibacterianos."

Sección 4.2 - Posología y forma de administración

El CHMP observó que existía un amplio abanico de divergencias entre las posologías aprobadas por procedimientos nacionales y las recomendaciones y, en consecuencia, revisó la información disponible con el fin de crear una sección 4.2 armonizada. Consideró que los datos clínicos y de FC/FD disponibles confirman que la administración de cefuroxima axetilo dos veces al día es un régimen posológico eficaz y que la administración del fármaco tres veces al día no está avalada por los datos clínicos y de seguridad. Revisó las recomendaciones posológicas para cada indicación en particular y concluyó que las infecciones provocadas por especies bacterianas presunta o demostradamente menos sensibles (como *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* y *H. influenzae* con resistencia intermedia a la penicilina) deben tratarse con 500 mg administrados cada 12 horas. Para la indicación de cistitis, recomendó un régimen posológico en adultos de 250 mg dos veces al día, con el fin de garantizar unas concentraciones urinarias adecuadas de cefuroxima y erradicar los principales uropatógenos implicados. En niños, la recomendación para la indicación de cistitis fue de 15 mg/kg dos veces al día (máximo 250 mg dos veces al día hasta los 500 mg diarios). En la enfermedad de Lyme, consideró que hay datos clínicos que avalan el tratamiento durante 14 días, con un rango de 10 a 21 días (*European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis, 2010*), en pacientes adultos y pediátricos. En el caso de la población pediátrica, estuvo de acuerdo en que la dosis debe ser de 15 mg/kg dos veces al día hasta un máximo 250 mg dos veces al día. La sección correspondiente a los pacientes pediátricos se revisó de forma extensa, incluyendo una revisión de la tabla de recomendaciones posológicas para niños con peso inferior a 40 kg, con el fin de describir la dosis y duración para cada indicación, así como los cálculos posológicos en función de la masa corporal del paciente. Estuvo también de acuerdo en un valor umbral, señalando que no existe experiencia en el uso de Zinnat en niños menores de 3 meses de edad. En resumen, el CHMP adoptó unas recomendaciones posológicas armonizadas para adultos y niños.

El CHMP insertó una declaración advirtiendo que la formulación en suspensión de cefuroxima axetilo no es bioequivalente a la formulación en comprimidos y no es intercambiable en igualdad de miligramos, debido a las diferencias en cuanto a biodisponibilidad y en la curva de concentración-tiempo. Eliminó la opción del tratamiento secuencial parenteral-oral para todos los pacientes, debido a que se reduce significativamente la exposición al fármaco activo cuando se cambia de la formulación parenteral a la oral.

Respecto a los pacientes con insuficiencia renal, el CHMP revisó la información y consideró aceptables las indicaciones posológicas propuestas. Para los pacientes con insuficiencia hepática, señaló que no hay datos disponibles. En resumen, el CHMP adoptó una redacción armonizada para la sección 4.2.

Divergencias menores en otras secciones del RCP, etiquetado y prospecto

El CHMP adoptó también una redacción armonizada para las restantes secciones del RCP de Zinnat y adaptó el etiquetado y el prospecto de acuerdo con el RCP armonizado.

Motivos para la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

La base para este procedimiento de arbitraje fue la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto. Tras examinar la información presentada por el titular de la autorización de comercialización, así como los informes de evaluación del ponente y el ponente adjunto, y una vez efectuados los debates internos, el CHMP concluyó que la relación beneficio-riesgo para Zinnat y las denominaciones asociadas es favorable.

Considerando que

- el Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE;
- el Comité ha examinado las divergencias identificadas para Zinnat y las denominaciones asociadas, tanto en las secciones Indicaciones terapéuticas y Posología y forma de administración, como en las restantes secciones del RCP;
- el Comité ha revisado la información presentada por el TAC, que incluye datos procedentes de estudios clínicos, artículos publicados en la bibliografía médica y documentación clínica, para justificar la armonización de la información sobre el producto propuesta;
- el Comité está de acuerdo en la armonización del resumen de características del producto, el etiquetado y el prospecto, propuesta por los titulares de la autorización de comercialización;

el CHMP ha recomendado la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización, a cuyo efecto se incluyen en el anexo III el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto para Zinnat y las denominaciones asociadas (véase el anexo I).