

II LISA

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Teaduslikud järeldused

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

Mais 2009 algas muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohane Tienami ja sarnaste nimetuste esildismenetlus. Menetluse käigus kutsus inimravimite komitee kokku dokumentide koostamise toimkonna kohtumise. Tienam on laia toimespektriga antibakteriaalne aine, mis kuulub karbapeneemide rühma ja koosneb imipeneemi (karbapeneemide rühma antibiootikum, mis on tienamütsiini derivaat) ning tsilastatiini (imipeneemi metaboliseeriva ja inaktiveeriva neeruensüümi dehüdropeptidaas I inhibiitor) fikseeritud kombinatsioonist suhtes 1 : 1. Imipeneem toimib paljudesse bakteritesse, nagu grampositiivsed aeroobsed kokid, grampositiivsed aeroobsed batsillid, gramnegatiivsed aeroobsed bakterid ja anaeroobid. Eelkõige arutati nelja näidustuse (günekoloogilised infektsioonid, septitseemia, luu- ja liigeseinfektsioonid ning endokardiit) erinevusi ja kasutamist alla 3-aastastel lastel. Tienam sai Euroopa Liidus müügiloa 1985. aastal ja sellel on praegu müügiluba 28 Euroopa riigis (Norras, Islandil ja kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides peale Taani). Tienam on heaks kiidetud kasutamiseks intravenoosse ravimvormina: infusioonilahuse 250 mg / 250 mg ja 500 mg / 500 mg pulbrina.

4.1 Näidustused

4.1.1 Kõhuõõne infektsioonid

Inimravimite komitee leidis, et müügiloa hoidja esitatud andmed näitasid piisavalt, et enamikus uuringutes oli imipeneem/tsilastatiin efektiivne kõhuõõne tüsistunud infektsioonide ravis, sh kõhuõõne abstsessi, peritoniidi, tüsistunud apenditsiidi ja sapipõie empüeemi ravis. Inimravimite komitee võttis samuti arvesse lühikokkuvõtete ja lühipublikatsioonidena olemasolevat teavet ning leidis, et kõhuõõne tüsistunud infektsioonide näidustus on piisaval määral tõendatud. Kokkuvõttes kiitis inimravimite komitee heaks järgmise ühtlustatud näidustuse:

„Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid“

4.1.2 Alumiste hingamisteede infektsioonid

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja pakutud näidustuse „alumiste hingamisteede infektsioonid“, ent leidis, et see on mittespetsiifiline ega vasta enam antibakteriaalsete ainete suuniste nõuetele. Müügiloa hoidja pakkus välja mitu spetsiifilisemat näidustust, nagu keskkonnatekkene pneumoonia, tsüstiline fibroos, nosokomiaalne (haiglatekkene) pneumoonia või ventilaatorraviga seotud pneumoonia. Kokkuvõttes kiitis inimravimite komitee heaks järgmise ühtlustatud näidustuse:

„Raske pneumoonia, sealhulgas haiglatekkene ja ventilaatorraviga seotud pneumoonia“

4.1.3 Günekoloogilised infektsioonid

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja pakutud näidustuse „günekoloogilised infektsioonid“, ent märkis, et poleemika olemasolevate andmete üle keskendus peamiselt sünnitusaegsetele ja -järgsetele infektsioonidele. Müügiloa hoidja nõustus, et imipeneemi/tsilastatiini toimespekter ei kata bakterit *Chlamydia trachomatis* ja et andmed bakteri *Neisseria gonorrhoeae* põhjustatud infektsioonide ravi kohta ei ole piisavad. Kuigi olemasolevad andmed näidustuse toetuseks on ebapiisavad, pidas inimravimite komitee vastuvõetavaks järgmise ühtlustatud näidustuse:

„Sünnitusaegsed ja -järgsed infektsioonid“

4.1.4 Septitseemia

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja pakutud näidustuse „septitseemia“, kuid leidis, et esitatud kliinilised andmed olid piiratud ja vananenud. Aastail 2000–2010 ei olnud näidustuse suhtes korraldatud ega eelretsenseeritavates ajakirjades avaldatud ühtegi asjakohast võrreldava ravimiga kontrollitud kliinilist uuringut ning epidemioloogilised uuringud olid eelkõige imipeneemi/tsilastatiini annuse osas küsitava kvaliteedi ja ebapiisava informatiivsusega. Inimravimite komitee tunnistas siiski, et on teatatud kliinilise paranemise suurest määrust suurel arvul patsientidel, kellel oli heakskiidetud

näidustustega seotud baktereemia. Kokkuvõttes leidis inimravimite komitee esitatud andmete alusel, et näidustus on vastuvõetav, ja kinnitas järgmise ühtlustatud sõnastuse:

„Tienami tohib kasutada arvatavasti bakteriaalsest infektsioonist tingitud neutropeenia ja palavikuga patsientide raviks.“

4.1.5 Urogenitaaltrakti infektsioonid

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja pakutud näidustuse „urogenitaaltrakti infektsioonid“, kuid märkis, et imipeneemi/tsilastatiini tuleb kasutada üksnes raskete bakterinfektsioonide korral, mida põhjustavad või arvatavasti põhjustavad patogeensed, mis on resistentsed teiste beeta-laktaamantibiootikumide suhtes ja tundlikud imipeneemi/tsilastatiini suhtes. Peale selle võib terminit „urogenitaaltrakti infektsioonid“ pidada vananenuks. Kuigi enamik esitatud uuringutest oli vananenud ja/või halva kvaliteediga, leidis inimravimite komitee siiski, et piiratud kujul on näidustus põhjendatud, ning kiitis kokkuvõttes heaks järgmise ühtlustatud näidustuse:

„Kusetee tüsistunud infektsioonid“

4.1.6 Luu- ja liigeseinfektsioonid

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja pakutud näidustuse „luu- ja liigeseinfektsioonid“, ent leidis, et selle tõenduseks esitatud andmed ei olnud piisavad. Peale selle hindas inimravimite komitee veel kirjandusallikatel põhinevaid väheseid andmeid ning otsustas, et luu- ja liigeseinfektsioonide laialatuslik näidustus ei ole põhjendatud. Inimravimite komitee arutas ka näidustuse piiramist üksnes näidustusega „osteomüeliidi ravi“, aga leidis, et selle toetuseks ei ole piisavalt andmeid. Ka võib ebaefektiivne ravi Tienamiga tingida kirurgiliste sekkumise või amputeerimise vajaduse, mida võib pidada rasketeks ebasoodsateks ravitulemusteks. Kokkuvõttes leidis inimravimite komitee, et näidustus ei ole piisaval määral põhjendatud, ja kustutas seetõttu näidustuse.

4.1.7 Naha- ja pehmekudede infektsioonid

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja pakutud näidustuse „naha- ja pehmekudede infektsioonid“. Neid infektsioone põhjustavad enamasti grampositiivsed bakterid, eelkõige *S. aureus*. Imipeneemi/tsilastatiini ei saa pidada kõige efektiivsemaks stafülokokkide vastaseks antibiootikumiks, sest teisi ravimeid, näiteks poolsünteesilisi penitsilliine, peetakse üldiselt efektiivsemaks. Imipeneem/tsilastatiin ei ole efektiivne ka metitsilliiniresistentse bakteri *S. aureus* (MRSA) suhtes, mille tõttu seda ei saa pidada sobivaks antibiootikumiks stafülokokkide põhjustatud naha- ja pehmekudede infektsioonide empiiriliseks raviks, sest MRSA selektsioonile kaasaaitamise risk on üsna suur. Inimravimite komitee võttis teadmiseks ja hindas olemasolevaid kliiniliste uuringute ja kirjanduse andmeid, mille järgi on imipeneem/tsilastatiin „naha- ja pehmekudede tüsistunud infektsioonide“ ravis efektiivne ja hästi talutav. Kokkuvõttes kiitis inimravimite komitee heaks järgmise ühtlustatud näidustuse:

„naha- ja pehmekudede tüsistunud infektsioonid“

4.1.8 Endokardiit

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja pakutud näidustuse „endokardiit“, kuid leidis, et endokardiidi ravi näidustus ei olnud piisaval määral põhjendatud. Esitatud andmeid oli vähe ja imipeneemi/tsilastatiini ei peeta stafülokokkide vastu kuigi efektiivseks antibiootikumiks. Metitsilliiniresistentsed stafülokokid on teadaolevalt imipeneemi/tsilastatiini suhtes resistentsed. Peale selle ei ole Euroopa Liidu 2004. aasta endokardiidi ravijuhistes imipeneemi mainitud endokardiidi mitte ühegi tüübi ravis. Inimravimite komitee leidis seetõttu, et imipeneemi/tsilastatiini ei saa pidada sobivaks antibiootikumiks selle eluohtliku infektsiooni empiiriliseks raviks, sest MRSA selektsiooni risk selle eluohtliku infektsiooni korral on eriti suur. Seetõttu otsustas inimravimite komitee Tienami selle näidustuse kustutada.

4.1.9 Profülaktika

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja pakutud näidustuse „teatud postoperatiivsete infektsioonide profülaktika bakteriaalselt saastunud või potentsiaalselt saastunud kirurgiliste protseduuride korral või juhtudel, kui postoperatiivset infektsiooni võib pidada eriti raskeks tüsistuseks“ ning tutvus näidustuse toetuseks esitatud andmetega, sealhulgas mitme avaldatud

uuringuga, milles imipeneemi või imipeneemi/tsilastatiini hinnati profülaktiliste antibiootikumidena postoperatiivsete infektsioonide ennetamiseks kolorektaaloperatsioonide, apendektoomia ja endoskoopilise skleroteraapia järel. Inimravimite komitee leidis, et imipeneem/tsilastatiin on laia toimespektriga antibiootikum, mida tuleb kasutada üksnes selliste raskete/eluohlike infektsioonide raviks, millega kaasneb mikroobide resistentsus ja/või kui mikroobide resistentsus on tõendatud. Ebaõige ja põhjendamatu profülaktiline kasutamine ei ole vastuvõetav. Seetõttu kustutas inimravimite komitee Tienami selle näidustuse.

4.1.10 Bakterinfektsioonide ravi febrilise neutropeeniaga patsientidel

Inimravimite komitee märkis, et müügiloa hoidja esitas andmed topeltpimedate uuringute kohta, mis ei olnud küll hea kvaliteediga, ja arvukate randomiseeritud avatud võrdlusuuringute andmed, ning järeldas nende alusel, et imipeneem/tsilastatiin sobib neutropeeniaga patsientide raviks. Arutati ka süsteemsete kasvajatega lastel imipeneemi/tsilastatiini kasutamisel täheldatud krampe ning inimravimite komitee leidis, et puuduvad usaldusväärsed andmed suurema krambiliski kohta lastel. Kokkuvõttes kiitis inimravimite komitee heaks järgmise ühtlustatud näidustuse:

„Tienami tohib kasutada neutropeenia ja palavikuga patsientide raviks, kui palaviku põhjustab bakterinfektsioon.“

4.1.11 Segainfektsioonid

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja pakutud näidustuse „segainfektsioonid“, kuid leidis, et see sõnastus ei vasta kehtivatele mikroobidevastase ravi juhistele ega hiljutistele Euroopa regulatiivotsustele, mis nõuavad infektsioonikoha täpset määramist näidustuses. Seetõttu otsustas inimravimite komitee näidustuse kustutada.

4.1.12 Näidustuse puudumine meningiidi raviks

Inimravimite komitee leidis, et see ei ole näidustus, ja eemaldas seetõttu teabe ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 4.1.

4.1.13 Kasutamine lastel

Inimravimite komitee hindas olemasolevaid andmeid kasutamise kohta lastel, võttes eelkõige arvesse kahe ulatusliku lastel läbi viidud efektiivsuse/ohutuse uuringu (*pediaatriline uuring 1 ja pediaatriline uuring 2/3*) ning eelretsenseeritavates meditsiiniajakirjades avaldatud andmeid. Imipeneemi/tsilastatiini üldine kliiniline efektiivsus oli suur ning uuritud patsientidel kasutatud annused olid efektiivsed ja ohutud. Müügiloa hoidja esitas kokkuvõtte uuringusse kaasatud patsientidest earühmade kaupa, et hinnata ohutuse kaalutlustest lähtuvat vajadust imipeneemi/tsilastatiini kasutamise piiramise kohta üle 1-aastaste lastega. Müügiloa hoidja esitas imipeneemi/tsilastatiini kasutamisel täheldatud 3 kuu kuni 3 aasta vanuste laste kõrvalnähtude kumulatiivse ülevaate, mille kohaselt teatati 82 kõrvalnähtude teates kokku 163 kõrvalnähtust. Inimravimite komitee leidis, et krampide esinemissagedus < 1-aastastel lastel on vastuvõetamatult suur. Seda riski kinnitavad spontaansete kõrvaltoimete teated. Seetõttu leidis inimravimite komitee, et imipeneemi/tsilastatiini kasulikkuse ja riski suhe on alla 1-aastastel lastel negatiivne, ning lisas seetõttu ravimi omaduste kokkuvõttesse hoiatuse, et kliinilised andmed ravimi kasutamise soovitamiseks alla 1-aastastel lastel on ebapiisavad. Üldkokkuvõttes leidis inimravimite komitee ohutuse osas, et esitatud dokumendid kinnitavad imipeneemi/tsilastatiini sarnast ohutusprofiili lastel ja täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud ja noorukid

Inimravimite komitee otsustas, et olemasolevate kliiniliste ja farmakokineetika/farmakodünaamika andmete alusel on vastuvõetav standardannus 500 mg iga 6 tunni tagant või 1 g iga 8 tunni tagant, kui ravimi omaduste kokkuvõttesse lisatakse soovitus, et tõendatult või kahtlustatavalt vähemtundlike mikroorganismide (nt *Pseudomonas aeruginosa*) põhjustatud ja väga raskete infektsioonide (nt neutropeenia ja palavikuga patsiendid) korral tuleb kasutada annust 1000 mg 4 korda ööpäevas.

Üle 1-aastased lapsed

Inimravimite komitee otsustas, et olemasolevate kliiniliste ja farmakokineetika/farmakodünaamika andmete alusel \geq 1-aasta vanustel lastel on soovitatav standardannus 15 mg kehakaalu kg kohta või 25 mg kehakaalu kg kohta iga 6 tunni tagant. Nõuandena arstidele lisati ravimi omaduste kokkuvõttesse teave, et tõendatult või kahtlustatavalt vähemtundlike mikroorganismide (nt

Pseudomonas aeruginosa) põhjustatud ja väga raskete infektsioonide korral (nt neutropeenia ja palavikuga patsientidel) tuleb kasutada annust 25 mg/kg kehakaalu kohta iga 6 tunni tagant.

Eakad patsiendid

Esitatud uuringute andmete alusel otsustas inimravimite komitee, et eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada, välja arvatud mõõduka või raske neerupuudulikkuse korral.

Annused ≥ 4 g ööpäevas

Inimravimite komitee palus müügiloa hoidjal teha annuste ohutusanalüüsi, et hinnata, kas põhjus suurema annuse (1 g iga 6 tunni tagant) mittesoovitamiseks mitme näidustuse korral on seotud võimalike ohutusprobleemidega. Inimravimite komitee leidis esialgse müügiloa taotluse kliiniliste andmete, müügiloa andmise järgsete ohutusuringute ja kirjandusandmete alusel, et imipeneemi/tsilastatiini kasutamine annuses ≥ 4 g ööpäevas ei olnud võrreldes annusega < 4 g ööpäevas seotud täiendavate ohutusprobleemide ega kõrvaltoimetega.

Inimravimite komitee kustutas lõigust samuti väikese annuse 250 mg iga 6 tunni tagant, sest imipeneemi/tsilastatiini ei tohi kasutada kergete infektsioonide raviks. Kokkuvõttes kiitis inimravimite komitee heaks ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.2 järgmise ühtlustatud sõnastuse koos annustamissoovitustega:

„Täiskasvanud ja noorukid

Normaalse neerutalitlusega patsientidel (kreatiini kliirens > 70 ml/min/1,73 m²) on soovitatavad annused:

*500 mg iga 6 tunni tagant VÕI
1000 mg iga 8 tunni tagant VÕI iga 6 tunni tagant.*

*Tõendatult või kahtlustatavalt vähemtundlike mikroorganismide (nt *Pseudomonas aeruginosa*) põhjustatud ja väga raskete infektsioonide korral (nt neutropeenia ja palavikuga patsientidel) on soovitatav kasutada annust 1000 mg iga 6 tunni tagant.*

Maksimaalne ööpäevane koguanus on kuni 4000 mg ööpäevas.

≥ 1 -aastased lapsed

≥ 1 -aastastel lastel on soovitatav annus 15 mg kehakaalu kg kohta või 25 mg kehakaalu kg kohta iga 6 tunni tagant.

*Tõendatult või kahtlustatavalt vähemtundlike mikroorganismide (nt *Pseudomonas aeruginosa*) põhjustatud ja väga raskete infektsioonide korral (nt neutropeenia ja palavikuga patsientidel) on soovitatav kasutada annust 25 mg kehakaalu kg kohta iga 6 tunni tagant.*

< 1 -aastased lapsed

Kliinilised andmed annuse soovitamiseks alla 1-aastastele lastele on ebapiisavad.“

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja ettepaneku selle lõigu kohta ja tegi mitmeid muudatusi. Inimravimite komitee kiitis heaks lõigu 4.4 ühtlustatud sõnastuse ja lisas lõiku järgmise teabe teatud patogeenide vähese tundlikkuse ning sobiva MRSA-vastase antibiootikumi või aminoglükosiidi samaaegse kasutamise kohta:

*„Enne empiirilise ravi alustamist tuleb arvesse võtta imipeneemi/tsilastatiini antimikroobset toimespektrit, eelkõige eluohtlike seisundite korral. Teatud patogeenide, näiteks mõnede naha- ja pehmekudede bakteriaalinfektsioonide tekitajate vähese tundlikkuse tõttu imipeneemi/tsilastatiini suhtes tuleb ravimisel olla ettevaatlik. Imipeneem/tsilastatiin ei sobi nende infektsioonitüüpide raviks, välja arvatud juhtudel, kui haigustekitaja on dokumenteeritud ja see on teadaolevalt tundlik, või kui on olulisi põhjuseid oletada, et kõige tõenäolisem(ad) tekitaja(d) on imipeneemi/tsilastatiini suhtes tundlikud. Tõendatud või kahtlustatava MRSA infektsiooni korral heakskiidetud näidustuste osas võib olla näidustatud samaaegne ravi sobiva MRSA-vastase antibiootikumiga. Tõendatud või kahtlustatava *Pseudomonas aeruginosa* infektsiooni korral heakskiidetud näidustuste osas võib olla näidustatud samaaegne ravi aminoglükosiididega (vt lõik 4.1).“*

Lõigud 4.3 „Vastunäidustused“, 4.5 „Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed“, 4.6 „Fertiilsus, rasedus ja imetamine“, 4.7 „Toime reaktsioonikiirusele“, 4.8 „Kõrvaltoimed“,

4.9 „Üleannustamine”, 5.1 „Farmakodünaamilised omadused”, 5.2 „Farmakokineetilised omadused” ja 5.3 „Prekliinilised ohutusandmed”

Inimravimite komitee kiitis heaks lõikude ühtlustatud sõnastuse.

6 FARMATSEUTILISED ANDMED

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 6.3 ja 6.6 lisati hoiatus, et lahjendatud lahus tuleb ära kasutada otsekohe ning et ajaline vahe infusioonilahuse pulbri lahustamise ja intravenoosse infusiooni vahel tohib olla kuni 2 tundi. Peale selle loetleti lahjendamiseks sobivad lahused, 0,9% NaCl lahus ja süstevesi. 5% glükoosilahust võib kasutada üksnes erandjuhtudel, kui 0,9% NaCl lahuse kasutamine ei ole kliinilistel põhjustel võimalik.

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et

- esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtete, märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamine;
- müügiloo hoidja esitatud ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte hinnati esitatud dokumentide ja inimravimite komitees toimunud teadusliku arutelu põhjal,

soovitab inimravimite komitee muuta Tienami ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.