

Anness II

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni fit-termini tal-
Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju globali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Zinnat u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I)

Zinnat fih sefuroksima axetil li huwa pro-mediċina orali ta' sefuroksima, sustanza antibatterika ta' sefalosforin tat-tieni ġenerazzjoni. Sefuroksima jeżerċita azzjoni batteriċida billi jinibixxi l-enzimi batterjali meħtieġa għas-sinteżi tal-ħitan taċ-ċelloli (sinteżi peptidoglikan), u b'hekk jikkawża l-mewt taċ-ċelloli. Zinnat kien approvat għall-ewwel darba fl-Ewropa lejn l-aħħar tas-snin tmenin u huwa disponibbli bħala formulazzjonijiet orali. Zinnat kien inkluż fil-lista ta' prodotti għall-armonizzazzjoni tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC), minhabba deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti meħuda mill-Istati Membri rigward l-awtorizzazzjoni tal-prodott imsemmi hawn fuq. Għaldaqstant ingħata bidu għal proċedura ta' referenza taħt l-Artikolu 30(2) tad-Direttiva 2001/83/KE sabiex jissolvew dawn id-diverġenzi u b'hekk tiġi armonizzata l-Infurmazzjoni dwar il-Prodott (PI) madwar l-UE.

Sezzjoni 4.1 - Indikazzjonijiet terapewtiċi

Is-CHMP innota l-grad kbir ta' diverġenzi fl-indikazzjonijiet approvati mill-pajjiżi u għalhekk irreveda d-dejta disponibbli li tappoġġja kull indikazzjoni individwali.

Tonsillite u farinġite streptokokkali akuti

Wara li rreveda d-dejta ppreżentata, inklużi studji minn Aujard, 1995, Gooch, 1993 u Scholz, 2004, kif ukoll studji mis-Socjetà Ġermaniża għall-Mard Infettiv Pedjatriku u studju miftuħ, bi grupp parallel sponsorjat mill-MAH li sar fl-1989 f'ċentri ta' prattika ġenerali fir-Renju Unit, Franza u l-Ġermanja, is-CHMP ikkunsidra li d-dejta kienet tappoġġja l-indikazzjoni proposta.

Sinusite batterjali akuta

Is-CHMP innota li huwa diffiċli li wieħed jiddistingwi s-sinusite batterjali akuta mis-sinusite virali aktar komuni u li hafna drabi l-kura antibatterika ma tkunx iġġustifikata. Madankollu, wara li rreveda d-dejta ppreżentata, inklużi studji minn Kristo, 2005, Falagas, 2008, Zervos, 2003 kif ukoll reviżjoni sistematika ta' Cochrane li saret minn Ahovuo-Saloranta, 2008, meta-analiżi minn Young, 2008 u reviżjoni sistematika minn Ip, 2005, is-CHMP ikkunsidra li l-indikazzjoni proposta hija aċċettabbli.

Otite medja akuta

Skont id-dejta ppreżentata, inklużi studji minn Hoberman, 2011, Tähtinen, 2011, Pessey, 1999, Gooch, 1996, McLinn, 1994, McLinn, 1990, Schwarz, 1991, Brodie, 1990 u Pichichero, 1990, is-CHMP ikkunsidra li l-indikazzjoni proposta hija aċċettabbli.

Pulmonite akkwistata mill-komunità

Is-CHMP irreveda d-dejta kollha disponibbli u nnota wkoll li patoġeni inqas suxxettibbli ma jistgħux ikunu kkontrollati permezz ta' doži ta' sefuroksima axetil oġhla mid-doża massima ta' 500 mg kuljum, minhabba l-prodotti ta' degradazzjoni tossika ta' sefuroksima axetil u nuqqas ta' dejta dwar is-sigurtà. Wara li rreveda d-distribuzzjonijiet tal-koncentrazzjonijiet inibitorji minimi (MICs) għal patoġeni respiratorji komuni bħal *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis* intermedjati mill-peniċillina (Bulitta et al, 2009), is-CHMP ikkunsidra li l-bidliet fid-distribuzzjonijiet tal-MICs f'dawn l-aħħar għexieren ta' snin affettwaw l-adekwatezza ta' sefuroksima axetil f'din l-indikazzjoni. Is-CHMP ikkunsidra li ma setgħet tiġi identifikata l-ebda skema ta' dożar li tipprovdi kopertura adegwata għal patoġeni inqas suxxettibbli li għandhom MICs sa 1 mg/L. Għaldaqstant is-CHMP ikkonkluda li sefuroksima axetil mhuwiex sustanza xierqa għall-kura empirika ta' pulmonite akkwistata mill-komunità u jirrakkomanda t-tneħħija ta' din l-indikazzjoni.

Aggravar akut ta' bronkite kronika

Wara li rreveda d-dokumentazzjoni klinika ppreżentata, li kienet tikkonsisti f'erba' studji komparattivi, imfassla b'mod adegwat, relattivament kbar (>300 pazjent) u mingħajr l-għarfien taż-żewġ naħat, is-CHMP ikkunsidra li l-indikazzjoni proposta hija aċċettabbli.

Infjezzjonijiet fl-apparat urinarju

Is-CHMP innota li ma ġie pprovdut l-ebda studju b'appoġġ għall-indikazzjoni "uretrite" u għaldaqstant jirrakkomanda li din l-indikazzjoni titneħħa. Wara li rreveda d-dejta disponibbli, is-

CHMP qabel li sefuroxima jista' jkun għażla ta' kura siewja fl-indikazzjonijiet "pajelonefrite" u "ċistite", inkluż fi tfal u f'nisa tqal u għaldaqstant ikkunsidra li dawn l-indikazzjonijiet huma aċċettabbli.

Gonorreja

Is-CHMP ikkunsidra li l-kura b'sefuroxima axetil tista' ma tnaqqasx it-trażmissjoni ulterjuri tal-infezzjoni. Is-CHMP innota wkoll li l-Linji Gwida Ewropej tal-2009 dwar id-Dijanjożi u l-Kura ta' Gonorreja fl-Adulti ma jinkludux sefuroxima fil-lista ta' antibijotiċi rrakkomandati f'din l-indikazzjoni, minhabba l-karatteristiċi farmakokinetiċi u farmakodinamiċi (PK/PD) mhux daqshekk tajbin tiegħu li jistgħu jwasslu għal inqas effikaċja u għall-għażla tar-razz batteriċi reżistenti (Aison et al, 2004). Skont id-dejta disponibbli, is-CHMP ikkonkluda li sefuroxima axetil mhuwiex adattat fil-kura ta' gonorreja mhux ikkomplikata (uretrite u ċerviċite) u għaldaqstant jirrakkomanda t-tnehhija tal-indikazzjoni proposta.

Infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessuti rotob

Is-CHMP innota li l-ispeċji batterjali l-aktar krekwenti, involuti fl-infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessuti rotob (jiġifieri stafilokokki u streptokokki) huma sensittivi għal sefuroxima. Skont id-dejta disponibbli, inkluż studju mingħajr l-għarfien taż-żewġ naħat u diversi studji ta' appoġġ, is-CHMP ikkonkluda li hemm biżżejjed dejta b'appoġġ għall-indikazzjoni "infezzjonijiet mhux ikkomplikati tal-ġilda u tat-tessuti rotob".

Il-marda ta' Lyme

Is-CHMP irrevoda d-dejta minn ħames studji kkontrollati u aleatorji, li tnejn minnhom kienu jinkludu pazjenti ta' >12-il sena (Nadelman 1995; Luger 1995), wiehed kien jinkludi pazjenti ta' >15-il sena (Cerar 2010), studju li kien jinkludi tfal ta' < 15-il sena (Arnez 1995) u studju li kien jinkludi tfal bejn is-6 xhur u t-12-il sena. Skont id-dejta ppreżentata mill-istudji, is-CHMP ikkunsidra li l-indikazzjoni għall-kura tal-marda ta' Lyme fi stadju bikri hija aċċettabbli.

Bħala konklużjoni, is-CHMP adotta dawn l-indikazzjonijiet u l-kliem armonizzat li ġej għas-Sezzjoni 4.1:

"Zinnat huwa indikat għall-kura tal-infezzjonijiet elenkati hawn taħt fl-adulti u fit-tfal mill-età ta' 3 xhur (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

- *Tonsillite u faringite streptokokkali akuti.*
- *Sinusite batterjali akuta.*
- *Otite medja akuta.*
- *Aggravar akut ta' bronkite kronika.*
- *Ċistite.*
- *Pajelonefrite.*
- *Infezzjonijiet mhux ikkomplikati tal-ġilda u tat-tessuti rotob.*
- *Kura tal-marda ta' Lyme fi stadju bikri.*

Wiehed għandu jikkunsidra l-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatterjali."

Sezzjoni 4.2 - Posoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Is-CHMP innota l-ammont kbir ta' divergenzi fil-posoloġiji u r-rakkomandazzjonijiet approvati mill-pajjiżi u għalhekk irrevoda d-dejta disponibbli b'appoġġ għal Sezzjoni 4.2 armonizzata. Is-CHMP ikkunsidra li d-dejta klinika u dik dwar il-PK/PD disponibbli jikkonfermaw li skema ta' darbtejn kuljum ta' sefuroxima axetil hija doża effettiva u li l-użu ta' sefuroxima axetil mogħti tliet darbtejn kuljum mhuwiex appoġġjat mid-dejta klinika u dik dwar is-sigurtà. Is-CHMP irrevoda r-rakkomandazzjonijiet tad-dożi għal kull indikazzjoni individwali u qabel li l-infezzjonijiet maħsuba jew ippruvati li huma kkawżati minn speċji batterjali inqas suxxettibbli (bħal *S. pneumonia*, *M. catarrhalis* u *H. influenzae* intermedjati mill-penicillina) għandhom ikunu kkurati b'500 mg mogħtija kull 12-il siegħa. Għall-indikazzjoni taċ-ċistite, is-CHMP irrakkomanda skema ta' dożi għall-adulti ta' 250 mg BID, sabiex jiżgura konċentrazzjonijiet urinarij adegwati ta' sefuroxima u għalhekk il-qerda tal-uropatoġeni ewlenin involuti. Fit-tfal, is-CHMP irrakkomanda bl-istess mod doża ta' 15 mg/kg BID (250 mg darbtejn kuljum sa 500 mg kuljum) għall-indikazzjoni taċ-ċistite. Għall-marda ta' Lyme, is-CHMP ikkunsidra li d-dejta klinika eżistenti kienet tappoġġja l-kura għal 14-il gurnata, b'medda ta' 10 sa 21 jum (Azzjoni Miftiehma tal-Unjoni Ewropea dwar il-Lyme Borreliosis, 2010), fl-adulti u fil-pazjenti pedjatriċi. Għall-popolazzjoni pedjatrika, is-CHMP qabel li d-doża għandha tkun 15 mg/kg darbtejn kuljum, sa massimu ta' 250 mg darbtejn kuljum. Is-sezzjoni dwar il-

pazjenti pedjatriċi kienet riveduta b'mod estensiv, inkluża reviżjoni tat-tabella tar-rakkomandazzjonijiet tad-dożi għat-tfal ta' inqas minn 40 kg sabiex jiddeskrivi d-doża u ż-żmien għal kull indikazzjoni kif ukoll il-kalkolazzjonijiet tad-dożi skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent. Is-CHMP qabel ukoll dwar età minima, billi ddikjara li m'hemm l-ebda esperjenza dwar l-użu ta' Zinnat fit-tfal taħt l-età ta' 3 xhur. Bħala konklużjoni, is-CHMP adotta rakkomandazzjonijiet ta' posoloġija armonizzati għall-adulti u għat-tfal.

Is-CHMP dahhal dikjarazzjoni li tfakkar li l-formulazzjoni ta' sospensjoni ta' sefuroxima axetil mhijiex bijoekwivalenti għall-formulazzjonijiet tal-pilloli u ma jistgħux jingħataw minflok xulxin fuq bażi ta' milligramma b'milligramma, minhabba differenzi fil-bijodisponibbiltà u l-kurva tal-koncentrazzjoni tul il-ħin. Is-CHMP nehha l-għażla ta' kura parenterali għal orali sekwenzjali għall-pazjenti kollha, minhabba t-tnaqqis sinifikanti fl-espożizzjoni għall-medicina attiva meta wiehed jaqleb għall-formulazzjoni orali.

Rigward il-pazjenti b'indeboliment tal-kliwi, is-CHMP irreveda d-dejta u kkonkluda li l-linji gwida ta' dożar proposti f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi kienu aċċettabbli. Rigward il-pazjenti b'indeboliment tal-fwied, is-CHMP innota li m'hemmx dejta disponibbli. B'konklużjoni, is-CHMP adotta kliem armonizzat għas-Sezzjoni 4.2.

Divergenzi zgħar f'sezzjonijiet oħra tal-SmPC, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif

Is-CHMP adotta wkoll kliem armonizzat għas-sezzjonijiet l-oħrajn tal-SmPC ta' Zinnat u kkonforma t-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif mal-SmPC armonizzat adottat.

Raġunijiet għall-emendi tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif

Il-bażi għal din il-proċedura ta' referenza kienet armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif. Wara li kkunsidra d-dejta ppreżentata mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq, ir-rapporti ta' valutazzjoni tar-relatur u l-korelatur u d-diskussjonijiet xjentifiċi fi hdan il-Kumitat, is-CHMP kien tal-fehma li l-proporzjon bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Zinnat u ismijiet assoċjati huwa favorevoli.

Billi

- Il-kumitat ikkunsidra l-proċedura ta' referenza taħt l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE,
- Il-kumitat ikkunsidra d-divergenzi identifikati għal Zinnat u ismijiet assoċjati rigward is-sezzjonijiet tal-indikazzjonijiet terapewtiċi u l-posoloġija u l-metodu ta' kif għandu jingħata, kif ukoll fis-sezzjonijiet l-oħra tal-SmPC,
- Il-kumitat irreveda d-dejta ppreżentata mill-MAH, inkluża dejta minn provi kliniċi, ir-riċensjoni ppubblikata u dokumentazzjoni klinika oħra, li tiġġustifika l-armonizzazzjoni proposta tal-informazzjoni dwar il-prodott;
- Il-kumitat qabel dwar l-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif proposta mis-sidien tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq,

is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq li għalihom is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Zinnat u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I).