

Liite II

Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee Tienam-valmistetta ja sen muita kauppanimiä (katso liite I)

Muutetun direktiivin 2001/83 artiklan 30 mukainen Tienam-valmistetta ja sen muita kauppanimiä koskeva menettely aloitettiin toukokuussa 2009. Menettelyn aikana lääkevalmistekomitea kutsui koolle laadintaryhmän. Tienam on laajakirjoinen karbapeneemien ryhmään kuuluva antibakteerinen aine ja kiinteä yhdistelmävalmiste, joka sisältää (1:1 osuuksin) imipeneemiä (karbapeneemeihin kuuluva antibiootti, joka on tienamysiinin johdannainen) ja silastatiinia (dehydropeptidaasi I -entsyymin estäjä, munuaisentsyymi, joka metaboloituu ja inaktivoi imipeneemiä). Imipeneemi tehoaa moniin eri bakteereihin, mukaan lukien grampositiiviset aerobiset kokkibakteerit, grampositiiviset aerobiset sauvabakteerit, gramnegatiiviset aerobiset bakteerit ja anaerobit. Erityisesti keskusteltiin valmisteen neljästä eri käyttöaiheesta (gynekologiset infektiot, sepsis, luu- ja nivelinfektiot ja endokardiitti) sekä käytöstä alle 3-vuotiaiden lapsipotilaiden hoidossa. Tienam hyväksyttiin EU:ssa vuonna 1985 ja tällä hetkellä valmiste on hyväksytty 28 Euroopan maassa (Norja, Islanti ja kaikki EU-maat, lukuun ottamatta Tanskaa). Tienam on hyväksytty laskimonsisäiseen (IV) antoon: infuusiokuiva-aine liuosta varten, 250 mg/250mg ja 500 mg/500 mg.

Kohta 4.1 - Käyttöaiheet

4.1.1 Vatsansisäiset infektiot

Lääkevalmistekomitea katsoi, että myyntiluvan haltijan toimittavat tiedot tarjosivat riittävästi todisteita siitä, että imipeneemi/silastatiini on osoittautunut useimmissa tutkimuksissa tehokkaaksi komplisoituneiden vatsansisäisten infektioiden (vatsansisäiset märkäpesäkkeet, vatsakalvotulehdus, komplisoitunut umpilisäketulehdus, sappirakon märkäkertymä) hoidossa. Lääkevalmistekomitea pani merkille toimitut tiivistelmät ja lyhyet julkaisut ja katsoi, että lisätiedot tukivat vatsansisäisten infektioiden käyttöaihetta. Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan yhtenäistetyn käyttöaiheen:

"komplisoituneet vatsansisäiset infektiot".

4.1.2 Alahengitystieinfektiot

Lääkevalmistekomitea pani merkille ehdotetun käyttöaiheen "alahengitystieinfektiot", mutta totesi, että käyttöaihe on epätasällinen eikä näin ollen enää asianmukainen eikä antibakteerisista aineista annettujen ohjeiden mukainen. Myyntiluvan haltija käsitteli useita eri käyttöaiheita, kuten avohoitokeuhkokuumetta, kystistä fibroosia, sairaalasyntyistä keuhkokuumetta ja hengityskonehoitoon liittyvää keuhkokuumetta. Lääkevalmistekomitea hyväksyi lopuksi seuraavan yhtenäistetyn käyttöaiheen:

"vakava keuhkokuume, mukaan lukien sairaalakeuhkokuume ja hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume".

4.1.3 Gynekologiset infektiot

Lääkevalmistekomitea pani merkille ehdotetun käyttöaiheen "gynekologiset infektiot", mutta huomautti, että asiakirjoissa käsiteltiin ensisijaisesti vain synnytyksenaikaisia ja -jälkeisiä infektoita. Myyntiluvan haltija myönsi, että imipeneemi/silastatiinin antibakteerinen kirjo ei kata *Chlamydia trachomatis* -infektioita eikä myöskään ole riittäviä todisteita siitä, että *Neisseria gonorrhoeae* -infektiot sopisivat hyvin hoidettaviksi tällä lääkkeellä. Vaikka tätä käyttöaihetta tukevat tiedot ovat rajallisia, lääkevalmistekomitea piti seuraavaa yhtenäistettyä käyttöaihetta hyväksyttävänä:

"synnytyksenaikaiset ja -jälkeiset infektiot".

4.1.4 Sepsis

Lääkevalmistekomitea pani merkille ehdotetun käyttöaiheen "sepsis", mutta huomautti, että käytettävissä oli rajallisesti kliinistä tietoa ja tiedot olivat vanhoja. Tämän käyttöaiheen osalta käyttökelpoisia vertailuaineella kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty eikä julkaistu vertaisarvioinneissa vuosien 2000–2010 kirjallisuudessa. Lisäksi epidemiologiset tutkimukset olivat laadultaan kyseenalaisia eivätkä antaneet riittävästi tietoa etenkin imipeneemi/silastatiinin

annostuksesta. Lääkevalmistekomitea totesi kuitenkin, että kliininen paranemisaste oli korkea suurella osalla potilaista, joilla esiintyi hyväksytyihin käyttöaiheisiin liittyvää bakteremiaa. Esitettyjen tietojen perusteella lääkevalmistekomitea piti käyttöaihetta hyväksyttävänä ja hyväksyi seuraavan yhtenäistetyn käyttöaiheen:

"Tienamia voidaan käyttää kuumeisten neutropeniapotilaiden hoidossa, kun syyksi epäillään bakteeri-infektiota."

4.1.5 Virtsaelinten infektiot

Lääkevalmistekomitea pani merkille ehdotetun käyttöaiheen "virtsaelinten infektiot", mutta totesi, että imipeneemiä/silastatiinia saa käyttää vain, kun kyseessä on vaikea bakteeri-infektio, jonka epäillään tai jonka on todettu olevan muille beetalaktaameille vastustuskykyisten ja imipeneemille/silastatiinille herkkien bakteeripatogeenien aiheuttama. Lisäksi termiä "virtsaelinten infektiot" pidettiin vanhentuneena. Vaikka useimmat tutkimukset olivat vanhentuneita ja/tai laadultaan heikkoja, lääkevalmistekomitea piti rajattua käyttöaihetta perusteltuna ja hyväksyi seuraavan yhtenäistetyn käyttöaiheen:

"komplisoituneet virtsatieinfektiot".

4.1.6 Luu- ja nivelinfektiot

Lääkevalmistekomitea pani merkille ehdotetun käyttöaiheen "luu- ja nivelinfektiot", mutta piti toimitettuja tietoja riittämättöminä. Lääkevalmistekomitea arvioi myös kirjallisista lähteistä saadut rajalliset tiedot, mutta ei katsonut tietojen tukevan esitettyä laajaa käyttöaihetta eli luu- ja nivelinfektioiden hoitoa. Lääkevalmistekomitea keskusteli myös mahdollisesta käyttöaiheen rajoittamisesta "osteomyeliittiin". Käyttöaihetta tukevia tietoja ei kuitenkaan ollut riittävästi. Lisäksi Tienam-hoidon mahdollinen epäonnistuminen saattaisi johtaa kirurgisiin toimenpiteisiin tai amputaatioon; ne on katsottava vaikeiksi haittatapahtumiksi. Lääkevalmistekomitean mielestä käyttöaihetta vahvistavia tietoja ei ollut riittävästi ja poisti kyseisen käyttöaiheen.

4.1.7 Ihon ja pehmytkudoksen infektiot

Lääkevalmistekomitea pani merkille ehdotetun käyttöaiheen "ihon ja pehmytkudosten infektiot" (SSTI). Näiden infektioiden aiheuttajia ovat useimmiten grampositiiviset bakteerit, joista tärkein on *S. aureus*. Imipeneemi/silastatiini ei ole paras mahdollinen lääkeaine stafylokokkeja vastaan, sillä muita lääkeaineita, kuten puolisynteettisiä penisilliinejä pidetään yleensä tehokkaampina. Imipeneemin/silastatiinin yhdistelmä ei myöskään tehoa MRSA-bakteeriin, eikä sitä näin ollen pidetä sopivana antibioottina stafylokokkien aiheuttamien iho- ja pehmytkudosinfektioiden empiiriseen hoitoon, sillä MRSA:n selekoitumisen riski on melko suuri. Lääkevalmistekomitea pani merkille ja arvioi käytettävissä olevat kliinisten tutkimusten ja julkaisujen tiedot, jotka osoittavat, että imipeneemi/silastatiini on tehokas ja hyvin siedetty "komplisoituneiden ihon ja pehmytkudoksen infektioiden" hoidossa. Niinpä lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan yhtenäistetyn käyttöaiheen:

"komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot".

4.1.8 Endokardiitti

Lääkevalmistekomitea pani merkille ehdotetun käyttöaiheen "endokardiitti", mutta katsoi, että esitettyä käyttöaihetta eli endokardiitin hoitoa vahvistavia tietoja ei ollut riittävästi. Esitetyt tiedot olivat riittämättömiä eikä imipeneemiä/silastatiinia pidetä erityisen tehokkaana aineena stafylokokkeja vastaan. Metisilliiniresistenttien stafylokokkien tiedetään olevan vastustuskykyisiä imipeneemille/silastatiinille. Imipeneemin käyttöä minkään tyyppisen endokardiitin hoidossa ei myöskään ole mainittu EU:n endokardiitista annetussa ohjeessa vuodelta 2004. Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea katsoi, että imipeneemi/silastatiini ei ole sopiva antibiootti kyseisen hengenvaarallisen infektion empiiriseen hoitoon, sillä MRSA:n selekoitumisen riski on erityisen suuri. Lääkevalmistekomitea poisti käyttöaiheen.

4.1.9 Estohoito

Lääkevalmistekomitea pani merkille ehdotetun käyttöaiheen "tiettyjen leikkauksen jälkeisten infektioiden estäminen potilailla, joille tehdään kirurgisia toimenpiteitä, joihin liittyy tai voi liittyä kontaminaation riski, tai tilanteissa, joissa leikkauksen jälkeinen infektio voisi olla erityisen vaikea". Komitea merkitsi myös tiedoksi toimitetut käyttöaihetta tukevat tiedot, jotka sisälsivät useita

julkaistuja tutkimuksia. Tutkimuksissa arvioitiin imipeneemin tai imipeneemin/silastatiinin yhdistelmän käyttöä antibioottihoidona, jonka tarkoitus on estää leikkauksen jälkeisiä infektioita koolonin ja peräsuolen alueen leikkauksen, umpilisäkkeen poiston tai endoskooppisen skleroterapian jälkeen. Lääkevalmistekomitea katsoi, että imipeneemi/silastatiini on laajakirjainen antibiootti, jota on käytettävä vaikeiden/hengenvaarallisten infektioiden hoidossa, mikäli näihin mahdollisesti liittyy mikrobiresistenssiä tai mikrobiresistenssi on osoitettu. Perusteetonta ja vahvistamatonta käyttöä ei hyväksytä. Lääkevalmistekomitea poisti kyseisen käyttöaiheen.

4.1.10 Bakteeri-infektioiden hoito potilailla, joilla on kuumeinen neutropenia

Lääkevalmistekomitea totesi, että vaikka käytettävissä ei ollutkaan korkealaatuisia tietoja kaksoissokkoutetuista tutkimuksista, tutkimustietoja oli kuitenkin toimitettu useista satunnaistetuista, vertailevista, avoimista tutkimuksista. Näin ollen komitea katsoi, että imipeneemi/silastatiini vaikuttaa soveltuvan kuumeisen neutropenian hoitoon. Keskustelua käytiin myös imipeneemi-/silastatiinihoidon aikana esiintyvistä kohtauksista lapsipotilailla, joilla oli pahanlaatuisia kasvaimia, ja lääkevalmistekomitea vakuuttui siitä, että lapsipotilaita koskevaa kohtausriskin kasvuun tukevaa tietoa ei ole. Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan yhtenäistetyn käyttöaiheen:

"Tienamia voidaan käyttää kuumeisten neutropeniapotilaiden hoidossa, kun syyksi epäillään bakteeri-infektiota."

4.1.11 Sekainfektiot

Lääkevalmistekomitea pani merkille ehdotetun käyttöaiheen "sekainfektiot", mutta oli sitä mieltä, että tämä sanamuoto ei ole nykyisten mikrobilääkkeitä koskevien ohjeiden ja Euroopan voimassa olevien sääntelypäätösten mukainen, sillä ne edellyttävät infektiopaikan määrittämistä. Niinpä lääkevalmistekomitea poisti kyseisen käyttöaiheen.

4.1.12 Ei käyttöaihe, aivokalvontulehduksen hoito.

Lääkevalmistekomitea ei pitänyt tätä käyttöaiheena ja poisti kyseiset tiedot kohdasta 4.1.

4.1.13 Käyttö lapsilla

Lääkevalmistekomitea arvioi käytettävissä olevat tiedot valmisteen käytöstä lapsilla ja otti huomioon erityisesti 2 laajaa pediatria teho-/turvallisuustutkimusta (*pediatrinen tutkimus 1 ja pediatrinen tutkimus 2/3*) sekä käytettävissä olevan, vertaisarviointia käyttävän lääketieteellisen kirjallisuuden. Imipeneemin/silastatiinin kliininen teho oli yleensä ottaen hyvä, ja arvioitavissa olevien potilaiden tulokset ja käytetty annos todettiin tehokkaaksi ja turvalliseksi. Myyntiluvan haltija toimitti tiivistelmän osallistuneista potilaista ikäryhmittäin jaoteltuna. Tämä tarjosi lähtökohdan keskustelulle, pitäisikö imipeneemin/silastatiinin käyttöä rajoittaa yli 1-vuotiailla lapsilla turvallisuussyistä. Myyntiluvan haltija arvioi kumulatiivisesti imipeneemistä/silastatiinista saatuja haittavaikutusilmoituksia 3 kuukauden – 3 vuoden ikäisistä lapsipotilaista. Haittatapahtumia tunnistettiin 82 ilmoituksesta yhteensä 163 kpl. Lääkevalmistekomitea katsoi, että alle 1-vuotiailla lapsilla kohtausten esiintyvyys ei ole hyväksyttävä. Lisäksi kohtausriskin vahvistivat spontaanit haittavaikutusilmoitukset. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että imipeneemin/silastatiinin hyöty-riskisuhde alle 1-vuotiailla lapsilla on negatiivinen, ja lisäsi maininnan, jonka mukaan kliiniset tiedot ovat riittämättömiä, jotta niiden perusteella voitaisiin suositella valmisteen antamista alle 1-vuotiaille lapsille. Mitä tulee turvallisuuteen, lääkevalmistekomitea katsoi, että käytettävissä olevat asiakirjat tukevat näkemystä, että imipeneemin/silastatiinin turvallisuusprofiili on samanlainen lapsilla ja aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset ja nuoret

Lääkevalmistekomitea perusti näkemyksensä nykyisiin kliinisiin tietoihin ja farmakokineettisen/farmakodynaamisen analyysin tietoihin ja totesi, että normaaliannos 500 mg 6 tunnin välein tai 1 g 8 tunnin välein voidaan hyväksyä. Edellytyksenä kuitenkin on, että valmisteyhteenvetoon lisättävässä suosituksessa mainitaan, että mikäli kyseessä on infektio, jonka on osoitettu tai epäillä olevan valmisteelle vähemmän herkkien mikro-organismien aiheuttama (esimerkiksi *P. aeruginosa*), tai kyseessä on erittäin vaikea infektio (esimerkiksi kuumeiset neutropeniapotilaat), on käytettävä 1 000 mg:n annosta neljä kertaa päivässä.

Yli 1-vuotiaat lapsipotilaat

Lääkevalmistekomitea perusti näkemyksensä nykyisiin kliinisiin tietoihin ja farmakokineettisen/farmakodynaamisen analyysin tietoihin ja totesi, että ≥ 1 -vuotiaille lapsipotilaille suositellaan normaalia annosta 15 tai 25 mg/kg 6 tunnin välein. Lääkäreille annettiin ohjeita infektioista, joiden on osoitettu tai epäillään olevan valmisteelle vähemmän herkkien bakteerilajien aiheuttamia (esimerkiksi *Pseudomonas aeruginosa*), ja erittäin vakavista infektioista (esimerkiksi kuumeiset neutropeniapotilaat). Ohjeissa suositellaan annostusta 25 mg/kg 6 tunnin välein.

Iäkkäät potilaat

Toimitettujen tutkimustietojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla, paitsi keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

Annokset ≥ 4 g/vrk

Lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa tekemään asianmukaisen turvallisuusanalyysin eri annostasoilla varmistamaan, etteivät turvallisuuskohdat olleet syynä siihen, että useissa käyttöaiheissa ei suositeltu suurempaa annosta (1 g 6 tunnin välein). Lääkevalmistekomitea totesi, että alkuperäisen WMA:n kliinisten tutkimustietojen, markkinoille tulon jälkeen saatujen tietojen ja kirjallisuuden arvioinnin perusteella uusia turvallisuuteen vaikuttavia seikkoja tai haittavaikutusten yleistymistä ei havaittu imipeneemin/silastatiinin ≥ 4 g/vrk annostuksessa verrattuna < 4 g/vrk annostukseen.

Lääkevalmistekomitea myös poisti alhaiset annosvahvuudet (250 mg 6 tunnin välein), koska lieviä infektioita ei saa hoitaa imipeneemillä/silastatiinilla. Lääkevalmistekomitea hyväksyi lopuksi yhtenäistetyn sanamuodon kohtaan 4.2, johon sisältyi seuraavat annossuosituksukset:

"Aikuiset ja nuoret

Jos potilaiden munuaiset toimivat normaalisti (kreatiniinipuhdistuma > 70 ml/min/1,73 m²), annossuosituksukset ovat seuraavat:

500 mg 6 tunnin välein TAI

1 000 mg 8 tunnin välein TAI 6 tunnin välein

*Mikäli kyseessä on infektio, jonka on osoitettu tai epäillään olevan valmisteelle vähemmän herkkien bakteerilajien aiheuttama (esimerkiksi *Pseudomonas aeruginosa*), tai kyseessä on erittäin vaikea infektio (esimerkiksi kuumeiset neutropeniapotilaat), suositeltava annos on 1 000 mg 6 tunnin välein.*

Vuorokauden aikana otettava kokonaisannos, jota ei saa ylittää, on 4 000 mg/vrk.

≥ 1 -vuotiaat lapsipotilaat

≥ 1 -vuotiaille lapsipotilaille suositeltava annos on 15 tai 25 mg/kg/ 6 tunnin välein.

*Mikäli kyseessä on infektio, jonka on osoitettu tai epäillään olevan valmisteelle vähemmän herkkien bakteerilajien aiheuttama (esimerkiksi *Pseudomonas aeruginosa*), tai kyseessä on erittäin vaikea infektio (esimerkiksi kuumeiset neutropeniapotilaat), suositeltava annos on 25 mg/kg 6 tunnin välein.*

< 1 -vuotiaat lapsipotilaat

Kliiniset tiedot ovat riittämättömiä, eikä niiden perusteella voida suositella valmisteen käyttöä alle 1-vuotiaille lapsille."

Kohta 4.4 - Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkevalmistekomitea pani merkille myyntiluvan haltijan ehdotuksen tähän kohtaan, mutta teki useita muutoksia. Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäistetyn sanamuodon kohtaan 4.4 ja lisäsi myös seuraavan maininnan, joka koskee tiettyjen patogeenien rajallista herkkyttä ja samanaikaista soveltuvan MRSA-lääkkeen tai aminoglykosidin käyttöä:

"Imipeneemin/silastatiinin antibakteerinen kirjo on otettava huomioon ennen empiirisen hoidon aloittamista etenkin hengenvaarallisissa tiloissa. Koska tietyt, esimerkiksi ihon ja pehmytkudoksen infektioiden liittyvät patogeenit ovat vain rajallisesti herkkiä imipeneemille/silastatiinille, varovaisuutta on noudatettava. Imipeneemi/silastatiini ei sovellu tämän tyyppisten infektioiden hoitoon, ellei patogeeniä ole ennestään dokumentoitu ja sen herkkyys ole tiedossa tai ellei todennäköisimmän patogeenin (tai patogeenien) uskota erittäin todennäköisesti soveltuvan hoitoon. Sopivan MRSA-lääkkeen samanaikainen käyttö saattaa olla tarpeen, jos hyväksytyihin käyttöaiheisiin liittyy MRSA-

infektioepäily tai infektio on osoitettu. Aminoglykosidin samanaikainen käyttö saattaa olla tarpeen, jos hyväksytyihin käyttöaiheisiin liittyy Pseudomonas aeruginosa -infektioepäily tai infektio on osoitettu (katso kohta 4.1)."

Kohdat 4.3 – Vasta-aiheet, 4.5 – Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset, 4.6 – Fertilititeetti, raskaus ja imetys, 4.7 – Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, 4.8 - Haittavaikutukset, 4.9 – Yliannostus, 5.1 - Farmakodynamiikka, 5.2 – Farmakokinetiikka ja 5.3 – Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäistetyn sanamuodon näihin kohtiin.

KOHTA 6 – FARMASEUTTISET TIEDOT

Kohtiin 6.3 ja 6.6 lisättiin varoitus, jossa todetaan, että laimennetut liuokset on käytettävä heti ja että lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamisen ja laskimonsisäisen infuusion antamisen välinen aika saa olla enintään kaksi tuntia. Lisäksi suositeltaviksi liuoksiksi määritettiin 0,9-prosenttinen natriumkloridiliuos ja injektioihin käytettävä vesi. 5-prosenttisen glukoosin käyttö rajoitettiin koskemaan poikkeustilanteita, jolloin 0,9-prosenttista natriumkloridia ei voida käyttää kliinisistä syistä.

Perusteet valmisteyhteenvedojen, myyntipäällyserkintöjen ja pakkausselosteiden muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- menettelyn kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällyserkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen,
- myyntiluvan haltijoiden ehdottama valmisteyhteenvedo, myyntipäällyserkinnät ja pakkausseloste on arvioitu esitettyjen asiakirjojen ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun pohjalta,.

CHMP suositteli niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällyserkinnät ja pakkausseloste esitetään Tienamia ja sen muita kauppanimiä (ks. liite I) koskevassa liitteessä III.