

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő változtatások indoklása**

Tudományos következtetések

A Zinnat és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A Zinnat cefuroxim-axetilt tartalmaz, amely egy második generációs cefalosporin antibiotikum, a cefuroxim orális ún. gyógyszer-előanyaga. A cefuroxim baktericid hatást fejt ki a sejtfalszintézishez (peptidoglikán-szintézishez) szükséges bakteriális enzimek gátlása révén, ami végül sejthalálhoz vezet. A Zinnat-ot Európában először a nyolcvanas évek elején engedélyezték, és szájon át szedhető készítmények formájában kapható. A Zinnat-ot felvették az alkalmazási előírás harmonizációját igénylő gyógyszerek listájára, a tagállamok által a fent említett termék forgalomba hozatali engedélyezésére vonatkozóan hozott eltérő nemzeti határozatok miatt. Ezért a 2001/83/EK irányelv 30. cikke értelmében egy betérjesztést kezdeményeztek az említett eltérések megoldása és a terméktájékoztató európai uniósbeli harmonizációja érdekében.

4.1 pont Terápiás javallatok

A CHMP megállapította, hogy a nemzeti szinten engedélyezett javallatok nagymértékben eltérnek egymástól, és ezért felülvizsgálta az egyes indikációkkal kapcsolatosan rendelkezésre álló adatokat.

Streptococcus-okozta akut tonsillitis és pharyngitis

A benyújtott adatok áttekintése után, ideértve az Aujard (1995), Gooch (1993) és Scholz (2004) által levezetett vizsgálatokat, továbbá a német gyermekgyógyászati fertőző betegségek társasága által végzett vizsgálatokat, valamint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának megbízásából egyesült királyságbeli, franciaországi és németországi háziorvosi központokban 1989-ban végzett nyílt elrendezésű, párhuzamos csoportos klinikai vizsgálatot is, a CHMP úgy vélte, hogy az adatok alátámasztják ezt a javallatot.

Akut bakteriális sinusitis

A CHMP megjegyezte, hogy az akut bakteriális sinusitist nehéz elkülöníteni a sokkal gyakoribb vírusos sinusitistől, így az antibakteriális kezelésre gyakran nincs szükség. A benyújtott adatok áttekintése után azonban, ideértve a Kristo (2005), Falagas (2008) és Zervos (2003) által levezetett vizsgálatokat, továbbá az Ahovuo-Saloranta által 2008-ban végzett Cochrane-féle szisztematikus áttekintést, a Young által 2008-ban végzett metaanalízist, valamint az Ip által 2005-ben végzett szisztematikus áttekintést, a CHMP elfogadhatónak találta a javallatot.

Akut otitis media

A benyújtott adatok alapján, ideértve a Hoberman (2011), Tähtinen (2011), Pessey (1999), Gooch (1996), McLinn (1994, 1990), Schwarz (1991), Brodie (1990) és Pichichero (1990) által levezetett vizsgálatokat, a CHMP elfogadhatónak találta a javallatot.

Közösségben szerzett pneumonia

A CHMP áttekintette a rendelkezésre álló valamennyi adatot, és megállapította, hogy a kevésbé érzékeny kórokozókat nem lehet a maximális 500 mg-os napi dózissal magasabb cefuroxim-axetil adagokkal kezelni a cefuroxim-axetil toxikus bomlástermékei, valamint a biztonságossági adatok hiánya miatt. Miután áttekintette a minimális gátló koncentrációk (MIC) eloszlását a gyakoribb légúti kórokozók esetében, mint amilyenek pl. a *S. pneumoniae*, a *H. influenzae* és a *M. catarrhalis* (Bulitta és mtsai, 2009), a CHMP úgy vélte, hogy a MIC eloszlásban az utóbbi évtizedekben bekövetkezett változások befolyásolják a cefuroxim-axetil megfelelőségét ebben az indikációban. A CHMP úgy vélte, hogy nincs olyan alkalmas adagolási rend, amely megfelelő lefedést biztosítana az akár 1 mg/l MIC értéket is elérő, kevésbé érzékeny kórokozók esetében. A CHMP ezért arra a következtetésre jutott, hogy a cefuroxim-axetil nem megfelelő készítmény a közösségben szerzett pneumonia empirikus kezelésére, így javasolja az indikáció eltávolítását a terméktájékoztatóból.

Krónikus bronchitis akut exacerbációja

A benyújtott klinikai dokumentáció áttekintése után, amely négy megfelelő elrendezésű, viszonylag nagy kiterjedésű (> 300 beteg) kettős-vak, összehasonlító vizsgálat adatait tartalmazta, a CHMP elfogadhatónak találta a javallatot.

Húgyuti fertőzések

A CHMP megjegyezte, hogy nem állt rendelkezésre egyetlen olyan vizsgálat sem, amely alátámasztotta volna az „urethritis” javallatot, így javasolja az indikáció eltávolítását a terméktájékoztatóból. A rendelkezésre álló adatok áttekintése után a CHMP egyetértett azzal, hogy a cefuroxim értékes kezelési lehetőség lehet „pyelonephritis” és „cystitis” javallatokban, gyermekek és terhes nők esetében is, ezért elfogadhatónak találta ezeket a javallatokat.

Gonorrhoea

A CHMP úgy vélte, hogy a cefuroxim-axetil kezelés nem feltétlenül képes csökkenteni a betegség továbbterjedését. A CHMP azt is megjegyezte, hogy a felnőttkori gonorrhoea diagnózisára és kezelésére vonatkozó 2009-es európai irányelvekben a cefuroxim nem szerepel az ebben az indikációban ajánlott antibiotikumok listáján szuboptimális farmakokinetikai és farmakodinamikai (PK/PD) jellemzői miatt, amelyek a hatékonyság romlásához és rezisztens baktériumtörzsek kiválasztódásához vezethetnek (Aison és mtsai, 2004). A rendelkezésre álló adatok alapján a CHMP megállapította, hogy a cefuroxim-axetil nem megfelelő a szövődménymentes gonorrhoea (urethritis és cervicitis) kezelésére, így javasolja az indikáció eltávolítását a terméktájékoztatóból.

Bőr- és lágyrészfertőzések

A CHMP megállapította, hogy a bőr- és lágyrészfertőzéseket okozó leggyakoribb baktériumfajták (azaz a staphylococcusok és a streptococcusok) érzékenyek a cefuroximra. A rendelkezésre álló adatok alapján, ideértve egy kettős-vak, és néhány támogató vizsgálatot is, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az adatok elegendőek a „szövődménymentes bőr- és lágyrészfertőzések ” javallat alátámasztására.

Lyme-kór

A CHMP öt randomizált, kontrollált vizsgálat adatait tekintette át, melyek közül kettőben a betegek 12 évesnél idősebbek voltak (Nadelman 1995; Lugar 1995), egy vizsgálatban az életkor 15 év fölötti volt (Cerar 2010), egy másikban 15 év alattiak vettek részt (Arnez 1995), és végül egy vizsgálatban a betegek életkora 6 hónap és 12 év között mozgott. A benyújtott vizsgálati adatok alapján a CHMP elfogadhatónak találta a Lyme-kór korai szakaszának kezelésére vonatkozó javallatot.

Összefoglalva, a CHMP a következő harmonizált javallatokat és megfogalmazást fogadta el a 4.1 ponttal kapcsolatosan:

„A Zinnat a felnőttek és 3 hónaposnál idősebb gyermekek alábbiakban felsorolt fertőzésének kezelésére javallt (lásd a 4.4 és 5.1 pontokat).

- *Streptococcus-okozta akut tonsillitis és pharyngitis*
- *Akut bakteriális sinusitis*
- *Akut otitis media*
- *Krónikus bronchitis akut exacerbációja*
- *Cystitis*
- *Pyelonephritis*
- *Szövődménymentes bőr- és lágyrészfertőzések*
- *A Lyme-kór korai szakaszának kezelése*

Figyelembe kell venni az antibiotikumok megfelelő használatával kapcsolatos hivatalos iránymutatást is.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A CHMP megállapította, hogy a nemzeti szinten engedélyezett adagolások és javallatok között jelentős eltérések vannak, ezért felülvizsgálta a rendelkezésre álló adatokat egy harmonizált 4.2

pont alátámasztásához. A CHMP úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló klinikai és PK/PD adatok megerősítik, hogy a cefuroxim-axetil naponta kétszeri adagolási rendje hatékony dózist jelent, és hogy a cefuroxim-axetil napi háromszori adagolását a klinikai és biztonságossági adatok nem támasztják alá. A CHMP áttekintette az adagolási javallatokat minden egyes indikáció esetében és egyetértett azzal, hogy az olyan fertőzéseket, amelyeket gyaníthatóan vagy bizonyítottan kevésbé érzékeny baktériumfajok okoznak (mint pl. a penicillin köztes *S. pneumoniae*, a *M. catarrhalis* és a *H. influenzae*) 12 óránként alkalmazott 500 mg cefuroximmal kell kezelni. Cystitis indikációban a CHMP felnőttek esetében naponta kétszer alkalmazott 250 mg-ot javasol, a megfelelő cefuroxim vizeletkoncentrációk biztosítása, és így módon a fertőzésben szerepet játszó legfőbb uropatógének eradikálása érdekében. Gyermekeknél a CHMP hasonlóképpen naponta kétszer alkalmazott 15 mg/kg (250–500 mg naponta kétszer) adagot javasolt cystitis esetére. Lyme-kór esetében a CHMP úgy vélte, hogy a létező klinikai adatok a 14 napos kezelést támasztották alá, 10 és 21 napos kezelési tartomány mellett (Az Európai Unió összehangolt fellépése a Lyme-borreliosis szemből, 2010), felnőtteknél és gyermekeknél egyaránt. A gyermekpopuláció tekintetében a CHMP egyetértett azzal, hogy az adag naponta kétszer alkalmazott 15 mg/kg legyen, amely legfeljebb naponta kétszer adott 250 mg-ot érhet el. A CHMP a gyermekekre vonatkozó pontot nagymértékben átdolgozta, a 40 kg alatti gyermekek adagolási javallatait tartalmazó táblázatot is ideértve, az indikációnkénti adagolási mennyiség és időtartam, valamint a testtömegindex alapján történő adagszámítások meghatározása érdekében. A CHMP egyetértett az életkor töréspont meghatározásával is, kijelentve, hogy nincsenek tapasztalatok a Zinnat 3 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazását illetően. Összefoglalva, a CHMP elfogadta a felnőttekre és gyermekekre vonatkozó harmonizált adagolási ajánlásokat.

A CHMP beillesztett egy nyilatkozatot miszerint a cefuroxim-axetil szuszpenziós készítmény nem bioekvivalens a tablettá formájú készítménnyel, és a készítményeket eltérő biohasznosulásuk és idő-koncentráció görbéjük miatt nem lehet egymással felcserélni csupán a hatóanyagtartalom milligramm/milligramm alapon történő átszámításával. A CHMP eltávolította a parenterálisról orálisra váltó szekvenciális terápiás lehetőséget a terméktájékoztatóból valamennyi beteg esetében tekintettel arra, hogy a szájon át adható készítményre váltáskor az aktív gyógyszer-expozíció jelentős mértékben csökken.

A károsodott vesefunkciójú betegeket illetően a CHMP áttekintette az adatokat és arra a következtetésre jutott, hogy a vesekárosodott betegek esetében ajánlott adagolási irányelvek elfogadhatóak. A májkárosodott betegeket illetően a CHMP megállapította, hogy nem állnak rendelkezésre adatok. Összefoglalva, a CHMP elfogadta a 4.2 pont harmonizált megfogalmazását.

Az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató egyéb pontjainak kisebb eltérései

A CHMP elfogadta továbbá a Zinnat alkalmazási előírásának többi pontjára vonatkozó harmonizált megfogalmazást is, továbbá a címkeszöveget és betegtájékoztatót is megváltoztatta az elfogadott harmonizált alkalmazási előírással megegyezően.

Az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításának indoklása

A betérjesztési eljárás célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizációja volt. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatokat, a jelentéstevő és a társelőadó értékelő jelentését és a bizottságon belül folytatott tudományos vitát figyelembe véve a CHMP úgy vélte, hogy a Zinnat és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvező.

Mivel

- a bizottság megfontolta a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti betérjesztést,

- a bizottság tekintetbe vette a Zinnat és kapcsolódó nevek esetében a terápiás javallatok, valamint az adagolás és alkalmazás pontokban, továbbá az alkalmazási előírás többi pontjában mutatkozó azonosított különbségeket,
- a bizottság felülvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, a terméktájékoztató javasolt harmonizációját indokló adatokat, amelyek többek között klinikai vizsgálatokból, a szakirodalomból és a klinikai dokumentációból származtak,
- a bizottság egyetértett az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizációjával, melyet a forgalomba hozatali engedély jogosultjai javasoltak,

a CHMP javasolta a Zinnat és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyeiben (melyek alkalmazási előírása, címkeszövege és betegtájékoztatója a III. mellékletben van feltüntetve) található feltételek módosítását.