

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Zinnat ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

Zinnat sisältää kefuroksiimiaksetiilia, joka on kefuroksiimin oraalinen ahiomuoto (pro-drug). Kefuroksiimi on toisen polven kefalosporiinien ryhmään kuuluva mikrobilääke. Kefuroksiimin bakterisidinen teho perustuu sen kykyyn estää soluseinämän synteesiin (peptidoglykaanin synteesiin) tarvittavia bakteerientsyymejä, mikä aiheuttaa solun kuoleman. Zinnat hyväksyttiin ensimmäisen kerran Euroopassa 1980-luvun lopussa, ja sitä on saatavana oraalisisä valmisteina. Zinnat lisättiin valmisteyhtevetojen yhdenmukaistamista koskevaan tuoteluetteloon, koska jäsenvaltioissa on annettu eriäviä kansallisia päätöksiä yllä mainitun valmisteen hyväksymisestä. Sen vuoksi käynnistettiin direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan 2 kohdan mukainen lausuntomenettely eroavuuksien poistamiseksi ja tuotetietojen yhdenmukaistamiseksi EU:n alueella.

Kohta 4.1 - Käyttöaiheet

Lääkevalmistekomitea (CHMP) totesi, että kansallisesti hyväksytyissä käyttöaiheissa on huomattavia eroja ja arvioi siis käytettävissä olevat, kutakin käyttöaihetta tukevat tiedot.

Äkillinen streptokokin aiheuttama nielurisatulehdus ja nielutulehdus

Tarkasteltuaan toimitettuja tietoja, esimerkiksi Aujardin (1995), Goochin (1993) ja Scholzin (2004) tutkimuksia, DGPI:n eli saksalaisen lasten infektioitauteja tutkivan yhdistyksen tutkimuksia sekä avointa rinnakkaisryhmillä tehtyä, myyntiluvan haltijan rahoittamaa tutkimusta, joka toteutettiin perusterveydenhuollon keskuksissa Yhdistyneessä kuningaskunnassa, Ranskassa ja Saksassa vuonna 1989, CHMP katsoi, että tiedot tukivat ehdotettua käyttöaihetta.

Akuutti bakteerien aiheuttama sivuontelotulehdus

CHMP totesi, että akuutti bakteerien aiheuttama sivuontelotulehdus on vaikea erottaa huomattavasti yleisemmästä virusten aiheuttamasta sivuontelotulehduksesta ja että antibioottihoito ei useinkaan ole tarpeen. Tarkasteltuaan toimitettuja tietoja, joihin sisältyi useita tutkimuksia (Kristo 2005, Falagas 2008, Zervos 2003), systemaattinen Cochrane-katsaus (Ahovuo-Saloranta, 2008), meta-analyysi (Young, 2008) sekä systemaattinen katsaus (Ip, 2005), CHMP katsoi ehdotetun käyttöaiheen olevan hyväksyttävä.

Äkillinen välikorvatulehdus

Toimitettujen tietojen perusteella (mukaan luettuina seuraavat tutkimukset: Hoberman 2011, Tähtinen 2011, Pessey 1999, Gooch 1996, McLinn 1994, McLinn 1990, Schwarz 1991, Brodie 1990 ja Pichichero 1990) CHMP katsoi ehdotetun käyttöaiheen olevan hyväksyttävä.

Sairaalan ulkopuolelta saatu keuhkokuume

CHMP arvioi kaikki käytettävissä olevat tiedot ja totesi myös, että vähemmän herkkiä taudinaiheuttajia ei voida hoitaa käyttämällä kefuroksiimiaksetiilin enimmäisvuorokausiannoksen 500 mg ylittävää annosta. Syynä tähän ovat kefuroksiimiaksetiilin myrkylliset hajoamistuotteet sekä turvallisuustietojen puute. CHMP tarkasteli pienimpien bakteerien kasvun estävien lääkepitoisuuksien (MIC) jakaumia yleisten hengitystieinfektioita aiheuttavien taudinaiheuttajien osalta, joiden penisilliiniherkkyys on vähentynyt. Näihin kuuluvat *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ja *M. catarrhalis* (Bulitta ja muut. 2009). CHMP totesi, että viime vuosikymmenten aikana MIC-jakaumissa tapahtuneet muutokset ovat vaikuttaneet kefuroksiimiaksetiilin soveltuvuuteen tämän käyttöaiheen hoitoon. CHMP katsoi, että annostusta, joka olisi tehokas vähemmän herkkiä taudinaiheuttajia (MIC-arvo jopa 1 mg/l) vastaan, ei pystytty osoittamaan. Näin ollen CHMP päätti, että kefuroksiimiaksetiili ei ole sopiva aine sairaalan ulkopuolelta saadun keuhkokuumeen empiiriseen hoitoon ja suosittelee tämän käyttöaiheen poistamista.

Kroonisen keuhkoputkitulehduksen äkilliset pahenemisvaiheet

Arvioituaan toimitetun kliinisen dokumentaation, johon kuului neljä tutkimusasetelmaltaan asianmukaista, suhteellisen laajaa (>300 potilasta) vertailevaa kaksoissokkotutkimusta, CHMP katsoi ehdotetun käyttöaiheen olevan hyväksyttävä.

Virtsatieinfektiot

CHMP totesi, että sille ei toimitettu ainoatakaan virtsaputkitulehdusta käyttöaiheeksi tukevaa tutkimusta. Siksi CHMP suosittelee tämän käyttöaiheen poistamista. Arvioituaan käytettävissä olevat tiedot CHMP totesi, että kefuroksiimi voi olla varteenotettava hoitovaihtoehto käyttöaiheissa *"munuaisaltaan ja munuaisen tulehdus"* ja *"virtsarakkotulehdus"*, sekä myös lasten ja raskaana olevien naisten hoidossa. Näin ollen CHMP katsoi näiden käyttöaiheiden olevan hyväksyttäviä.

Tippuri

CHMP totesi, että kefuroksiimiaksetiilihoito ei välttämättä vähennä infektion leviämistä. CHMP totesi myös, että aikuisten tippurin diagnosointia ja hoitoa koskevissa eurooppalaisissa ohjeissa vuodelta 2009 ei ole mainittu kefuroksiimia tämän käyttöaiheen hoitoon suositeltavien antibioottien luettelossa. Tämä johtuu siitä, etteivät valmisteen farmakokineettiset ja farmakodynaamiset ominaisuudet ole tippurin hoidon kannalta parhaita mahdollisia, mikä voi aiheuttaa hoidon tehon heikkenemistä ja vastustuskykyisten bakteerikantojen kehittymistä (Aison et al, 2004). Käytettävissä olevien tietojen perusteella CHMP päätti, että kefuroksiimiaksetiili ei sovellu komplisoitumattoman tippurin (virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus) hoitoon ja suosittelee siis ehdotetun käyttöaiheen poistamista.

Ihon ja pehmytkudoksen infektiot

CHMP totesi, että ihon ja pehmytkudoksen infektioiden yleisimmin liittyvät bakteerilajit (stafylokokit ja streptokokit) ovat herkkiä kefuroksiimille. Käytettävissä olevien tietojen perusteella (mukaan lukien yksi kaksoissokkotutkimus ja useita muita valmisteen käyttöä tukevia tutkimuksia) CHMP päätti, että käyttöaihetta *"komplisoitumattomat ihon ja pehmytkudoksen infektiot"* tukevaa tietoa on riittävästi.

Lymen tauti

CHMP arvioi viidestä satunnaistetusta, kontrolloidusta tutkimuksesta saatuja tietoja. Kahdessa tutkimuksessa mukana oli yli 12-vuotiaita potilaita (Nadelman 1995; Lugar 1995), yhdessä yli 15-vuotiaita potilaita (Cerar 2010), yhdessä alle 15-vuotiaita lapsia (Arnez 1995) ja yhdessä vähintään 6 kuukauden ja enintään 12 vuoden ikäisiä lapsia. Toimitettujen tutkimustietojen perusteella CHMP piti käyttöaihetta *"Lymen taudin varhaisvaiheen hoito"* hyväksyttävänä.

CHMP hyväksyi kohtaan 4.1 seuraavat yhdenmukaistetut käyttöaiheet ja sanamuodon:

"Zinnat on tarkoitettu jäljempänä lueteltujen infektioiden hoitoon aikuisilla ja yli 3 kuukauden ikäisillä lapsilla (katso kohdat 4.4 ja 5.1).

- *Äkillinen streptokokin aiheuttama nielurisatulehdus ja nielutulehdus*
- *Akuutti bakteerien aiheuttama sivuontelotulehdus*
- *Akuutti välikorvatulehdus*
- *Kroonisen keuhkoputkitulehduksen äkilliset pahenemisvaiheet*
- *Virtsarakkotulehdus*
- *Munuaisaltaan ja munuaisen tulehdus*
- *Komplisoitumattomat iho- ja pehmytkudosinfektiot*
- *Lymen taudin varhaisvaiheen hoito.*

Myös viralliset ohjeet mikrobilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on otettava huomioon."

Kohta 4.2 - Annostus ja antotapa

CHMP otti huomioon kansallisesti hyväksytyjen annostusten ja suositusten huomattavat eroavuudet ja tarkasteli siis käytettävissä olevia tietoja, jotka tukivat yhdenmukaistettua kohtaa 4.2. CHMP katsoi, että käytettävissä olevat kliiniset, farmakokineettiset ja farmakodynaamiset tiedot vahvistavat, että kefuroksiimiaksetiilin annostus kaksi kertaa vuorokaudessa on tehokas annos eivätkä kliiniset tiedot ja turvallisuustiedot tue kefuroksiimiaksetiilin käyttöä kolme kertaa vuorokaudessa. CHMP tarkasteli kunkin yksittäisen käyttöaiheen annossuosituksia ja päätti, että hoidettaessa infektiota, joiden on osoitettu tai joiden uskotaan johtuvan vähemmän herkistä bakteerilajeista, joiden penisilliiniherkkyys on vähentynyt (esimerkiksi *S. pneumonia*, *M. catarrhalis* ja *H. influenza*), on käytettävä 500 mg:n annosta 12 tunnin välein. Kun käyttöaiheena on virtsarakkotulehdus, CHMP suositteli aikuisten annokseksi 250 mg kahdesti vuorokaudessa (BID), jotta voidaan varmistaa, että virtsan kefuroksiimipitoisuus on riittävä yleisimpien virtsatie sairauksien taudinaiheuttajien häätämiseksi. Lapsipotilaiden virtsarakkotulehduksen hoitoon CHMP suositteli vastaavasti annokseksi 15 mg/kg BID (250 mg kahdesti vuorokaudessa, enintään 500 mg vuorokaudessa). Lymen taudin osalta CHMP katsoi, että käytettävissä olevat

kliiniset tiedot tukivat 14 päivän hoitoaikaa, joka tosin voi vaihdella 10 ja 21 päivän välillä (EUCALB, European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis, 2010) aikuisten ja lapsipotilaiden hoidossa. CHMP päätti, että lapsipotilaiden annoksen tulee olla 15 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, kuitenkin korkeintaan 250 mg kahdesti vuorokaudessa. Lapsipotilaita koskevaa kohtaa muutettiin huomattavasti: esimerkiksi alle 40-kiloisten lasten annostussuosituksia koskevaan taulukkoon lisättiin käyttöaihekohtaiset tiedot annostuksesta ja hoidon kestosta sekä potilaan painon mukaan tehdyt annoslaskelmat. CHMP päätti myös lääkkeen käytön ikärajusta ja totesi, että Zinnatin käytöstä alle kolmen kuukauden ikäisillä lapsilla ei ole kokemusta. CHMP hyväksyi yhdenmukaistetut aikuis- ja lapsipotilaita koskevat annossuositukset.

CHMP lisäsi kohtaan maininnan siitä, että suspensiomuotoinen kefuroksiimiaksetiili ei ole biologisesti samanarvoinen kuin tablettivalmiste eikä niitä voi korvata keskenään milligramma-milligramma-periaatteella biologisen samanarvoisuuden ja pitoisuus-aikakäyrän erojen vuoksi. CHMP poisti kaikille potilaille tarkoitetun jaksottaisen hoitovaihtoehdon, jossa parenteraalisesta annostelusta siirrytään oraaliseen annosteluun, koska vaikuttavalle aineelle altistuminen vähenee merkittävästi siirryttäessä oraaliseen annosteluun.

CHMP arvioi munuaisten vajaatoimintapotilaita koskevat tiedot ja piti ehdotettuja annostusohjeita hyväksyttävänä. Maksan vajaatoimintapotilaiden osalta CHMP totesi, että tietoja ei ole käytettävissä. CHMP hyväksyi yhtenäistetyn sanamuodon kohtaan 4.2.

Vähäiset eroavuudet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muissa kohdissa

CHMP hyväksyi myös Zinnatin valmisteyhteenvedon muiden kohtien yhtenäistetyn sanamuodon ja muutti myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausselosteen yhtenäistetyn valmisteyhteenvedon mukaisiksi.

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Lausuntomenettelyn perusteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen yhtenäistäminen. Myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen, esittelijän ja avustavan esittelijän arviointilausuntojen sekä komiteassa käytyjen tieteellisten keskustelujen perusteella CHMP katsoi, että Zinnatin ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhde on suotuista.

Ottaen huomioon, että

- komitea toteutti direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen lausuntomenettelyn
- komitea otti huomioon havaitut eroavuudet Zinnatin ja muiden kauppanimien käyttöaiheita, annostusta ja antotapaa koskevissa kohdissa sekä valmisteyhteenvedon muissa kohdissa
- komitea arvioi myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot, joihin sisältyi kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa, julkaistua kirjallisuutta sekä kliinistä dokumentaatiota, joilla perusteltiin ehdotettua tuotetietojen yhdenmukaistamista
- komitea hyväksyi myyntiluvan haltijoiden ehdottaman valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistamisen

CHMP suositteli niiden myyntilupien ehtojen muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste esitetään Zinnatia ja muita kauppanimiä (ks. liite I) koskevassa liitteessä III.