

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea termenilor autorizațiilor de introducere pe piață

Concluzii științifice

Rezumatul general al evaluării științifice pentru Zinnat și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Zinat conține cefuroxim axetil, care este promedicament al cefuroximului, un agent antibacterian de generația a doua din clasa cefalosporinelor. Cefuroximul are acțiune bactericidă, inhibând enzimele bacteriene necesare pentru sinteza peretelui celular (sinteza peptidoglicanului), cauzând astfel moartea celulară. Zinnat a fost aprobat pentru prima oară în Europa la sfârșitul anilor '80 și este disponibil ca formule orale. Zinnat a fost inclus în lista produselor pentru armonizarea Rezumatului Caracteristicilor Produsului (RCP), ca urmare a deciziilor divergente luate la nivel național de către statele membre în ceea ce privește autorizația produsului menționat mai sus. Astfel, s-a elaborat o sesizare în baza articolului 30 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE pentru a soluționa aceste divergențe și, astfel, să se armonizeze Informațiile despre produs (PI) pe întreg teritoriul UE.

Punctul 4.1 - Indicații terapeutice

CHMP a remarcat numărul mare de divergențe în cadrul indicațiilor aprobate la nivel național și din acest motiv a analizat datele disponibile care sprijină fiecare indicație individuală.

Amigdalită și faringită streptococică acută

După analiza datele transmise, inclusiv studii ale lui Aujard, 1995, Gooch, 1993 și Scholz, 2004, precum și studii efectuate de Societatea pentru Boli Infecțioase la Copii din Germania și un studiu deschis, desfășurat pe grupuri paralele, sponsorizat de titularul autorizației de introducere pe piață, în cadrul cabinetelor medicale private din Regatul Unit, Franța și Germania în 1989, CHMP a considerat că datele sprijină indicația propusă.

Sinuzită bacteriană acută

CHMP a remarcat că sinuzita bacteriană acută se diferențiază cu dificultate de sinuzita virală, care este mult mai frecventă, iar tratamentul antibacterian adeseori nu este asigurat. Totuși, analizând datele transmise, incluzând studii ale lui Kristo, 2005, Falagas, 2008, Zervos, 2003, precum și o analiză sistematică Cochrane, realizată de către Ahovuo-Saloranta, 2008, o meta-analiză a lui Young, 2008 și o analiză sistematică a lui Ip, 2005, CHMP a considerat că indicația propusă este acceptabilă.

Otită medie acută

Pe baza datelor transmise, incluzând studii ale lui Hoberman, 2011, Tähtinen, 2011, Pessey, 1999, Gooch, 1996, McLinn, 1994, McLinn, 1990, Schwarz, 1991, Brodie, 1990 și Pichichero, 1990, CHMP a considerat că indicația propusă este acceptabilă.

Pneumonie comunitară

CHMP a analizat toate datele disponibile și a remarcat că agenții patogeni mai puțin susceptibili nu pot fi gestionați utilizând doze mai mari de cefuroxim axetil decât doza zilnică maximă de 500 mg, din cauza produselor de degradare toxice ale cefuroximului axetil și lipsei datelor de siguranță. Analizând distribuțiile concentrațiilor inhibitorii minime (MIC) pentru patogenii respiratori obișnuiți, precum agenții intermediari ai penicilinei *S. pneumoniae*, *H. influenzae* și *M. catarrhalis* (Bulitta et al, 2009), CHMP a considerat că modificările distribuțiilor MIC de pe durata ultimelor decenii au avut un impact asupra caracterului adecvat al cefuroximului axetil în această indicație. CHMP a considerat că nu se poate identifica o schemă de dozaj adecvată pentru a furniza o acoperire corespunzătoare pentru agenții patogeni mai puțin susceptibili, care au MIC de până la 1 mg/ml. Astfel, CHMP a concluzionat că cefuroxim axetil nu este un agent adecvat pentru tratamentul empiric al pneumoniei comunitare și recomandă eliminarea acestei indicații.

Exacerbări acute ale bronșitei cronice

După analiza documentației clinice transmise, care a constatat în patru studii comparative, dublu-orb structurate adecvat, relativ mari (> 3000 de pacienți), CHMP a considerat indicația propusă ca fiind acceptabilă.

Infecții ale tractului urinar

CHMP a remarcat că nu s-au furnizat studii pentru a sprijini indicația "uretrită" și, astfel, recomandă eliminarea acestei indicații. După analiza datelor disponibile, CHMP a convenit ca cefuroximul să poată fi o opțiune terapeutică valoroasă în indicațiile „pielonefrită” și „cistită”, inclusiv la copii și femei gravide și, astfel, a considerat că aceste indicații sunt acceptabile.

Gonoree

CHMP a considerat că s-ar putea ca tratamentul cu cefuroxim axetil să nu diminueze transmiterea infecției. De asemenea, CHMP a remarcat că Ghidul european privind diagnosticul și tratamentul gonoreei la adulți din 2009 nu include cefuroximul în lista antibioticelor recomandate în această indicație, având în vedere caracteristicile sale farmacocinetice și farmacodinamice (FC/FD) suboptimale, ce pot duce la o eficacitate mai proastă și la selecția tulpinilor de bacterii rezistente (Aison et al, 2004). Pe baza datelor disponibile, CHMP a concluzionat că cefuroxim axetil nu este adecvat în tratamentul gonoreei fără complicații (uretrită și cervicită) și, astfel, recomandă eliminarea indicației propuse.

Infecții cutanate și ale țesutului conjunctiv moale

CHMP a remarcat că speciile bacteriene implicate cel mai frecvent în infecțiile cutanate și ale țesutului conjunctiv moale (adică stafilococii și streptococii) sunt sensibile la cefuroxim. Pe baza datelor disponibile, inclusiv un studiu dublu-orb și câteva studii care sprijină această indicație, CHMP a concluzionat că există date suficiente pentru a sprijini indicația „*infecții cutanate și ale țesutului conjunctiv moale fără complicații*”.

Boala Lyme

CHMP a analizat datele provenite din cinci studii controlate randomizate, din care două au cuprins pacienți cu vârsta mai mare de 12 ani (Nadelman 1995 și Lugar 1995), unul a cuprins pacienți cu vârsta mai mare de 15 ani (Cerar 2010), un studiu la copii mai mici de 15 ani (Arnez 1995) și un studiu la copii cu vârsta între 6 luni și 12 ani. Pe baza datelor de studiu transmise, CHMP a considerat că indicația pentru tratamentul bolii Lyme în stadiu incipient este acceptabilă.

În concluzie, CHMP a adoptat următoarele indicații și formulări armonizate pentru Punctul 4.1:

„Zinnat este indicat pentru tratamentul infecțiilor enumerate mai jos la adulți și copii, începând cu vârsta de 3 luni (vezi pct. 4.4 și 5.1.).

- *Amigdalită și faringită streptococică acută.*
- *Sinuzită bacteriană acută.*
- *Otită medie acută.*
- *Exacerbări acute ale bronșitei cronice.*
- *Cistită.*
- *Pielonefrită.*
- *Infecții cutanate și ale țesutului conjunctiv moale fără complicații.*
- *Tratamentul bolii Lyme în stadiu incipient.*

Trebuie să se acorde atenție recomandărilor oficiale privind utilizarea adecvată a agenților antibacterieni”.

Punctul 4.2 - Posologie și mod de administrare

CHMP a remarcat amploarea divergențelor din cadrul posologiilor și recomandărilor aprobate la nivel național și, astfel, a analizat datele disponibile pentru a sprijini armonizarea Punctului 4.2. CHMP a considerat că datele clinice disponibile și cele referitoare la FC/FD confirmă că o schemă ce presupune administrarea unei doze de două ori pe zi de cefuroxim axetil reprezintă un dozaj eficient și utilizarea cefuroximului axetil de trei ori pe zi nu este sprijinită de datele clinice și de siguranță. CHMP a analizat recomandările de dozaj pentru fiecare indicație individuală și a convenit că infecțiile despre care se suspectează sau în privința cărora s-a dovedit că se datorează unor specii bacteriene mai puțin susceptibile (precum agenții intermediari ai penicilinei, *S. pneumonia*, *M. catarrhalis* și *H. influenzae*) trebuie tratate cu 500 mg administrate din 12 în 12 ore. Pentru indicația de cistită, CHMP a recomandat o doză de 250 mg de două ori pe zi, la adulți, pentru a asigura concentrații adecvate de cefuroxim în urină și, astfel, eradicarea uropatogenilor cheie implicați. La copii, CHMP a recomandat o doză similară de 15 mg/kg de două ori pe zi (250 mg de două ori pe zi până la 500 mg zilnic) pentru indicația de cistită. Pentru boala Lyme, CHMP a considerat că datele clinice existente au sprijinit tratamentul timp de 14 zile, variind între 10 și 21 de zile (Acțiunea Concertată a Uniunii Europene privind Borelioza Lyme, 2010), la pacienți adulți și la copii și adolescenți. În cazul copiilor și adolescenților, CHMP a convenit că doza trebuie să fie de 15 mg/kg, de două ori pe zi, până la maxim 250 mg de două ori pe zi. Punctul referitor la copii și adolescenți a fost analizat într-o mare măsură, inclusiv analiza tabelului privind recomandările de dozare pentru copiii sub 40 kg, pentru a descrie dozajul și durata în funcție de indicație, precum și calculul dozelor în funcție de masa corporală a pacientului. CHMP a convenit și asupra unei limite de vârstă, declarând că nu există experiență pentru utilizarea Zinnat la copii cu vârsta sub 3 luni. În concluzie, CHMP a adoptat recomandări armonizate privind posologia la adulți și copii.

CHMP a introdus o afirmație conform căreia cefuroxim axetil, ca suspensie, nu este bioechivalentă cu formula de comprimat și nu se pot substitui miligram-per-miligram din cauza diferențelor de biodisponibilitate și curbei timp-concentrație. CHMP a eliminat opțiunea de terapie secvențială parenterală la orală pentru toți pacienții, din cauza reducerii semnificative a expunerii la medicamentul activ când se trece la formula orală.

Referitor la pacienții cu insuficiență renală, CHMP a analizat datele și a considerat că indicațiile de dozaj propuse sunt acceptabile. Referitor la pacienții cu insuficiență hepatică, CHMP a remarcat că nu există date disponibile. În concluzie, CHMP a adoptat o formulare armonizată pentru Punctul 4.2.

Divergențe minore la alte puncte ale RCP-ului, etichetării și prospectului

CHMP a adoptat, de asemenea, o formulare armonizată pentru celelalte puncte ale RCP-ului pentru Zinnat și a aliniat etichetarea și prospectul cu RCP-ul armonizat adoptat.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Obiectul acestei proceduri de sesizare a fost armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului. Luând în considerare datele transmise de titularul autorizației de introducere pe piață, rapoartele de evaluare ale raportorului și coraportorului și discuțiile științifice din cadrul Comitetului, CHMP a fost de opinie că raportul beneficiu-risc pentru Zinnat și denumirile asociate este favorabil.

Întrucât

- Comitetul a luat în considerare sesizarea în baza articolului 30 din Directiva 2001/83/CE,
- Comitetul a luat în considerare divergențele identificate pentru Zinnat și denumirile asociate, referitor la indicațiile terapeutice și posologia și modul de administrare, precum și celelalte puncte din RCP,
- Comitetul a analizat datele transmise de titularul autorizației de introducere pe piață, inclusiv datele provenite din studii clinice, literatura de specialitate publicată și altă documentație clinică, justificând armonizarea propusă a informațiilor despre produs,
- Comitetul a convenit armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului, propusă de titularii autorizațiilor de introducere pe piață,

CHMP a recomandat modificarea termenilor autorizațiilor de introducere pe piață, aferenți rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului din Anexa III pentru Zinnat și denumirile asociate (vezi Anexa I).