

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

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

Zinacef sisältää kefuroksiiminatriumia, joka on toisen polven kefalosporiinien ryhmään kuuluva mikrobilääke. Kefuroksiimin bakterisidinen teho perustuu sen kykyyn estää soluseinämän synteesiin (peptidoglykaanin synteesiin) tarvittavia bakteerientsyymejä, mikä aiheuttaa solun kuoleman. Zinacef hyväksyttiin ensimmäisen kerran Euroopassa 1980-luvun alkupuolella, ja sitä on saatavana parenteraalisesti annosteltavina valmisteina. Zinacef lisättiin valmisteyhteenvetojen yhdenmukaistamista koskevaan tuoteluetteloon, koska jäsenvaltioissa on annettu eriäviä kansallisia päätöksiä yllä mainitun valmisteen hyväksymisestä. Tästä johtuen direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan 2 kohdan mukainen lausuntomenettely käynnistettiin 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 olevia, kutakin käyttöaihetta ja potilaiden ikäryhmiä tukevia tietoja.

Sairaalan ulkopuolelta saatu keuhkokuume

CHMP totesi, että vaikka komitealle toimitettiin ainoastaan yksi kaksoissokkotutkimus, sen lisäksi toimitettiin kuitenkin useita muita vertailuvalmisteella kontrolloituja, satunnaistettuja tutkimuksia, joista monet hiljattain tehdyt tutkimukset osoittivat kefuroksiimin tehon riittävällä tavalla. Näin ollen CHMP päätti, että käyttöaihetta tukevat tiedot ovat riittäviä aikuisten potilaiden osalta ja että aikuisia koskevat tehokkuustiedot voidaan yleistää koskemaan myös lapsipotilaita. CHMP katsoi, että käyttöaihe voidaan hyväksyä kaikkien potilaspopulaatioiden osalta.

Kroonisen keuhkoputkentulehduksen äkilliset pahenemisvaiheet

CHMP arvioi toimitetun kaksoissokkoutetun vertailevan satunnaistetun tutkimuksen ja piti sitä tutkimusasetelmaltaan asianmukaisena. Koska tutkimuksessa osoitettiin kefuroksiimin samanarvoisuus, CHMP katsoi käyttöaiheen olevan hyväksyttävä.

Ylähengitystieinfektiot

CHMP piti ehdotettua käyttöaihetta sanamuodoltaan liian yleisluontoisena ja totesi, että suun kautta annettava hoito tehoaa useimpiin ylähengitystieinfektioihin tai ne paranevat itsestään. CHMP tarkasteli komitealle esiteltyjä kliinisiä tutkimuksia, mutta piti tietoja riittämättöminä. CHMP totesi myös, että käytettävissä ei ollut rajoitettua käyttöaihetta (vaikeat korvan, nenän ja kurkun infektiot) koskevia vertailevia lumelääkekontrolloituja tutkimuksia tai kaksoissokkotutkimuksia. Sen vuoksi CHMP suosittelee tämän käyttöaiheen poistamista.

Virtsatieinfektiot

CHMP arvioi toimitettuja tietoja, joihin sisältyi yksitoista pientä, ei-vertailevaa tutkimusta sekä kaksi avointa, vertailevaa tutkimusta. CHMP otti huomioon laajan kliinisen näytön, joka tukee kefuroksiimin käyttöä tässä käyttöaiheessa. CHMP otti huomioon myös sen, että munuaisaltaan ja munuaisen tulehduksesta kärsivillä raskaana olevilla potilailla on hyvin vähän eri hoitovaihtoehtoja. CHMP katsoi siis käyttöaiheen ”*komplisoituneet virtsatieinfektiot, munuaisaltaan ja munuaisen tulehdus mukaan luettuna*” olevan hyväksyttävä.

Ihon ja pehmytkudoksen infektiot

CHMP tarkasteli toimitettuja tietoja ja oli yhtä mieltä siitä, että stafylokokit ja streptokokit, jotka ovat ihon ja pehmytkudoksen infektioiden yleisimmin liittyviä bakteerilajeja, ovat herkkiä kefuroksiimille. Toimitettujen tietojen perusteella CHMP katsoi käyttöaiheen ”*pehmytkudoksen infektiot: ihonalaisen sidekudoksen tulehdus, ruusu ja haavainfektiot*” olevan hyväksyttävä.

Luu- ja nivelinfektiot

Arvioituaan käytettävissä olevat tutkimustiedot, jotka olivat peräisin pienistä, ei-vertailevista tutkimuksista, CHMP totesi tietojen olevan erittäin rajallisia ja metodologialtaan kyseenalaisia. CHMP katsoi, että luupenetratiota koskevat tiedot eivät riittäneet kompensoimaan käyttöaihetta tukevien kliinisten tietojen puutetta. Näin ollen CHMP suosittelee tämän käyttöaiheen poistamista.

Obstetriset ja gynekologiset infektiot

CHMP arvioi kahta komitealle toimitettua avointa tutkimusta, mutta totesi, että kefuroksiimi ei ole tehokas monia obstetrisissa ja gynekologisissa infektioiden todettuja bakteereja vastaan. Tämä johtuu joko bakteerien luontaisesta tai hankitusta vastustuskyvystä. CHMP totesi tätä käyttöaihetta tukevien tietojen olevan riittämättömiä ja suositteli sen vuoksi käyttöaiheen poistamista.

Tippuri

CHMP tarkasteli komitealle toimitettuja tutkimuksia, joista useimmissa ei ollut käytetty kefuroksiimia yksinään, vaan yhdessä probenesidin kanssa. CHMP totesi myös, että vaikka yleisin tippuripotilailla samanaikaisesti esiintyvä taudinaiheuttaja on *Chlamydia trachomatis*, komitealle ei toimitettu samanaikaisesta infektiosta (*N. gonorrhoeae* ja *C. trachomatis* tai *N. gonorrhoeae* ja anaerobiset bakteerit) kärsivien potilaiden yhdistelmähoitoa (kefuroksiimi yhdessä muun antibiootin kanssa) koskevia tietoja. CHMP katsoi, että käytettävissä olevat tiedot eivät tukeneet tätä käyttöaihetta ja suositteli siis käyttöaiheen poistamista.

Sepsis ja aivokalvontulehdus

CHMP arvioi vanhoja ei-vertailevia sepsistutkimuksia, joihin oli osallistunut vain vähän potilaita. Tutkimukset oli tehty sellaisena aikana, jolloin hankittu resistenssi ei vielä ollut keskeinen ongelma. Aivokalvontulehduksesta CHMP totesi, että useimmissa tutkimuksissa tärkeimmiksi bakteerilajeiksi mainittiin *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumonia* ja *S. aureus* (ei metisilliiniresistentti *S. aureus*). Tämä ei vastaa EU:n alueen nykyistä tilannetta, jossa aerobiset gramnegatiiviset sauvabakteerit ovat yhä yleisempiä taudinaiheuttajia. CHMP katsoi, että kliiniset tiedot ja EUCAST-komitealta (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) saadut tiedot eivät tukeneet aivokalvontulehduksen hoitoa kefuroksiimilla. Näin ollen CHMP katsoi, että sepsistä ja aivokalvontulehduksesta käyttöaiheeksi tukevat tiedot ovat riittämättömiä ja suositteli näiden käyttöaiheiden poistamista.

Vatsansisäiset infektiot

CHMP tarkasteli komitealle toimitettuja tietoja ja oli sitä mieltä, että infektioiden jakaumat kahdessa laajimmassa komitealle toimitetussa tutkimuksessa tukivat ehdotettua käyttöaihetta, vaikka kefuroksiimi ei sovellukaan gramnegatiivisten, nonfermentatiivisten bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon. CHMP katsoi käyttöaiheen olevan hyväksyttävä.

Estohoito

Tarkasteltuaan kaikkia komitealle toimitettuja tietoja, jotka puolsivat kefuroksiimin käyttöä estohoitoon, CHMP katsoi käyttöaiheen ”Infektioiden estohoito mahalaukkuun ja suoleen (myös ruokatorveen), ortopediaan, sydämeen ja verisuoniin ja gynekologiaan liittyvissä leikkauksissa (myös keisarinleikkauksissa)” olevan hyväksyttävä.

Käyttöaihe: vastasyntyneet

CHMP tarkasteli vastasyntyneitä koskevia tietoja sekä valmisteen annostusaluetta ja -väliä koskevia tietoja. CHMP määritteli vastasyntyneet alle kolmen viikon ikäisiksi vauvoiksi ja oli yhtä mieltä siitä, että kefuroksiimia on käytetty vastasyntyneiden hoidossa jo useiden vuosien ajan, eikä tämä ole aiheuttanut turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita. CHMP katsoi, että vastasyntyneiden hoidossa voidaan käyttää samaa päivittäistä kokonaisannosta, jota suositellaan vauvojen hoitoon (30–100 mg/kg/vrk), mutta annosteltuna harvemmin kahteen tai kolmeen annokseen jaettuna lääkkeen pitemmän puoliintumisajan vuoksi.

CHMP hyväksyi kohtaan 4.1 seuraavat yhdenmukaistetut käyttöaiheet ja sanamuodon:

”Zinacef on tarkoitettu jäljempänä lueteltujen infektioiden hoitoon aikuisilla ja lapsilla, vastasyntyneet mukaan luettuina (katso kohdat 4.4 ja 5.1).

- Sairaalan ulkopuolelta saatu keuhkokuume
- Kroonisen keuhkoputkitulehduksen äkilliset pahenemisvaiheet
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot (mukaan lukien munuaisaltaan ja munuaisen tulehdus)
- Pehmytkudoksen infektiot: ihonalaisen sidekudoksen tulehdus, ruusu ja haavainfektiot
- Vatsansisäiset infektiot (ks. kohta 4.4)
- Infektioiden ennalta ehkäisevä hoito mahalaukkuun ja suoleen (myös ruokatorveen), ortopediaan, sydämeen ja verisuoniin ja gynekologiaan liittyvissä leikkauksissa (myös keisarinleikkauksissa).

Hoidettaessa ja pyrittäessä estämään infektioita, joiden yhteydessä esiintyy erittäin todennäköisesti anaerobisia organismeja, kefuroksiimia on käytettävä yhdessä muiden asianmukaisten mikrobilääkkeiden kanssa.

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 tarkasteli jokaisen yksittäisen käyttöaiheen annostussuosituksia. CHMP oli yhtä mieltä siitä, että yleisesti käytössä olevan laskimonsisäisen tai lihaksensisäisen annostuksen (esimerkiksi 750 mg–1500 mg 8 tunnin välein) odotetaan tehoavan hyvin bakteereja vastaan, kun lääkkeen pienin bakteerien kasvua estävä pitoisuus (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) on enintään 8 µg/ml. CHMP totesi, että parenteraaliselle kefuroksiimille vähemmän herkät bakteerit ovat enimmäkseen enterobakteereja (esimerkiksi *E. coli*, *P. mirabilis* ja *Klebsiella* spp). CHMP noudatti tämän vuoksi EUCASTin (Eurooppalaisen kliinisen mikrobiologian ja infektiotautien yhdistyksen mikrobilääkeherkkyysskomitea) enterobakteereille määräämää lääkeherkkyyssrajaa 8 µg/ml ja suosittelee siis 1 500 mg:n annostusta 8 tunnin välein edellä mainittujen bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon.

CHMP suosittelee, että kaikille potilaille tarkoitettu jaksottainen hoitovaihtoehto, jossa parenteraalisesta annostelusta siirrytään oraaliseen annosteluun, poistetaan. Syynä tähän on se, että vaikuttavalle aineelle altistuminen vähenee merkittävästi siirryttäessä oraaliseen annosteluun.

CHMP tarkasteli munuaisten vajaatoimintapotilaita koskevia tietoja ja piti ehdotettuja annostusohjeita hyväksyttävänä. Maksan vajaatoimintapotilaiden osalta CHMP totesi, että maksan vajaatoiminnalla ei uskota olevan vaikutusta kefuroksiimin farmakokinetiikkaan. Antotavasta CHMP totesi, että Zinacefia on annosteltava laskimonsisäisenä injektiona 3–5 minuutin ajan suoraan suoneen tai tiputuksena tai infuusiona 30–60 minuutin ajan tai syvänä, lihaksensisäisenä injektiona. CHMP hyväksyi yhtenäistetyn sanamuodon kohtaan 4.2.

Vähäiset eroavuudet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muissa kohdissa

CHMP hyväksyi myös yhtenäistetyn sanamuodon Zinacefin valmisteyhteenvedon muihin kohtiin ja muutti myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausselosteen vastaamaan yhtenäistettyä valmisteyhteenvetoa.

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 oli sitä mieltä, että Zinacefin 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 Zinacefin ja muiden kauppanimien käyttöaiheita, annostusta ja antotapaa koskevissa kohdissa sekä valmisteyhteenvedon muissa kohdissa
- komitea arvioi myyntiluvan haltijan toimittamia tietoja, 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 suosittelee niiden myyntilupien ehtojen muuttamista, joiden valmisteyhteenveto, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste esitetään Zinacefia ja muita kauppanimiä (ks. liite I) koskevassa liitteessä III.