

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloo tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

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

Zinnat sisaldab tsefuroksiimatsetiili, mis on tsefuroksiimi, teise põlvkonna tsefalosporiinide hulka kuuluva antibakteriaalse ravimi suukaudne eelravim. Tsefuroksiim avaldab bakteritsiidset toimet, inhibeerides rakuseina sünteesiks (peptidoglükaani süntees) vajalikke bakteriensüüme, hävitades sellega raku. Zinnat sai Euroopas esmakordse heakskiidu 1980ndate algul ja seda turustatakse suukaudsete ravimvormidena. Zinnat 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 kohta.

Äge streptokokkidest põhjustatud tonsilliit ja farüngiit

Vaadatud läbi esitatud andmed, sealhulgas Aujardi (1995), Goochi (1993) ja Scholzi (2004) uuringud, Saksamaa pediatriliste nakkushaiguste ühingu uuringud ja müügiloa hoidja spondeeritud avatud paralleelrühmadega uuringu, mis viidi läbi 1989. aastal Suurbritannia, Prantsusmaa ning Saksamaa üldhaiglates, leidis inimravimite komitee, et andmed toetavad väljapakutud näidustust.

Äge bakteriaalne sinuiit

Inimravimite komitee võttis arvesse, et ägedat bakteriaalset sinuiiti on palju levinumast viiruslikust sinuiidist raske eristada ja et antibakteriaalne ravi ei ole sageli õigustatud. Vaadatud aga läbi esitatud andmed, sealhulgas Kristo (2005), Falagase (2008), Zervose (2003) uuringud, Ahovuo-Saloranta poolt läbi viidud Cochrane'i süstemaatilise ülevaate (2008), Youngi (2008) metaanalüüsi ja Ipi (2005) süstemaatilise ülevaate, leidis inimravimite komitee, et väljapakutud näidustus on vastuvõetav.

Äge keskkõrvapõletik

Esitatud andmetest, sealhulgas Hobermani (2011), Tähtineni (2011), Pessey (1999), Goochi (1996), McLinni (1994), McLinni (1990), Schwarzi (1991), Brodie (1990) ja Pichichero (1990) uuringutest lähtudes leidis inimravimite komitee, et väljapakutud näidustus on vastuvõetav.

Keskkonnatekkeline pneumoonia

Inimravimite komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed ja märkis samuti, et vähem vastuvõtlikke patogeene ei saa ohutusandmete puudumise ja tsefuroksiimaksetiili toksiliste lagusaaduste tõttu ööpäevasest 500 mg maksimumannusest suuremate tsefuroksiimaksetiili annustega ravida. Vaadatud läbi minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide (MIC) jaotumise hingamisteede levinud patogeene korral, nagu penitsilliinvahendatud *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ja *M. catarrhalis* (Bulitta jt 2009), leidis inimravimite komitee, et viimastel aastakümnetel toimunud muutused minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide jaotumises on mõjutanud tsefuroksiimaksetiili sobivust selle näidustuse puhul. Inimravimite komitee leidis, et ei leidu ühtegi sobivat annustamisrežiimi, mis pakuks piisavat katet vähem vastuvõtlike patogeene korral, mille minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid on kuni 1 mg/l. Inimravimite komitee leidis seepärast, et tsefuroksiimaksetiil ei ole keskkonnatekkelise pneumoonia empiiriliseks raviks sobiv ravim ja soovitas selle näidustuse eemaldada.

Kroonilise bronhiidi ägenemine

Vaadatud läbi esitatud kliinilise dokumentatsiooni, mis koosnes neljast adekvaatselt kavandatud, võrdlemisi suure patsiendirühmaga (> 300) topeltpimedast võrdlevast uuringust, leidis inimravimite komitee, et väljapakutud näidustus on vastuvõetav.

Kuseteede infektsioonid

Inimravimite komitee märkis, et neile ei esitatud uretriidi näidustuse toetuseks ühtegi uuringut ja soovitas seepärast selle näidustuse eemaldada. Vaadatud läbi olemasolevad andmed, nõustus inimravimite komitee, et tsefuroksiim võib olla väärtuslik raviviis *püelonefriidi* ja *tsüstiidi*

näidustuse korral, sealhulgas lastel ja rasedatel, ning luges seepärast need näidustused vastuvõetavateks.

Gonorröa

Inimravimite komitee leidis, et tsefuroksiimaksetiili ravi ei pruugi infektsiooni levikut pärssida. Inimravimite komitee märkis samuti, et 2009. aasta Euroopa täiskasvanute gonorröa diagnoosimise ja ravi suunistes ei ole selle näidustuse puhuks soovitatavate antibiootikumide nimekirjas tsefuroksiimi, sest selle ravimi ebapiisavad farmakokineetilised ja farmakodünaamilised omadused võivad vähendada ravi efektiivsust ning viia resistentsete bakteritüvede tekkeni (Aison jt 2004). Inimravimite komitee leidis olemasolevatele andmetele tuginedes, et tsefuroksiimaksetiil ei sobi tüsistusteta gonorröa (uretriit ja tservitsiit) raviks ja soovib seepärast väljapakutud näidustuse eemaldada.

Naha ja pehmete kudede infektsioonid

Inimravimite komitee märkis, et naha ja pehmete kudede infektsioonidega kõige sagedamini seotud bakteriliigid (s.o stafülokokid ja streptokokid) on tsefuroksiimi suhtes tundlikud. Inimravimite komitee leidis olemasolevate andmetele, sealhulgas ühele topeltpimedale uuringule ja mitmele toetavale uuringule tuginedes, et näidustuse „tüsistusteta naha ja pehmete kudede infektsioonid“ toetuseks leidub piisavalt andmeid.

Lyme'i tõbi

Inimravimite komitee vaatas läbi viie randomiseeritud kontrollitud uuringu andmed, millest kahes oli uuritud üle 12-aastaseid patsiente (Nadelman 1995; Lugar 1995), ühes üle 15-aastaseid patsiente (Cerar 2010), ühes kuni 15-aastaseid lapsi (Arnez 1995) ja ühes lapsi vanuses 6 kuud kuni 12 aastat. Inimravimite komitee leidis esitatud uuringuandmetele tuginedes, et näidustus Lyme'i tõve varase faasi raviks on vastuvõetav.

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

„Zinnat on näidustatud allpool loetletud infektsioonide raviks täiskasvanutel ja vähemalt 3-kuustel lastel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).“

- Äge streptokokkidest põhjustatud tonsilliit ja farüngiit.
- Äge bakteriaalne sinuiit.
- Äge keskkõrvapõletik.
- Kroonilise bronhiidi akuutne ägenemine.
- Tsüstiit.
- Püelonefriit.
- Tüsistusteta naha ja pehmete kudede infektsioonid.
- Varajases faasis Lyme'i tõve ravi.

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 leidis, et olemasolevad kliinilised ning farmakokineetilised ja farmakodünaamilised andmed kinnitavad, et manustamine kaks korda ööpäevas on tsefuroksiimaksetiili puhul efektiivne annuserežiim ja et kliinilised ja ohutusandmed ei toeta tsefuroksiimaksetiili manustamist kolm korda ööpäevas. Inimravimite komitee vaatas läbi soovitusel annuste kohta iga näidustuse puhuks ja nõustus, et infektsioone, mida kahtlustatakse või teatakse kindlalt tulenevat vähem vastuvõtlikest bakteriliikidest (näiteks penitsilliinvahendatud *S. pneumonia*, *M. catarrhalis* ja *H. influenzae*), tuleb ravida annusega 500 mg iga 12 tunni järel. Tsüstiidi näidustuse puhul soovitas inimravimite komitee kasutada täiskasvanutel annustamisrežiimi 250 mg kaks korda ööpäevas, et tagada võtmetähtsusega uropatogeenide kõrvaldamiseks vajalik tsefuroksiimi kontsentratsioon uriinis. Lastel soovitas inimravimite komitee tsüstiidi näidustuse korral samamoodi annust 15 mg/kg kaks korda ööpäevas (250 mg kaks korda ööpäevas kuni 500 mg ööpäevas). Lyme'i tõve puhul leidis inimravimite komitee, et olemasolevad kliinilised andmed toetavad täiskasvanutel ja lastel 14-päevast ravi vahemikus 10 kuni 21 päeva (Euroopa Liidu Lyme'i borreliosisi vastane kooskõlastatud tegevus, 2010). Inimravimite komitee leidis, et laste puhul peab annus olema 15 mg/kg kaks korda ööpäevas ja maksimumannus 250 mg kaks korda ööpäevas. Lapsi puudutav lõik kirjutati põhjalikult ümber, muuhulgas muudeti alla 40

kg kaaluvate laste soovituslike annuste tabelit, et kirjeldada täpsemalt annuseid ja ravi kestust erinevate näidustuste puhul, samuti annuste arvutamist sõltuvalt patsiendi kehamassist. Inimravimite komitee leppis kokku ka vanuseläve, märkides, et kogemused Zinnati kasutamise kohta alla 3-kuustel lastel puuduvad. Kokkuvõttes koostas inimravimite komitee kooskõlastatud soovitused annustamise kohta täiskasvanutel ja lastel.

Inimravimite komitee lisas seisukoha, mille kohaselt tsefuroksiimaksetiili suspensioon ei ole erinevuste tõttu biosaadavuses ja aja-kontsentratsioonis bioekvivalentne ning milligramm-milligrammi-kohta põhimõttel tabletiga asendatav. Inimravimite komitee eemaldas kõigis patsiendirühmades võimaluse asendada parenteraalne ravi hiljem suukaudse raviga, sest suukaudsele manustamisele üleminekul jääb organismi kokkupuude ravimiga tunduvalt väiksemaks.

Mis puutub neerupuudulikkusega patsientidesse, siis vaatas inimravimite komitee andmed läbi ja luges väljapakutud annustamissuunised vastuvõetavateks. Inimravimite komitee märkis, et maksapuudulikkusega patsientide kohta andmed puuduvad. 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 Zinnati 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 müügiloo hoidja esitatud andmete ning hindaja ja kaashindaja aruande läbivaatamist ning komiteesisest teaduslikku arutelu jõudis inimravimite komitee seisukohale, et Zinnati 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 Zinnati ja sarnaste nimetuste näidustuste, annustamise ja manustamisviisi lõigus ning samuti ravimi omaduste kokkuvõtte ülejäänud osades tuvastatud lahknevused;
- inimravimite komitee vaatas läbi müügiloo hoidja poolt ravimiteabe ühtlustamise põhjendamiseks esitatud andmed, sealhulgas kliiniliste uuringute andmed, avaldatud publikatsioonid ja kliinilise dokumentatsiooni;
- inimravimite komitee nõustus müügiloo hoidjate tehtud ettepanekuga ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamiseks;

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