

Bijlage II

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden
van de vergunningen voor het in de handel brengen**

Wetenschappelijke conclusies

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Zinnat en verwante namen (zie bijlage I)

Zinnat bevat cefuroximaxetil, dat een orale prodrug van cefuroxim is, een cefalosporine-antibioticum van de tweede generatie. Cefuroxim oefent een bactericide werking uit door bacteriële enzymen te remmen die noodzakelijk zijn voor de celwandsynthese (peptidoglycaansynthese), hetgeen resulteert in celdood. In Europa werd Zinnat voor de eerste keer goedgekeurd in de late jaren 1980 en is het verkrijgbaar in de vorm van orale formuleringen. Zinnat werd opgenomen in de lijst van geneesmiddelen voor harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) vanwege de uiteenlopende nationale besluiten van de lidstaten over de goedkeuring van het bovengenoemde geneesmiddel. Daarom werd een verwijzing in gang gezet krachtens artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG om deze verschillen weg te nemen en zo de productinformatie in de gehele EU te harmoniseren.

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

Het CHMP nam kennis van de grote verschillen in de nationaal goedgekeurde indicaties en bestudeerde daarom de beschikbare gegevens die elke afzonderlijke indicatie ondersteunen.

Acute streptokokkentonsillitis en -faryngitis

Na bestudering van de overgelegde gegevens, waaronder onderzoeken door Aujard (1995), Gooch (1993) en Scholz (2004), evenals onderzoeken door de Duitse Vereniging van Pediatrische Infectieziekten en een door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen gesponsord open onderzoek met parallelle groepen, dat in 1989 werd uitgevoerd in huisartsencentra in het VK, Frankrijk en Duitsland, was het CHMP van oordeel dat de gegevens de voorgestelde indicatie ondersteunen.

Acute bacteriële sinusitis

Het CHMP merkte op dat acute bacteriële sinusitis moeilijk te onderscheiden is van de veel vaker voorkomende virale sinusitis en dat antibacteriële behandeling dikwijls niet gerechtvaardigd is. Na bestudering van de ingediende gegevens, waaronder onderzoeken door Kristo (2005), Falagas (2008), Zervos (2003), evenals een Cochrane systematische review opgesteld door Ahovuo-Saloranta (2008), een meta-analyse door Young (2008) en een systematisch overzicht door Ip (2005), beoordeelde het CHMP de voorgestelde indicatie echter als aanvaardbaar.

Acute otitis media

Op grond van de overgelegde gegevens, waaronder onderzoeken door Hoberman (2011), Tähtinen (2011), Pessey (1999), Gooch (1996), McLinn (1994), McLinn (1990), Schwarz (1991), Brodie (1990) en Pichichero (1990), beoordeelde het CHMP de voorgestelde indicatie als aanvaardbaar.

Buiten het ziekenhuis verworven pneumonie

Het CHMP bestudeerde alle beschikbare gegevens en merkte ook op dat minder gevoelige pathogenen niet kunnen worden behandeld met doses cefuroximaxetil die hoger zijn dan de maximale dagdosis van 500 mg vanwege de toxisch afbraakproducten van cefuroximaxetil en het ontbreken van veiligheidsgegevens. Na bestudering van de verdeling van de minimale remmende concentraties (MIC's) voor veelvoorkomende respiratoire pathogenen als penicilline-intermediaire *S. pneumoniae*, *H. influenzae* en *M. catarrhalis* (Bulitta et al, 2009), was het CHMP van oordeel dat de veranderingen in de MIC-verdeling in de afgelopen decennia invloed hebben gehad op de geschiktheid van cefuroximaxetil binnen deze indicatie. Het CHMP oordeelde dat er geen geschikt toedieningsschema kon worden vastgesteld voor een adequate bestrijding van minder gevoelige pathogenen met een MIC tot maximaal 1 mg/l. Daarom concludeerde het CHMP dat cefuroximaxetil geen geschikt middel is voor de empirische behandeling van buiten het ziekenhuis verworven pneumonie, en adviseert het deze indicatie te schrappen.

Acute exacerbaties van chronische bronchitis

Na bestudering van de overgelegde klinische documentatie bestaand uit vier adequaat opgezette, betrekkelijk grootschalige (>300 patiënten) dubbelblinde vergelijkende onderzoeken, beoordeelde het CHMP de voorgestelde indicatie als aanvaardbaar.

Urineweginfecties

Het CHMP merkte op dat er geen onderzoeken waren verstrekt ter ondersteuning van de indicatie "urethritis" en daarom adviseert het Comité deze indicatie te schrappen. Na bestudering van de beschikbare gegevens besloot het CHMP dat cefuroxim een waardevolle behandelmogelijkheid kan zijn voor de indicaties "pyelonefritis" en "cystitis", inclusief bij kinderen en zwangere vrouwen, en oordeelde daarom dat deze indicaties aanvaardbaar zijn.

Gonorroë

Het CHMP was van oordeel dat behandeling met cefuroximaxetil de verdere overdracht van de infectie mogelijk niet beperkt. Het CHMP stelde daarnaast vast dat cefuroxim niet wordt genoemd in de lijst met aanbevolen antibiotica voor deze indicatie van de Europese richtlijn inzake de diagnose en behandeling van gonorroë bij volwassenen uit 2009 vanwege de suboptimale farmacokinetische en farmacodynamische kenmerken die kunnen leiden tot een slechtere werkzaamheid en tot de selectie van resistente bacteriënstammen (Aison et al, 2004). Op grond van de beschikbare gegevens concludeerde het CHMP dat cefuroximaxetil niet geschikt is voor de behandeling van ongecompliceerde gonorroë (urethritis en cervicitis) en adviseert het Comité daarom de voorgestelde indicatie te schrappen.

Infecties van huid en weke delen

Het CHMP merkte op dat de bacteriesoorten die het vaakst een rol spelen bij infecties van huid en weke delen (d.w.z. stafylokokken en streptokokken), gevoelig zijn voor cefuroxim. Op grond van de beschikbare gegevens, waaronder één dubbelblind onderzoek en een aantal ondersteunende onderzoeken, concludeerde het CHMP dat er voldoende gegevens zijn die de indicatie "*ongecompliceerde infecties van huid en weke delen*" ondersteunen.

Ziekte van Lyme

Het CHMP bestudeerde de gegevens uit vijf gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken. In twee van deze onderzoeken waren patiënten opgenomen ouder dan 12 jaar (Nadelman, 1995; Lugar, 1995), in één patiënten ouder dan 15 jaar (Cerar, 2010), in één kinderen jonger dan 15 jaar (Arnez, 1995) en in één kinderen van 6 maanden tot 12 jaar. Op grond van de overgelegde onderzoeksgegevens beoordeelde het CHMP de indicatie voor de behandeling van de vroege fase van de ziekte van Lyme als aanvaardbaar.

Uiteindelijk keurde het CHMP de volgende geharmoniseerde indicaties en formulering voor rubriek 4.1 goed:

"Zinnat is geïndiceerd voor de behandeling van de onderstaande infecties bij volwassenen en kinderen vanaf 3 maanden (zie rubriek 4.4 en 5.1).

- *acute streptokokkentonsillitis en -faryngitis*
- *acute bacteriële sinusitis*
- *acute otitis media*
- *acute exacerbaties van chronische bronchitis*
- *cystitis*
- *pyelonefritis*
- *ongecompliceerde infecties van huid en weke delen*
- *behandeling van het vroege stadium van de ziekte van Lyme.*

Er moet aandacht worden geschonken aan het officiële richtsnoer voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen."

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

Het CHMP nam kennis van de grote verschillen in de nationaal goedgekeurde doseringen en aanbevelingen, en bekeek daarom de beschikbare gegevens ter ondersteuning van een geharmoniseerde rubriek 4.2. Het CHMP was van oordeel dat de beschikbare klinische en farmacokinetische/farmacodynamische gegevens bevestigen dat een behandelingschema met tweemaaldaagse toediening van cefuroximaxetil effectief is en dat de toepassing van cefuroximaxetil driemaal daags niet wordt ondersteund door de klinische gegevens en veiligheidsgegevens. Het CHMP bestudeerde de doseringsaanbevelingen voor elke afzonderlijke indicatie en was het ermee eens dat vermoede of bewezen infecties met minder gevoelige bacteriesoorten (zoals penicilline-intermediaire *S. pneumonia*, *M. catarrhalis* en *H. influenzae*) moeten worden behandeld met 500 mg toegediend elke 12 uur. Voor de indicatie cystitis adviseerde het CHMP een toedieningsschema voor volwassenen van 250 mg tweemaal daags om adequate cefuroximconcentraties in de urine en zo de eradicatie van de bepalende betrokken uropathogenen te garanderen. Zo adviseerde het CHMP ook bij kinderen een dosering van 15 mg/kg tweemaal daags (met een maximale dagdosis van 500 mg als 250 mg tweemaal daags) voor de indicatie cystitis. Voor de ziekte van Lyme oordeelde het CHMP dat de bestaande klinische gegevens een ondersteuning vormden voor behandeling bij volwassen en pediatrie patiënten gedurende 14 dagen, met een spreiding van 10 tot 21 dagen (EUCALB: European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis, 2010). Voor pediatrie patiënten besloot het CHMP dat de dosering 15 mg/kg tweemaal daags moest bedragen, met een maximum van 250 mg tweemaal daags. De paragraaf over pediatrie patiënten werd uitvoerig herzien, inclusief een herziening van de tabel met doseringsaanbevelingen voor kinderen tot 40 kg met een beschrijving van de dosering en duur per indicatie evenals de doseringsberekeningen afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt. Het CHMP besloot ook tot een afkapleeftijd, met de vermelding dat er geen ervaring is met het gebruik van Zinnat bij kinderen jonger dan 3 maanden. Uiteindelijk keurde het CHMP geharmoniseerde doseringsaanbevelingen goed voor volwassenen en kinderen.

Het CHMP voegde een verklaring toe dat de suspensieformulering van cefuroximaxetil niet bio-equivalent is aan de tabletvorm en dat beide formuleringen niet op milligram-tegen-milligrambasis inwisselbaar zijn vanwege

verschillen in biologische beschikbaarheid en de tijd-concentratiecurve. Het CHMP schrapte de optie van sequentiële parenterale naar orale behandeling voor alle patiënten vanwege de aanzienlijk verminderde blootstelling aan het werkzame geneesmiddel bij overschakeling op de orale toedieningsvorm.

Inzake patiënten met nierfunctiestoornis bestudeerde het CHMP de gegevens en concludeerde dat de voorgestelde doseringsrichtlijnen bij patiënten met nierfunctiestoornis aanvaardbaar waren. Inzake patiënten met leverfunctiestoornis merkte het CHMP op dat er geen gegevens voorhanden zijn. Uiteindelijk keurde het CHMP een geharmoniseerde formulering voor rubriek 4.2 goed.

Kleine verschillen in andere rubrieken van de SPC, de etikettering en de bijsluiter

Het CHMP keurde daarnaast een geharmoniseerde formulering goed voor de overige rubrieken van de SPC van Zinnat en bracht de etikettering en de bijsluiter in overeenstemming met de goedgekeurde geharmoniseerde SPC.

Redenen voor wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

De basis voor deze verwijzingsprocedure was een harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter. Na afweging van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen overgelegde gegevens, de beoordelingsrapporten van de rapporteur en de co-rapporteur en de wetenschappelijke bespreking binnen het CHMP, was het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Zinnat en verwante namen gunstig is.

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG heeft beoordeeld;
- het CHMP de gesignaleerde verschillen voor Zinnat en verwante namen inzake de therapeutische indicaties en de verschillen in de rubriek over de dosering en de wijze van toediening, alsmede in de overige rubrieken van de SPC heeft beoordeeld;
- het CHMP de gegevens heeft bestudeerd die waren ingediend door de houder van de handelsvergunning, waaronder gegevens uit klinische onderzoeken, vakliteratuur en overige klinische documentatie, die de juistheid aantonen van de voorgestelde harmonisatie van de productinformatie;
- het CHMP de harmonisatie heeft goedgekeurd van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zoals voorgesteld door de houders van de handelsvergunning,

adviseerde het CHMP de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen, waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter voor Zinnat en verwante namen zijn weergegeven in bijlage III (zie bijlage I).