

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Zinnat in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Zdravilo Zinnat vsebuje aksetilcefuroksimat, ki je peroralno predzdravilo cefuroksima, antibiotika druge generacije cefalosporinov. Cefuroksim deluje baktericidno z zaviranjem bakterijskim encimov, potrebnih za sintezo celične stene (peptidoglikanska sinteza), in tako povzroči celično smrt. Zdravilo Zinnat je bilo v Evropi prvič odobreno v poznih 80. let prejšnjega stoletja in je na voljo v peroralni obliki. Zdravilo je bilo vključeno na seznam zdravil za uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila zaradi različnih nacionalnih odločitev držav članic glede dovoljenja za promet z navedenim zdravilom. Zato je bila na podlagi člena 30(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, sprožena napotitev za razrešitev teh razhajanj in s tem uskladitev informacij o zdravilu v EU.

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Odbor CHMP je opazil, da nacionalno odobrene indikacije precej odstopajo, zato je pregledal razpoložljive podatke, ki podpirajo vsako posamezno indikacijo.

Akutni streptokokni tonzilitis in faringitis

Po pregledu predloženih podatkov, vključno s študijami, ki so jih opravili Aujard, 1995, Gooch, 1993 in Scholz, 2004, študijami Nemškega združenja za pediatrično infektologijo (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie) in odprtimi študijami z vzporednimi skupinami, ki jih je naročil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in ki so bile izvedene v splošnih ambulantah v Združenem kraljestvu, Franciji in Nemčiji leta 1989, je odbor CHMP menil, da podatki podpirajo predlagano indikacijo.

Akutni bakterijski sinusitis

Odbor CHMP je opomnil, da je akutni bakterijski sinusitis težko razlikovati od pogostejšega virusnega sinusitisa in da antibakterijsko zdravljenje pogosto izostane. Vendar pa je po pregledu predloženih podatkov, vključno s študijami, ki so jih opravili Kristo, 2005, Falagas, 2008, Zervos, 2003 in Cochrane, sistematskega pregleda, ki ga je opravil Ahovuo-Saloranta, 2008, metaanalize Younga, 2008 in sistematskega pregleda Ipa, 2005, menil, da je predlagana indikacija sprejemljiva.

Akutno vnetje srednjega ušesa

Na podlagi predloženih podatkov, vključno s študijami, ki so jih opravili Hoberman, 2011, Tähtinen, 2011, Pessey, 1999, Gooch, 1996, McLinn, 1994, McLinn, 1990, Schwarz, 1991, Brodie, 1990 in Pichichero, 1990, je odbor CHMP ocenil, da je predlagana indikacija sprejemljiva.

Zunajbolnišnična okužba s pljučnico

Odbor CHMP je pregledal vse razpoložljive podatke in opazil, da manj dovzetnih povzročiteljev bolezni ni mogoče zdraviti z višjimi odmerki aksetilcefuroksimata od največjega dnevnega odmerka 500 mg, zaradi toksičnih produktov degradacije aksetilcefuroksimata in pomanjkanja podatkov o varnosti. Po pregledu porazdelitve minimalnih inhibicijskih koncentracij (MIK) za pogoste povzročitelje bolezni dihal, kot so na penicilin vmesno odporne bakterije *S. pneumoniae*, *H. influenzae* in *M. catarrhalis* (Bulitta et al, 2009), je Odbor ocenil, da je spremenjena porazdelitev MIK v zadnjem desetletju vplivala na primernost aksetilcefuroksimata za to indikacijo. Menil je, da ni bilo mogoče opredeliti primernega režima odmerjanja za ustrezno pokrivanje manj dojemljivih povzročiteljev bolezni z MIK do 1 mg/l. Zato je zaključil, da aksetilcefuroksimat ni ustrezna učinkovina za empirično zdravljenje zunajbolnišnično pridobljene pljučnice in je priporočil odstranitev te indikacije.

Akutne eksacerbacije kroničnega bronhitisa

Po pregledu predložene klinične dokumentacije, sestavljene iz štirih ustrezno zasnovanih, sorazmerno velikih (> 300 bolnikov) dvojno slepih primerjalnih študij, je odbor CHMP menil, da so predlagane indikacije ustrezne.

Okužbe sečil

Odbor CHMP je opazil, da niso bile predložene študije, ki bi podprle indikacijo „uretritis“, zato

predlaga, da se ta indikacija izbriše. Po pregledu razpoložljivih podatkov se je Odbor CHMP strinjal, da je lahko cefuroksim dragocena možnost zdravljenja za indikaciji „*pielonefritis*“ in „*cistitis*“, tudi pri otrocih in nosečnicah, zato je ti indikaciji ocenil kot sprejemljivi.

Gonoreja

Odbor CHMP je menil, da morda zdravljenje s cefuroksimaksetilom morda ne bo zmanjšalo prenosa okužbe. Opomnil je tudi, da Evropske smernice za diagnozo in zdravljenje gonoreje pri odraslih (European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults) za leto 2009 ne vključujejo cefuroksima na seznamu antibiotikov, ki se za to indikacijo priporočajo, zaradi njegovih suboptimalnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih značilnosti, ki lahko povzročijo poslabšanje učinkovitosti in izbiro odpornih sevov bakterije (Aison et al, 2004). Na podlagi razpoložljivih podatkov je zaključil, da aksetilcefuroksimat ni primeren za zdravljenje nezapletene gonoreje (uretritis in cervicitis), zato je predlagal, da se predlagana indikacija odstrani.

Okužbe kože in mehkega tkiva

Odbor CHMP je opomnil, da so bakterijske vrste, ki najpogosteje povzročijo okužbe kože in mehkega tkiva (tj. stafilokoki in streptokoki), občutljive na cefuroksim. Na podlagi razpoložljivih podatkov, vključno z eno dvojno slepo študijo in številnimi podpornimi študijami, je Odbor CHMP zaključil, da ni dovolj podatkov, ki bi podprli indikacijo „*nezapletene okužbe kože in mehkega tkiva*“.

Lymska borelijoza

Odbor CHMP je pregledal podatke petih naključnih nadzorovanih študij, med katerimi sta dve vključevali bolnike, stare > 12 let (Nadelman 1995; Lugar 1995), ena je vključevala bolnike, stare > 15 let (Cerar 2010), ene študije, ki je vključevala otroke, stare < 15 let (Arnez 1995) in ene študije, ki je vključevala otroke, stare med 6 meseci in 12 leti. Na podlagi predloženih podatkov iz študij je Odbor CHMP menil, da je indikacija za zdravljenje zgodnje oblike lymske borelijoze sprejemljiva.

Na koncu je sprejel naslednje usklajene indikacije in besedilo za poglavje 4.1:

„Zdravilo Zinnat je indicirano za zdravljenje spodaj naštetih okužb pri odraslih in otrocih od starosti treh mesecev (glejte poglavje 4.4 in 5.1).“

- *akutni streptokokni tonzilitis in faringitis;*
- *akutni bakterijski sinusitis;*
- *akutno vnetje srednjega ušesa;*
- *akutne eksacerbacije kroničnega bronhitisa;*
- *cistitis;*
- *pielonefritis;*
- *nezapletene okužbe kože in mehkega tkiva;*
- *zdravljenje zgodnje oblike lymske borelijoze.*

Upoštevati je treba uradna navodila glede ustrezne uporabe antibakterijskih zdravil.“

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

Odbor CHMP je opazil veliko razhajanje v nacionalno odobrenih odmerjanjih in priporočilih, zato je pregledal razpoložljive podatke, ki podpirajo usklajeno poglavje 4.2. Menil je, da razpoložljivi klinični podatki in podatki za farmakokinetične in farmakodinamične značilnosti potrjujejo, da je režim uporabe aksetilcefuroksimata dvakrat na dan učinkovit način odmerjanja in da uporabe aksetilcefuroksimata trikrat na dan klinični podatki in podatki o varnosti ne podpirajo. Pregledal je priporočeno odmerjanje za vsako posamezno indikacijo in se strinjal, da je treba okužbe, za katere se sumi ali je bilo zanje dokazano, da so jih povzročile manj dojemljive bakterijske vrste (kot so na penicilin vmesno odporne bakterije *S. pneumonia*, *M. catarrhalis* in *H. influenzae*), zdraviti s 500-miligramskim odmerkom vsakih 12 ur. Za indikacijo cistitis je priporočil režim odmerjanja za odrasle v višini 250 mg dvakrat na dan, da se zagotovijo ustrezne koncentracije cefuroksima v urinu in se odpravijo najpomembnejši sodelujoči povzročitelji okužb sečil. Pri otrocih je Odbor CHMP priporočil podobno odmerjanje, in sicer 15 mg/kg dvakrat na dan (250 mg dvakrat na dan do 500 mg na dan) za indikacijo cistitis. Za lymsko borelijozo je menil, da obstoječi klinični podatki podpirajo 14-dnevno zdravljenje, z razponom 10 do 21 dni (usklajeno ukrepanje Evropske unije v zvezi z lymsko borelijozo, 2010), pri odraslih in pediatričnih bolnikih. Za pediatrično populacijo se je

strinjal, da naj bo odmerek 15 mg/kg dvakrat na dan in največ 250 mg dvakrat na dan. Poglavje za pediatrične bolnike je bilo obsežno revidirano, vključno z revizijo preglednice s priporočili za odmerjanje za otroke s telesno maso manj kot 40 kg, in sedaj opisuje odmerek in trajanje za indikacijo ter izračun odmerka glede na telesno maso bolnika. Odbor CHMP se je strinjal tudi z mejno starostjo in navedel, da z uporabo zdravila Zinnat pri otrocih, starih manj kot tri mesece, ni izkušenj. Posledično je sprejel usklajena priporočila za odmerjanje za odrasle in otroke.

Odbor CHMP je vključil izjavo, ki navaja, da oblika suspenzije aksetilcefuroksimata ni biološko enakovredna obliki tablet, zato ni primerna za zamenjavo na osnovi miligram po miligram, zaradi razlik v biološki razpoložljivosti in krivulji koncentracije v odvisnosti od časa. Odbor je odstranil možnost sekvenčnega zdravljenja s parenteralno obliko s preходом na peroralno obliko za vse bolnike zaradi bistveno zmanjšane izpostavljenosti zdravilni učinkovini ob prehodu na peroralno obliko zdravila.

V zvezi z bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic je Odbor CHMP pregledal podatke in zaključil, da so predlagane smernice za odmerjanje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic sprejemljive. Glede bolnikov z okvarjenim delovanjem jeter je opazil, da ni razpoložljivih podatkov. Na koncu je sprejel usklajeno besedilo za poglavje 4.2.

Manjša razhajanja v drugih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Odbor CHMP je sprejel tudi usklajeno besedilo za preostala poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila Zinnat in uskladił označevanje in navodilo za uporabo s sprejetim usklajenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Podlaga za ta napotitveni postopek je bila uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo. Po proučitvi podatkov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, poročil o oceni, ki sta jih priskrbeli poročevalec in soporočevalec, in znanstvenih razprav v Odboru, je ta menil, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Zinnat in povezana imena ugodno.

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval napotitev na podlagi člena 30 Direktive 2001/83/ES.
- Odbor je obravnaval ugotovljena razhajanja za zdravilo Zinnat in povezana imena glede poglavij o terapevtskih indikacijah, odmerjanju in načinu uporabe ter preostalih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila.
- Odbor je pregledal podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, vključno s podatki kliničnih preskušanj, objavljene literature in druge klinične dokumentacije, ki utemeljujejo predlagano uskladitev informacij o zdravilu.
- Odbor se je strinjal s predlagano uskladitvijo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo, kot je to predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom,

je odbor CHMP priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Zinnat in povezanimi imeni (glejte Prilogo I), katerih povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so določeni v Prilogi III.