

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloo tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Zinacefi ja sarnaste nimetuste teadusliku hindamise üldkokkuvõte (vt I lisa)

Zinacef sisaldab tsefuroksiimnaatriumi, mis on teise põlvkonna tsefalosporiinide hulka kuuluv antibakteriaalne ravim. Tsefuroksiim avaldab bakteriitsiidset toimet, inhibeerides rakuseina sünteesiks (peptidoglükaani süntees) vajalikke bakteriensüüme, hävitades sellega raku. Zinacef sai Euroopas esmakordse heakskiidu 1980ndate algul ja seda turustatakse parenteraalsete ravimvormidena. Zinacef lisati ravimi omaduste kokkuvõtte ühtlustamist vajavate ravimite loetellu, sest selle ravimi kohta on liikmesriikides vastu võetud erinevad müügiloa otsused. Seepärast tehti direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 lõike 2 alusel esildis eesmärgiga lahendada ülalmainitud lahknevused ja ühtlustada seega vastav ravimiteave kogu ELis.

Lõik 4.1 – Näidustused

Inimravimite komitee võttis arvesse suuri lahknevusi liikmesriikides heaks kiidetud näidustustes ja vaatas seetõttu läbi olemasolevad toetavad andmed kõigi näidustuste ja patsientide vanuserühmade kohta.

Keskkonnatekkeline pneumoonia

Inimravimite komitee võttis arvesse, et kuigi edastati ainult üks topeltpime uuring, edastati ka mitu võrdlusravimiga kontrollitud ja randomiseeritud uuringut, millest mõned olid hiljuti läbi viidud ning mis näitasid tsefuroksiimi piisavat efektiivsust. Seetõttu järeldas inimravimite komitee, et leidub piisavalt andmeid toetamaks ravimi näidustatust täiskasvanutele ja et täiskasvanute efektiivsusandmeid võib ekstrapoleerida lastele. Inimravimite komitee leidis, et on vastuvõetav lugeda ravim näidustatuks kõigile populatsioonidele.

Kroonilise bronhiidi ägenemine

Inimravimite komitee võttis esitatud topeltpimedat võrdlevat randomiseeritud uuringut arvesse ja pidas seda nõuetekohaselt kavandatuks. Et uuring näitas tsefuroksiimi mittehalmemust, leidis inimravimite komitee, et näidustus on vastuvõetav.

Ülemiste hingamisteede infektsioonid

Inimravimite komitee leidis, et esitatud näidustuse sõnastus on liiga üldine ning võttis arvesse, et enamik ülemiste hingamisteede infektsioonidest allub hästi suukaudsele ravile või paraneb spontaanselt. Inimravimite komitee vaatas esitatud kliinilised uuringud läbi, kuid pidas andmeid ebapiisavateks. Inimravimite komitee võttis samuti arvesse, et piiratud näidustuste kohta raske kõrva-, nina- ja kurguinfektsiooni puhul ei ole olemas ühtegi võrdlevat, platseebokontrollitud või topeltpimedat uuringut. Seepärast soovitas inimravimite komitee selle näidustuse eemaldada.

Kuseteede infektsioonid

Inimravimite komitee vaatas läbi esitatud andmed, mis sisaldasid 11 väikest mittevõrdlevat uuringut ja kahte avatud võrdlevat uuringut. Inimravimite komitee võttis arvesse suurt hulka kliinilisi kogemusi, mis toetavad tsefuroksiimi kasutamist selle näidustuse puhul. Inimravimite komitee võttis samuti arvesse, et püelonefriidiga rasedatele on vähe sobilikke raviviise. Kokkuvõttes pidas inimravimite komitee näidustust „*tüsistunud kuseteede infektsioonid, sealhulgas püelonefriit*“ vastuvõetavaks.

Naha ja pehmete kudede infektsioonid

Inimravimite komitee vaatas esitatud andmed läbi ja nõustus, et stafülokokid ja streptokokid, mis on naha ja pehmete kudede infektsioonidega kõige sagedamini seotud bakteriliigid, on tsefuroksiimi suhtes tundlikud. Esitatud andmete põhjal luges inimravimite komitee näidustuse „*pehmete kudede infektsioonid: tselluliit, erüsiipel ja haavainfektsioonid*“ vastuvõetavaks.

Luude ja liigeste infektsioonid

Inimravimite komitee vaatas läbi olemasolevad andmed, mis sisaldasid väikeseid mittevõrdlevaid uuringuid, ning pidas nendes kasutatud meetodeid väga piiratuteks ja küsitavateks. Inimravimite komitee leidis, et andmed penetratsiooni kohta luudesse ei kaalu üles toetavate kliiniliste andmete puudumist. Seepärast soovitas inimravimite komitee selle näidustuse eemaldada.

Obsteetrilised ja günekoloogilised infektsioonid

Inimravimite komitee vaatas läbi kaks esitatud avatud uuringut, mis kinnitasid, et tsefuroksiim ei ole paljude obsteetriliste ja günekoloogiliste infektsioonidega seotud bakteriliikide puhul aktiivne kas kaasasündinud või omandatud resistentsuse tõttu. Inimravimite komitee luges seda näidustust toetavad andmed ebapiisavateks ja soovitas seepärast selle näidustuse eemaldada.

Gonorröa

Inimravimite komitee vaatas läbi esitatud uuringud, millest enamikus oli tsefuroksiimi kasutatud mitte üksinda, vaid koos probenetsiidiga. Inimravimite komitee leidis samuti, et kuigi gonorröaga patsientide puhul on kõige levinum patogeen *Chlamydia trachomatis*, ei esitatud mingeid andmeid kombinatsioonravi (tsefuroksiim koos teise antibiootikumiga) efektiivsuse kohta patsientide rühmas, kes oli nakatunud nii *N. gonorrhoeae* kui ka *C. trachomatis*'ega või nii *N. gonorrhoeae* kui ka mõne muu anaeroobse bakteriga. Inimravimite komitee leidis, et olemasolevad andmed ei toeta seda näidustust ja soovitas seepärast selle eemaldada.

Septitseemia ja meningiit

Inimravimite komitee vaatas läbi septitseemiauuringud, mis olid vanad, mittevõrdlevad ja tehtud väikese hulga patsientidega. Uuringute kestus oli selline, et omandatud resistentsus ei olnud nende puhul kriitiline probleem. Meningiidi puhul leidis inimravimite komitee, et suuremas osas uuringutest olid valdavad bakteriliigid *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumonia* ja *S. aureus* (mitte-MRSA), kuid see ei peegelda praegust olukorda ELis, kus üha suurem osa haigusjuhtudest on põhjustatud aeroobsetest gramnegatiivsetest batsillidest. Inimravimite komitee järeldas, et kliinilised andmed ja Antimikroobse Tundlikkuse Euroopa Analüüsikomitee (EUCAST) andmed ei toeta meningiidi ravimist kõnealuse ravimiga. Kokkuvõttes otsustas inimravimite komitee, et andmed on septitseemia ja meningiidi näidustuste jaoks ebapiisavad ning soovitas need seepärast eemaldada.

Kõhuõõne infektsioonid

Inimravimite komitee vaatas esitatud andmed läbi ja leidis, et infektsioonide jaotumine kahes suurimas esitatud uuringus toetab pakutud näidustust, olgugi et tsefuroksiim ei sobi gramnegatiivsetest mittefermenteerivatest bakteritest põhjustatud infektsioonide raviks. Kokkuvõttes luges inimravimite komitee näidustuse vastuvõetavaks.

Profülaktika

Inimravimite komitee vaatas läbi kõik tsefuroksiimi mitmesuguste profülaktiliste näidustuste toetuseks esitatud andmed ja leidis, et näidustus „*Gastrointestinaalsete (sealhulgas söögitoru-), ortopeediliste, kardiovaskulaarsete ja günekoloogiliste operatsioonide (sealhulgas keisrilõike) profülaktika*“ vastuvõetavaks.

Näidustus vastsündinutel

Inimravimite komitee vaatas läbi vastsündinute kohta esitatud andmed, sealhulgas andmed annuste sisalduse ja annuste vahemike kohta. Inimravimite komitee luges vastsündinuteks kuni 3 nädala vanused imikud, sealhulgas äsja sündinud, ja nõustus, et tsefuroksiimi on kasutatud vastsündinutel suurte ohutusprobleemideta palju aastaid.

Inimravimite komitee nõustus, et vastsündinutele võib anda samasuguse ööpäevase annuse, kui on soovitatud imikutele (30 kuni 100 mg/kg ööpäevas), kuid ravimi pikema poolestusaja tõttu seerumis tuleb seda teha väiksema ööpäevase sagedusega kahe või kolme annusena.

Kokkuvõttes koostas inimravimite komitee lõigu 4.1 jaoks järgmise ühtlustatud näidustuste loetelu järgmises sõnastuses:

„*Zinacef on näidustatud allpool loetletud infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel, sealhulgas vastsündinutel (sünnist alates) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).*

- *Keskkonnatekkeline pneumoonia.*
- *Kroonilise bronhiidi ägenemine.*
- *Tüsistunud kuseteede infektsioonid, sealhulgas põelonefriit.*
- *Pehmete kudede infektsioonid: tselluliit, erüsiipel ja haavainfektsioonid.*
- *Kõhuõõne infektsioonid (vt lõik 4.4).*

- *Gastrointestinaalsete (sealhulgas söögitoru-), ortopeediliste, kardiovaskulaarsete ja günekoloogiliste (sealhulgas keisrilõike) operatsioonide järgsete infektsioonide profülaktika.*

Ravides ja ennetades infektsioone, millega seonduvad väga tõenäoliselt anaeroobsed organismid, tuleb tsefuroksiimi manustada koos täiendavate antibakteriaalsete ravimitega.

Tähelepanu tuleb pöörata antibakteriaalsete ravimite õige kasutamise ametlikele suunistele.“

Lõik 4.2 – Annustamine ja manustamisviis

Inimravimite komitee võttis arvesse suuri lahknevusi liikmesriikides heaks kiidetud annustes ja soovitusel ning vaatas seepärast olemasolevad andmed läbi, et aidata ühtlustada lõiku 4.2. Inimravimite komitee vaatas läbi iga individuaalse näidustuse puhul soovitatud annused. Inimravimite komitee nõustus, et üldlevinud intravenoossed ja intramuskulaarsed annuserežiimid (nt 750 mg kuni 1500 mg iga 8 tunni järel) tagavad organismis efektiivselt minimaalsed inhibeervad kontsentratsioonid (MIC) kuni 8 µg/ml (sealhulgas). Inimravimite komitee võttis arvesse, et parenteraalse tsefuroksiimi suhtes vähem tundlikud bakterid on peamiselt enterobakterid (s.o *E. coli*, *P. mirabilis* ja *Klebsiella* spp). Seepärast lähtus inimravimite komitee enterobakterite puhul EUCASTi lävikontsentratsioonist 8 µg/ml ja soovitas kasutada ülalmainitud bakterite poolt põhjustatud infektsioonide raviks annuserežiimi 1500 mg iga 8 tunni järel.

Inimravimite komitee soovitas eemaldada kõigis patsiendirühmades võimaluse asendada parenteraalne ravi hiljem suukaudse raviga, sest üleminekul suukaudsele manustamisele jääb organismi kokkupuude tsefuroksiimiga tunduvalt väiksemaks.

Mis puutub neerupuudulikkusega patsientidesse, siis vaatas inimravimite komitee andmed läbi ja luges väljapakutud annustamissuunised vastuvõetavateks. Inimravimite komitee väitis, et maksafunktsiooni häirumine ei mõjuta maksapuudulikkusega patsientide puhul tsefuroksiimi farmakokineetikat. Manustamisviisi kohta väitis inimravimite komitee, et Zinacefi tuleb manustada 3 kuni 5 minutit kestva intravenoosse süstina või tilguti või infusioonisüste abil 30 kuni 60 minuti jooksul otse veeni või sügava intramuskulaarse süstina. Kokkuvõttes koostas inimravimite komitee lõigu 4.2 jaoks kooskõlastatud sõnastuse.

Väikesed lahknevused ravimi omaduste kokkuvõtte teiste lõikude, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe osas

Inimravimite komitee koostas kooskõlastatud sõnastuse ka Zinacefi ravimi omaduste kokkuvõtte ülejäänud lõikude jaoks ning viis pakendi märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttega kooskõlla.

Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muutmise alused

Selle esildismenetluse aluseks oli ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamine. Pärast müügiloa hoidja esitatud andmete ning hindaja ja kaashindaja aruande läbivaatamist ning komiteesisest teaduslikku arutelu jõudis inimravimite komitee seisukohale, et Zinacefi ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on soodne.

Arvestades, et

- inimravimite komitee vaatas läbi direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohase esildise;
- inimravimite komitee vaatas läbi Zinacefi ja sarnaste nimetuste näidustuste, annustamise ja manustamisviisi lõigus ning samuti ravimi omaduste kokkuvõtte ülejäänud osades tuvastatud lahknevused;
- inimravimite komitee vaatas läbi müügiloa hoidja poolt ravimiteabe ühtlustamise põhjendamiseks esitatud andmed, sealhulgas kliiniliste uuringute andmed, avaldatud publikatsioonid ja kliinilise dokumentatsiooni;
- inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidjate tehtud ettepanekuga ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamiseks;

soovitab inimravimite komitee muuta Zinacefi ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügiluba III lisas toodud ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ning pakendi infolehe alusel.