

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros teisių sąlygas

Mokslinės išvados

Zinnat ir susijusių pavadinimų mokslinio vertinimo bendroji santrauka (žr. I priedą)

Zinnat sudėtyje yra cefuroksimo aksetilo – geriamojo antrosios kartos cefalosporinų grupės antibakterinio vaisto cefuroksimo provaisto. Cefuroksimas veikia bakterijas slopindamas jų fermentus, kurie būtini ląstelės sienelių sintezei (peptidoglikano sintezei), taip sukeldamas ląstelių žūtį. Zinnat rinkodaros teisė Europoje pirmą kartą suteikta praėjusio amžiaus 9-o dešimtmečio pabaigoje, o jis tiekiamas geriamųjų preparatų forma. Į preparatų, kurių preparato charakteristikų santraukas reikia suderinti, sąrašą Zinnat įtrauktas dėl to, kad valstybės narės priėmė skirtingus nacionalinius sprendimus dėl minėto preparato rinkodaros teisės suteikimo. Todėl pradėta Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnio 2 dalyje numatyta kreipimosi procedūra siekiant pašalinti šiuos skirtumus ir taip suderinti preparato informacinius dokumentus visoje ES.

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) pastebėjo, kad labai skiriasi nacionaliniu lygmeniu patvirtintos indikacijos, todėl persvarstė turimus kiekvieną indikaciją pagrindžiančius duomenis.

Ūminis streptokokų sukeltas tonzilitas ir faringitas

Persvarstęs pateiktus duomenis, įskaitant *Aujard* (1995), *Gooch* (1993) ir *Scholz* (2004) atliktus tyrimus, taip pat Vokietijos vaikų infekcinių ligų draugijos tyrimus ir rinkodaros teisės turėtojų finansuotą atvirą paralelinių grupių tyrimą, kuris 1989 m. buvo atliekamas JK, Prancūzijos ir Vokietijos bendrosios medicininės praktikos centruose, CHMP laikėsi nuomonės, kad šie duomenys, pagrindžia pasiūlytą indikaciją.

Ūminis bakterinis sinusitas

CHMP atkreipė dėmesį, kad atskirti ūminį bakterinį sinusitą nuo daug labiau paplitusio virusinio sinusito sunku ir kad dažnai nėra pagrindo skirti gydymo antibakteriniais vaistais. Vis dėlto persvarstęs pateiktus duomenis, įskaitant *Kristo* (2005), *Falagas* (2008), *Zervos* (2003) tyrimų duomenis, taip pat *Ahovuo-Saloranta* (2008) parengtą *Cochrane* sisteminę apžvalgą, *Young* (2008) atliktą metaanalizę ir *Ip* (2005) parengtą sisteminę apžvalgą, CHMP laikėsi nuomonės, kad pasiūlyta indikacija priimtina.

Ūminis vidurinės ausies uždegimas

Atsižvelgdamas į pateiktus duomenis, įskaitant *Hoberman* (2011), *Tähtinen* (2011), *Pessey* (1999) *Gooch* (1996), *McLinn* (1994), *McLinn* (1990), *Schwarz* (1991), *Brodie* (1990) ir *Pichichero* (1990) atliktus tyrimus, CHMP laikėsi nuomonės, kad pasiūlyta indikacija priimtina.

Bendruomenėje įgyta pneumonija

CHMP persvarstė visus turimus duomenis, taip pat atkreipė dėmesį, kad dėl toksiškų cefuroksimo aksetilo skilimo produktų ir nesant saugumo duomenų, negalima ne tokių jautrių patogenų sukeltų infekcijų gydyti didesnėmis nei didžiausia 500 mg cefuroksimo aksetilo paros dozė. Apsvarstęs, kaip pasiskirsčiusi dažniausiai kvėpavimo ligas sukeliančių patogenų, kaip antai penicilinams vidutiniškai jautrių bakterijų *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis* (*Bulitta et al*, 2009) mažiausia slopinamoji koncentracija (MSK), CHMP laikėsi nuomonės, kad dėl per pastaruosius dešimtmečius įvykusių MIK pasiskirstymo pokyčių cefuroksimo aksetilas pagal šią indikaciją nebetinkamas vartoti. CHMP laikėsi nuomonės, kad nėra tokio dozavimo režimo, kurį taikant pavyktų tinkamai kontroliuoti ne tokius jautrius ligų sukėlėjus, kurių MSK mažesnė nei 1 mg/L. Todėl CHMP priėjo prie išvados, kad cefuroksimo aksetilas netinka praktinei bendruomenėje įgytai pneumonijai gydyti, ir rekomenduoja išbraukti šią indikaciją.

Ūmus lėtinio bronchito paūmėjimas

Persvarstęs pateiktus klinikinių tyrimų, t. y. keturių palyginti didelių (>300 pacientų) tinkamo modelio dvigubai koduotų palyginamųjų tyrimų dokumentus, CHMP laikėsi nuomonės, kad pasiūlyta indikacija priimtina.

Šlapimo takų infekcijos

CHMP atkreipė dėmesį, kad rinkodaros teisės turėtojas nepateikė jokių tyrimų uretrito gydymo indikacijai pagrįsti, todėl rekomenduoja šią indikaciją išbraukti. Apsvarstęs turimus duomenis,

CHMP sutiko, kad cefuroksimas gali būti naudingas kaip viena iš galimų pielonefritu ir cistitu sergančių pacientų, įskaitant vaikus ir nėščias moteris, gydymo priemonių, ir laikėsi nuomonės, kad šios indikacijos priimtinos.

Gonorėja

CHMP laikėsi nuomonės, kad taikant gydymą cefuroksimo aksetilu gali nepavykti pažaboti tolesnio infekcijos plitimo. CHMP taip pat atkreipė dėmesį, kad cefuroksimas neįtrauktas į 2009 m. Europos suaugusiųjų gonorėjos diagnozavimo ir gydymo gairėse pateiktą antibiotikų, kuriuos rekomenduojama vartoti esant šiai indikacijai, sąrašą dėl neoptimalių jo farmakokinetinių ir farmakodinaminių savybių, dėl kurių šis vaistas gali būti ne toks veiksmingas ir gali išsivystyti kai kurių bakterijų atmainų atsparumas šiam antibiotikui (Aison et al, 2004). Atsižvelgdamas į turimus duomenis, CHMP priėjo prie išvados, kad cefuroksimo aksetilas yra netinkamas vaistas nekomplikuotai gonorėjai (uretritui ir cervicitui) gydyti, todėl rekomenduoja pasiūlytą indikaciją išbraukti.

Odos ir minkštųjų audinių infekcijos

CHMP atkreipė dėmesį, kad bakterijos, kurios dažniausiai sukelia odos ir minkštųjų audinių infekcijas (t. y. stafilokokai ir streptokokai), jautrios cefuroksimui. Atsižvelgdamas į turimus duomenis, įskaitant vieno dvigubai koduoto tyrimo ir kelių papildomų tyrimų duomenis, CHMP priėjo prie išvados, kad turimų duomenų pakanka indikacijai „nesudėtingos odos ir minkštųjų audinių infekcijos“ pagrįsti.

Laimo liga

CHMP persvarstė penkių atsitiktinės atrankos kontroliuojamų tyrimų duomenis; dviejuose iš šių tyrimų dalyvavo vyresni kaip 12 metų pacientai (Nadelman, 1995; Lugar, 1995), viename iš jų dalyvavo vyresni kaip 15 metų pacientai (Cerar, 2010), dar viename – vaikai iki 15 metų (Arnez, 1995), o į vieną tyrimą įtraukti vaikai nuo 6 mėnesių iki 12 metų. Atsižvelgdamas į pateiktus tyrimų duomenis, CHMP laikėsi nuomonės, kad ankstyvosios stadijos Laimo ligos gydymo indikacija yra priimtina.

Taigi, CHMP patvirtino toliau nurodytas suderintas indikacijas ir 4.1 skyriaus formuluotę:

„Zinnat gydomi toliau išvardytomis infekcijomis sergantys suaugusieji ir vaikai nuo 3 mėnesių (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).“

- ūminis streptokokų sukeltas tonzilitas ir faringitas;
- ūminis bakterinis sinusitas;
- ūminis vidurinės ausies uždegimas;
- ūmus lėtinio bronchito paūmėjimas;
- cistitas;
- pielonefritas;
- nesudėtingos odos ir minkštųjų audinių infekcijos;
- ankstyvosios stadijos Laimo ligos gydymas.

Reikėtų atsižvelgti į oficialias rekomendacijas dėl tinkamo antibakterinių vaistų naudojimo ir vartojimo.“

4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas

CHMP pastebėjo, kad nacionaliniu lygmeniu patvirtinta informacija apie vaisto dozavimą ir rekomendacijos labai skiriasi, todėl persvarstė suderintam 4.2 skyriaus tekstui parengti turimus duomenis. CHMP laikėsi nuomonės, kad turimi klinikinių bei farmakokinetinių ir farmakodinaminių tyrimų duomenys patvirtina, jog du kartus per dieną vartojamo cefuroksimo aksetilo dozavimo režimas yra veiksmingas ir kad tris kartus per dieną vartojamo cefuroksimo aksetilo dozavimo režimas nepagrįstas klinikinių tyrimų ir saugumo duomenimis. CHMP persvarstė rekomendacijas dėl vaisto dozavimo pagal kiekvieną indikaciją ir sutiko, kad infekcijas, kurias galėjo sukelti arba sukėlė ne tokios jautrios bakterijos (kaip antai penicilinams vidutiniškai jautrios *S. pneumonia*, *M. catarrhalis* ir *H. influenzae*), reikia gydyti kas 12 val. skiriama 500 mg doze. Dėl cistito gydymo indikacijos, CHMP rekomendavo suaugusiems skirti po 250 mg cefuroksimo du kartus per parą, kad būtų užtikrinta tinkama šio vaisto koncentracija šlapime ir taip būtų išnaikinti pagrindiniai su šlapimo takų infekcijomis susiję patogenai. Gydant cistitu sergančius vaikus, CHMP rekomendavo skirti panašią vaisto dozę – 15 mg/kg du kartus per parą (po 250 mg du kartus per parą, bet ne daugiau kaip 500 mg per parą). Dėl Laimo ligos CHMP laikėsi nuomonės, kad esamais klinikinių

tyrimų duomenimis galima pagrįsti 14 dienų suaugusiųjų ir vaikų gydymo laikotarpį, gydymo trukmei svyruojant nuo 10 iki 21 dienos (Europos Sąjungos bendri veiksmai Laimo boreliozės klausimais, angl. *European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis*, 2010 m.). Dėl vaikų populiacijos, CHMP sutiko, kad vaikams reikėtų skirti po 15 mg/kg du kartus per parą, bet ne daugiau kaip 250 mg du kartus per parą. Išsamiai persvarstytas vaikų populiacijai skirtas skyrius, įskaitant lentelę su rekomendacijomis dėl vaisto dozavimo vaikams iki 40 kg, kurioje aprašytas vaisto dozavimas ir gydymo trukmė esant tam tikrai indikacijai, taip pat pateiktos pagal paciento kūno masę apskaičiuotos vaisto dozės. CHMP taip pat sutarė dėl apatinės pacientų amžiaus ribos, teigdamas, kad nėra sukaupta jaunesnių nei 3 mėnesių vaikų gydymo Zinnat patirties. Taigi, CHMP patvirtino suderintas rekomendacijas dėl vaisto dozavimo suaugusiesiems ir vaikams.

Į šį skyrių CHMP įtraukė sakinį, kuriuo informuoja, kad cefuroksimo aksetilo suspensija nėra biologiškai lygiavertė cefuroksimo aksetilo tabletėms, todėl 1 mg suspensijos veikia kitaip nei 1 mg tabletės – dėl biologinio įsisavinamumo bei laiko ir koncentracijos kreivės skirtumų. CHMP išbraukė informaciją apie visų grupių pacientams numatytą galimybę nuosekliai pereiti nuo gydymo parenteraliniu būdu vartojamu preparatu prie gydymo geriamuoju vaistu, nes pereinant prie gydymo geriamuoju preparatu reikšmingai sumažėja veikliosios medžiagos ekspozicija.

CHMP persvarstė pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi, duomenis ir priėjo prie išvados, kad pasiūlytos gairės dėl vaisto dozavimo inkstų veiklos sutrikimų turintiems pacientams yra priimtinos. CHMP atkreipė dėmesį, kad duomenų apie pacientus, turinčius kepenų veiklos sutrikimų, nėra. Taigi, CHMP patvirtino suderintą 4.2 skyriaus formuluotę.

Neesminiai kitų preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio skyrių teksto skirtumai

CHMP taip pat patvirtino suderintą kitų Zinnat preparato charakteristikų santraukos skyrių formuluotę bei suderino jo ženklavimą ir pakuotės lapelį su patvirtinta suderinta preparato charakteristikų santrauka.

Pagrindas iš dalies keisti preparato charakteristikų santrauką, ženklavimą ir pakuotės lapelį

Ši kreipimosi procedūra pradėta siekiant suderinti preparato charakteristikų santrauką, ženklavimą ir pakuotės lapelį. Apsvarstęs rinkodaros teisės turėtojo pateiktus duomenis, pranešėjo ir pranešėjo padėjėjo parengtus vertinimo protokolus ir komitete įvykusias mokslines diskusijas, CHMP laikėsi nuomonės, kad Zinnat ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis teigiamas.

Kadangi

- komitetas apsvaustė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį;
- komitetas apsvaustė nustatytus Zinnat ir susijusių pavadinimų preparato charakteristikų santraukos skyrių „Terapinės indikacijos“ ir „Dozavimas ir vartojimo metodas“ bei kitų skyrių skirtumus;
- komitetas persvarstė rinkodaros teisės turėtojo pateiktus duomenis, įskaitant klinikinių tyrimų, literatūroje paskelbtus ir kitų klinikinių tyrimų dokumentų duomenis, kuriais pagrįstas pasiūlytas suderintas preparato informacinių dokumentų tekstas;
- komitetas pritarė rinkodaros teisės turėtojų pasiūlytų preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio suderinimui;

CHMP rekomendavo keisti Zinnat ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapeliai pateikti III priede, rinkodaros teisių sąlygas.