

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņām

Zinātniskie secinājumi

Zinnat un sinonīmisko nosaukumu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Zinnat satur cefuroksīma acetilu — iekšķīgi lietojamas cefuroksīma pirmākuzāles, savukārt cefuroksīms ir otrās paaudzes cefalosporīna antibakteriālā viela. Cefuroksīms uzrāda baktericīdu efektu, kavējot baktēriju enzīmus, kas ir nepieciešami šūnapvalka sintēzē (peptidoglikāna sintezē), tādējādi izraisot šūnu bojāeju. Eiropā zāles *Zinnat* pirmo reizi tika apstiprinātas 1980. gadu beigās un ir pieejamas kā iekšķīgi lietojamas formulas. Tā kā saistībā ar iepriekš minēto zāļu reģistrāciju dalībvalstīs bija pieņemušas atšķirīgus lēmumus, *Zinnat* iekļāva to zāļu sarakstā, kurām jāveic zāļu apraksta saskaņošana. Lai atrisinātu radušās atšķirības un saskaņotu zāļu aprakstus (ZA) ES dalībvalstīs, saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. panta 2. punktu tika piemērota pārvērtēšanas procedūra.

4.1. apakšpunkts — terapeitiskās indikācijas

CHMP konstatēja būtiskās atšķirības valstiski apstiprinātajās indikācijās un tādēļ pārskatīja pieejamo informāciju attiecībā uz katru atsevišķu indikāciju.

Akūts streptokoku tonsilīts un faringīts

Pārskatot iesniegtos datus, kuros bija iekļauti vairāki pētījumi (*Aujard, 1995, Gooch, 1993 un Scholz, 2004*), kā arī Vācijas Pediatrijas infekciju slimību biedrības (*German Society for Paediatric Infectious Diseases*) pētījumu un atklāto, paralēlu grupu, RAĪ sponsorēto pētījumu, ko 1989. gadā veica Apvienotās Karalistes, Francijas un Vācijas vispārējās terapijas centros, CHMP uzskatīja, ka dati nodrošināja pamatojumu iesniegtajai indikācijai.

Akūts bakteriāls sinusīts

CHMP atzīmēja, ka akūtu bakteriālo sinusītu ir sarežģīti atšķirt no izplatītāka vīrusu sinusīta un bakteriālā ārstēšana bieži nav pamatota. Tomēr, pārskatot iesniegtos datus, kuros bija iekļauti vairāki pētījumi (*Kristo, 2005; Falagas, 2008; Zervos, 2003*), kā arī *Cochrane* sistemātisko pārskatu (*Ahovuo-Saloranta, 2008*), meta analīzi (*Young, 2008*) un sistemātisko pārskatu (*Ip, 2005*), CHMP uzskatīja iesniegto indikāciju par pieņemamu.

Akūts vidusauss iekaisums

Pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, kuros bija iekļauti vairāki pētījumi (*Hoberman, 2011; Tähtinen, 2011; Pessey, 1999; Gooch, 1996; McLinn, 1994; McLinn, 1990; Schwarz, 1991; Brodie, 1990; Pichichero, 1990*), CHMP uzskatīja iesniegto indikāciju par pieņemamu.

Sadzīves pneimonija

CHMP pārskatīja visus pieejamos datus, turklāt apstiprināja, ka mazāk jutīgu patogēnu nevarēja kontrolēt ar cefuroksīma acetila devām, kas pārsniedza maksimālo dienas devu 500 mg, ņemot vērā cefuroksīma acetila toksiskos atliekvielu produktus un drošības datu neesamību. Pārskatot izplatītu elpceļu patogēnu minimālo inhibējošo koncentrāciju (MIK) izplatību, piemēram, attiecībā uz starpposmu penicilīna baktēriju *S. pneumoniae*, *H. influenzae* un *M. catarrhalis* (*Bulitta et al, 2009*), CHMP uzskatīja, ka pēdējo desmit gadu laikā MIK izplatība ir ietekmējusi cefuroksīma acetila piemērotību šai indikācijai. CHMP uzskatīja, ka mazāk jutīgiem patogēniem ar MIK līdz 1 mg/l nevarēja noteikt atbilstošu devu lietošanas režīmu, lai nodrošinātu adekvātu iedarbību. Tāpēc CHMP uzskatīja cefuroksīma acetilu par nepiemērotu līdzekli sadzīvē iegūtās pneimonijas empīriskai ārstēšanai un ieteica dzēst šo indikāciju.

Hroniska bronhīta akūta saasināšanās

Pārskatot iesniegto klīnisko dokumentāciju, kas iekļāva četrus adekvāti strukturētus, salīdzinoši lielus (>300 pacientu), dubultaklos, salīdzinošos pētījumus, CHMP uzskatīja iesniegto indikāciju par pieņemamu.

Urīnceļu infekcijas

CHMP atzīmēja, ka netika iesniegts neviens pētījums, kas nodrošinātu pamatu indikācijai "*uretrīts*", un tāpēc ieteica dzēst šo indikāciju. Pārskatot pieejamos datus, CHMP apstiprināja, ka cefuroksīmu var uzskatīt par noderīgu ārstēšanas līdzekli indikācijā "*pielonefrīts*" un "*cistīts*", tostarp lietojot šo

līdzekli bērniem un grūtniecēm. Tāpēc *CHMP* uzskatīja šīs indikācijas par pieņemamām.

Gonoreja

CHMP uzskatīja, ka ārstēšana ar cefuroksīma acetilu, iespējams, nespēj samazināt infekcijas turpmāku pārvešanu. Turklāt *CHMP* atzīmēja, ka 2009. gada Eiropas pamatnostādnes par gonorejas diagnosticēšanu un ārstēšanu pieaugušajiem neiekļāva cefuroksīmu šai indikācijai ieteicamo antibiotiku sarakstā, ņemot vērā cefuroksīma nepilnvērtīgas farmakokinētiskās un farmakodinamiskās īpašības (PK/PD), kas potenciāli pazemina iedarbību un izraisa rezistentu baktēriju celmu atlasī (Aison et al, 2004). Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, *CHMP* secināja, ka cefuroksīma acetils nav piemērots bezkomplicāciju gonorejas ārstēšanai (uretrīts un cervicīts), un tāpēc ieteica dzēst iesniegto indikāciju.

Ādas un mīksto audu infekcijas

CHMP atzīmēja, ka ādas un mīksto audu infekcijās visbiežāk iesaistītie mikroorganismi (t.i. stafilokoks un streptokoks) ir jutīgi pret cefuroksīmu. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, kas iekļāva vienu dubultaklo pētījumu un dažus atbalsta pētījumus, *CHMP* secināja, ka dati ir pietiekami, lai nodrošinātu pamatojumu indikācijai "*bezkomplikāciju ādas un mīksto audu infekcijas*".

Laima slimība

CHMP pārskatīja datus no pieciem randomizētiem pētījumiem. Divos pētījumos piedalījās pacienti vecumā >12 gadiem (Nadelman, 1995; Lugar, 1995), vienā — pacienti vecumā >15 gadiem (Cerar, 2010), vienā — bērni vecumā <15 gadiem (Arnez, 1995) un vienā — bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz 12 gadiem. Pamatojoties uz iesniegtajiem pētījumu datiem, *CHMP* uzskatīja, ka indikācija par Laima slimības ārstēšanu agrīnā stadijā ir pieņemama.

Tāpēc *CHMP* apstiprināja šādas saskaņotās indikācijas un formulējumu 4.1. apakšpunktā:

"Zāles Zinnat ir paredzētas šādu infekciju ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem vecumā no 3 mēnešiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu):"

- akūts streptokoku tonsilīts un faringīts;
- akūts bakteriāls sinusīts;
- akūts vidusauss iekaisums;
- hroniska bronhīta akūta saasināšanās;
- cistīts;
- pielonefrīts;
- bezkomplikāciju ādas un mīksto audu infekcijas;
- Laima slimība agrīnā stadijā.

Ir jāievēro oficiālās pamatnostādnes par antibakteriālo vielu atbilstošo lietošanu."

4.2. apakšpunkts — devas un lietošanas veids

CHMP konstatēja būtiskās informācijas atšķirības valstiski apstiprinātajās devās un ieteikumos un tāpēc pārskatīja pieejamo informāciju, lai saskaņotu 4.2. apakšpunkta formulējumu. *CHMP* uzskatīja, ka pieejamie klīniskie un PK/PD dati apstiprina, ka cefuroksīma acetila dienas devas dubultrežims darbojas efektīvi, un konstatēja, ka klīniskie un drošības dati par cefuroksīma acetila administrēšanu dienas devas trīskāršajā režīmā nav pieejami. *CHMP* pārskatīja devu lielumu ieteikumus katrai atsevišķai indikācijai un piekrita, ka gadījumos, kad ir aizdomas vai pierādījumi, ka infekciju izraisījis mazāk jutīgs mikroorganisms (piem., starpposmu penicilīna baktērija *S. pneumonia*, *M. catarrhalis* un *H. influenzae*), ir jāadministrē deva 500 mg ik pēc 12 stundām. Attiecībā uz cistīta indikāciju *CHMP* ieteica pieaugušajiem devas lietošanas režīmu 250 mg divas reizes dienā, tādējādi nodrošinot adekvātu cefuroksīma koncentrāciju urīnā un pamata uropatogēnu izskaušanu. Attiecībā uz cistīta indikāciju bērniem *CHMP* līdzīgi ieteica devu 15 mg/kg divas reizes dienā (250 mg divas reizes dienā līdz 500 mg dienā). Attiecībā uz Laima slimību *CHMP* uzskatīja, ka esošie klīniskie dati nodrošināja pamatojumu gan pieaugušo, gan bērnu ārstēšanai 14 dienas, šim periodam svārstoties no 10 dienām līdz 21 dienai (sk. 2010. gada Eiropas Savienības saskaņoto rīcību Laima slimības apkarošanā (*European Union Concerted Action on Lyme Boreliosis*)). Bērnu ārstēšanai *CHMP* apstiprināja devu 15 mg/kg divas reizes dienā, maksimālai dienas devai nepārsniedzot 250 mg divas reizes dienā. Apakšpunkts par bērnu ārstēšanu tika būtiski pārskatīts, tostarp tika pārskatīta devu lietošanas ieteikumu tabula attiecībā uz bērniem ar svaru līdz 40 kg. Tabulā tika aprakstīts devu lielums un intervāls atbilstoši indikācijai, kā arī devu lieluma aprēķini atkarīgi no pacienta ķermeņa masas. Turklāt *CHMP* vienojās par robežvecumu,

norādot, ka nav pieejami dati par *Zinnat* lietošanu bērniem vecumā līdz 3 mēnešiem. Tāpēc *CHMP* apstiprināja saskaņotus devu ieteikumus pieaugušajiem un bērniem.

CHMP ietvēra konsultējošu paziņojumu, ka cefuroksīma acetila suspensija nav bioekvivalenta tabletēm un, ņemot vērā biopieejamības, kā arī koncentrācijas un laika līknes atšķirības, devas nav aizstājamas precīzi miligramam pret miligramu. *CHMP* izdzēsa norādi par parenterāli iekšķīgu, atkārtotu terapiju visiem pacientiem, ņemot vērā aktīvo zāļu būtiski samazināto iedarbību, kad lietošanas veidu maina uz iekšķīgu.

Pārskatot datus attiecībā uz pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, *CHMP* izpētīja datus un secināja, ka iesniegtās devu lietošanas pamatnostādnes pacientiem ar nieru darbības traucējumiem bija pieņemamas. Attiecībā uz pacientiem ar aknu darbības traucējumiem *CHMP* atzīmēja pieejamo datu neesamību. Tāpēc *CHMP* apstiprināja saskaņotu 4.2. apakšpunkta formulējumu.

Minimālas atšķirības citos zāļu apraksta apakšpunktos, marķējumā un lietošanas instrukcijā

Turklāt *CHMP* apstiprināja *Zinnat* zāļu apraksta atlikušo apakšpunktu formulējumu un atbilstoši saskaņotajam zāļu aprakstam pielāgoja marķējumu un lietošanas instrukciju.

Pamatojums zāļu apraksta, marķējuma un lietošanas instrukcijas nosacījumu izmaiņām

Šis pārvērtēšanas procedūras pamatojums bija zāļu apraksta, marķējuma un lietošanas instrukcijas saskaņošana. Ņemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka (RAĪ) iesniegtos datus, ziņotāja un līdzziņotāja novērtējuma ziņojumus un zinātniskas diskusijas ar Komiteju, *CHMP* secināja, ka *Zinnat* un sinonīmisko nosaukumu ieguvumu un riska attiecība bija labvēlīga.

Tā kā:

- Komiteja piemēroja pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. punktu;
- Komiteja izskatīja noteiktās atšķirības starp *Zinnat* un sinonīmisko nosaukumu terapeitiskajām indikācijām, devu lietošanu un lietošanas veidu, kā norādīts apakšpunktos, kā arī zāļu apraksta atlikušajos apakšpunktos;
- Komiteja pārskatīja RAĪ iesniegto informāciju, tostarp datus par klīniskajiem pētījumiem, publicēto literatūru un citu klīnisko dokumentāciju, kas nodrošināja pamatojumu iesniegtā zāļu apraksta saskaņošanai;
- Komiteja apstiprināja saskaņoto zāļu aprakstu, marķējumu un lietošanas instrukciju, ko iesniedza reģistrācijas apliecības īpašnieki,

CHMP ir ieteikusi veikt izmaiņas zāļu reģistrācijas apliecībās attiecībā uz III pielikumā iekļauto zāļu aprakstu, marķējumu un lietošanas instrukciju *Zinnat* un sinonīmisko nosaukumu zālēm (skatīt I pielikumu).