

II priedas

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio pakeitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Tienam ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio įvertinimo bendroji santrauka

Kreipimosi procedūra dėl Tienam ir susijusių pavadinimų vaistų pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83 30 straipsnį pradėta 2009 m. gegužės mėn. Procedūros metu Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) sušaukė Rengimo grupės posėdį. Tienam yra plataus veikimo spektro karbapenemų grupei priskiriamas antibakterinis vaistas, kurį sudaro nekintamas (santykiu 1:1) imipenemo (karbapenemų grupės antibiotiko, kuris yra tienamicino (angl. *thienamycin*) darinys) ir cilastatino (dehidropeptidazės I – inkstų fermento, kuris metabolizuoja ir inaktyvina imipenemą – inhibitoriaus) derinio. Imipenemas veikia labai įvairias bakterijas, įskaitant gramteigiamus aerobinius kokus, gramteigiamas aerobines bacilas, gramneigiamas aerobines bakterijas ir anaerobus. Visų pirma aptartos keturios skirtingos indikacijos (t. y. ginekologinės infekcijos, septicemija, kaulų ir sąnarių infekcijos ir endokarditas) ir preparato vartojimas gydant vaikus iki 3 metų. Tienam patvirtintas ES 1985 m. ir šiuo metu jo rinkodaros teisės suteiktos 28 Europos šalyse (Norvegijoje, Islandijoje ir visose ES šalyse, išskyrus Daniją). Buvo patvirtintas intraveninis Tienam preparatas: milteliai infuziniam tirpalui, 250 mg/250 mg ir 500 mg/500 mg.

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

4.1.1 Pilvo ertmės infekcijos

CHMP nusprendė, kad rinkodaros teisės turėtojo pateiktų duomenų pakanka įrodyti, kad daugumos tyrimų metu imipenemo ir cilastatino derinys buvo veiksmingas gydant sudėtingas pilvo ertmės infekcijas, pvz., pilvo ertmės abscesus, peritonitą, apendicitą su komplikacijomis, tulžies pūslės empiemą. CHMP taip pat susipažino su papildoma informacija, kuri pateikta santraukų arba publikuotų glaustų straipsnių forma, ir nusprendė, kad sudėtingų pilvo ertmės infekcijų indikacija pagrįsta. Užbaigdamas diskusiją, CHMP patvirtino šią suderintą indikaciją:

„Sudėtingos pilvo ertmės infekcijos“.

4.1.2 Apatinių kvėpavimo takų infekcijos

CHMP susipažino su siūloma indikacija „apatinių kvėpavimo takų infekcijos“, tačiau nusprendė, kad atsižvelgiant į antibakterinių vaistų gaires, ši indikacija pernelyg abstrakti, todėl nebetinkama. Rinkodaros teisės turėtojas aptarė kelias konkrečias indikacijas, įskaitant bendruomenėje įgytą pneumoniją, cistinę fibrozę, nozokominę pneumoniją arba su plaučių ventiliatoriumi susijusią pneumoniją. Užbaigdamas diskusiją, CHMP patvirtino šią suderintą indikaciją:

„Sunkios formos pneumonija, įskaitant hospitalinę ir su plaučių ventiliatoriumi susijusią pneumoniją“.

4.1.3 Ginekologinės infekcijos

CHMP susipažino su siūloma indikacija „ginekologinės infekcijos“, tačiau užsiminė, kad aptariant turimus dokumentus, daugiausia dėmesio buvo skirta gimdymo ir pogimdyminėms infekcijoms. Rinkodaros teisės turėtojas pripažino, kad *Chlamydia trachomatis* neįeina į imipenemo ir cilastatino preparato veikimo spektrą ir kad nepakanka įrodymų, jog šis vaistas tinkamas *Neisseria gonorrhoeae* infekcijoms gydyti. Nors duomenų, patvirtinančių šią indikaciją, yra labai nedaug, CHMP nusprendė, kad ši suderinta indikacija priimtina:

„Gimdymo ir pogimdyminės infekcijos“.

4.1.4 Septicemija

CHMP susipažino su siūloma indikacija „septicemija“, tačiau pastebėjo, kad turimų klinikinių tyrimų duomenų labai nedaug ir jie seni. 2000–2010 m. nebuvo atlikta ir specialistų recenzuojamoje literatūroje nepaskelbta jokių naudingų palyginamaisiais vaistais kontroliuojamų klinikinių tyrimų pagal šią indikaciją, o epidemiologinių tyrimų kokybė buvo abejotina ir jie buvo nepakankamai informatyvūs, ypač kalbant apie taikytą imipenemo ir cilastatino preparato dozavimą. Tačiau CHMP pripažino, kad gydant daugelį su patvirtintomis indikacijomis susijusia bakteremija sergančių pacientų, nustatyti

aukšti klinikinių išgijimo atvejų rodikliai. Taigi, atsižvelgdamas į pateiktus duomenis, CHMP nusprendė, kad ši indikacija priimtina ir patvirtino šią suderintą indikaciją:

„Preparatu Tienam galima gydyti neutropenija sergančius pacientus, kurių karščiavimo galima priežastis yra bakterinė infekcija“.

4.1.5 Lytinių ir šlapimo organų infekcijos

CHMP susipažino su siūloma indikacija „lytinių ir šlapimo organų infekcijos“, tačiau pareiškė, kad imipenemo ir cilastatino preparatą reikėtų vartoti tik sergant sunkios formos bakterinėmis infekcijomis, įtarus arba nustatčius, kad jas sukėlė kitiems betalaktamams atsparūs ir imipenemo ir cilastatino preparatui jautrūs ligos sukėlėjai. Be to, nuspręsta, kad terminas „lytinių ir šlapimo organų infekcijos“ yra pasenęs. Nors dauguma tyrimų buvo pasenę ir (arba) prastos kokybės, CHMP laikėsi nuomonės, kad siauresnė indikacija būtų pagrįsta ir užbaigdamas diskusiją patvirtino šią suderintą indikaciją:

„Sudėtingos šlapimo takų infekcijos“.

4.1.6 Kaulų ir sąnarių infekcijos

CHMP susipažino su siūloma indikacija „kaulų ir sąnarių infekcijos“, tačiau nusprendė, kad pateikta nepakankamai duomenų. CHMP taip pat įvertino iš literatūros šaltinių surinktus negausius duomenis ir padarė išvadą, kad deklaruojamos plačios kaulų ir sąnarių infekcijų gydymo indikacijos negalima patvirtinti. CHMP taip pat aptarė galimybę patvirtinti siauresnę indikaciją „osteomielitas“, tačiau duomenų šiai indikacijai patvirtinti nepakako. Be to, galima nesėkminga Tienam terapija gali lemti chirurgines intervencijas arba amputaciją, o tai yra rimtos nepageidaujamos gydymo pasekmės. Taigi, CHMP nusprendė, kad ši indikacija nepakankamai pagrįsta, todėl ją išbraukė.

4.1.7 Odos ir minkštųjų audinių infekcijos

CHMP susipažino su siūloma indikacija „odas ir minkštųjų audinių infekcijos“. Šias infekcijas sukelia daugiausia gramteigiama bakterija, iš kurių svarbiausios *S. aureus*. Imipenemo ir cilastatino preparatas ne pats geriausias vaistas nuo stafilokokų infekcijos, nes yra kitų vaistų, kaip antai pusiau sintetinių penicilinų, kurie paprastai laikomi veiksmingesniais gydant tokias infekcijas. Be to, imipenemo ir cilastatino preparatas neveikia meticilinui atsparių *S. aureus*, todėl laikomasi nuomonės, kad tai yra netinkamas antibiotikas empiriniam stafilokokų sukeltų odos ir minkštųjų audinių infekcijų gydymui, kadangi rizika, kad infekciją galėjo sukelti meticilinui atsparios *S. aureus* yra palyginti didelė. CHMP peržiūrėjo ir įvertino turimus klinikinių tyrimų ir straipsniuose paskelbtus duomenis, iš kurių matyti, kad imipenemo ir cilastatino preparatas yra veiksmingas ir gerai toleruojamas gydant „sudėtingas odos ir minkštųjų audinių infekcijas“. Taigi, CHMP patvirtino šią suderintą indikaciją:

„Sudėtingos odos ir minkštųjų audinių infekcijos“.

4.1.8 Endokarditas

CHMP susipažino su siūloma indikacija „endokarditas“, bet nusprendė, kad deklaruojama endokardito gydymo indikacija nepakankamai pagrįsta. Buvo pateikta labai nedaug duomenų, be to, imipenemo ir cilastatino preparatas nepriskiriamas prie veiksmingiausių vaistų nuo stafilokokų infekcijos, o žinoma, kad meticilinui atsparūs stafilokokai atsparūs imipenemo ir cilastatino preparatui. Be to, ES 2004 m. endokardito gairėse nenurodyta, kad imipenemą galima vartoti gydant kurios nors rūšies endokarditą. Todėl CHMP nusprendė, kad imipenemo ir cilastatino preparatas yra netinkamas antibiotikas empiriniam šios pavojų gyvybei keliančios infekcijos gydymui, kadangi rizika, kad ją galėjo sukelti meticilinui atsparios *S. aureus*, yra itin didelė. Taigi, CHMP išbraukė šią indikaciją.

4.1.9 Profilaktika

CHMP susipažino su siūloma indikacija „tam tikrų pooperacinių infekcijų profilaktika, taikoma pacientams, kuriems atliekamos chirurginės procedūros, kurių metu užsikrečiama arba galima užsikrėsti tam tikra infekcija, arba kai pooperacinės infekcijos pasekmės gali būti itin sunkios“ ir pateiktai duomenimis šiai indikacijai patvirtinti, įskaitant kelis paskelbtus tyrimus, kurių metu vertintas imipenemo arba imipenemo ir cilastatino preparato poveikis taikant profilaktinę antibiotikų terapiją, siekiant išvengti pooperacinių infekcijų, atlikus gaubtinės ir tiesiosios žarnos operaciją, apendektomiją ir endoskopinę skleroterapiją. CHMP nusprendė, kad imipenemo ir cilastatino preparatas yra plataus veikimo antibiotikas, kurį reikėtų vartoti gydant sunkios formos ir (arba) pavojų

gyvybei keliančias infekcijas, sukeltas antibiotikams atsparių mikrobu ir (arba) patvirtinus mikrobu atsparumą. Nepagrįstas ir įrodymais nepatvirtintas preparato vartojimas profilaktikos tikslais nepriimtinas. Todėl CHMP išbraukė šią indikaciją.

4.1.10 Febriline neutropenija sergančių pacientų bakterinių infekcijų gydymas

CHMP atkreipė dėmesį, kad, nepaisant to, kad jų kokybė nėra labai gera, kartu su duomenis, gautais atlikus palyginti daug atsitiktinės atrankos, palyginamųjų atvirų tyrimų, buvo pateikti dvigubai koduoti tyrimai, ir padarė išvadą, kad imipenemo ir cilastatino preparatas yra tinkamas gydant neutropenija sergančius pacientus. Taip pat aptartas imipenemo ir cilastatino preparato terapijos metu vaikams, kuriems nustatyta sisteminė piktybė liga, pasireiškiančių priepuolių klausimas; CHMP įsitikino, kad nėra įrodymų, patvirtinančių didesnę priepuolių riziką šioje populiacijoje. Taigi, CHMP patvirtino šią suderintą indikaciją.

„Preparatu Tienam galima gydyti neutropenija sergančius pacientus, kurių karščiavimo galima priežastis yra bakterinė infekcija.“

4.1.11 Mišrios infekcijos

CHMP susipažino su siūloma indikacija „mišrios infekcijos“, tačiau nusprendė, kad ši formuluotė prieštarauja dabartinėms antimikrobinių vaistų gairėms ir neseniai Europos lygmeniu priimtiems norminiams sprendimams, pagal kuriuos reikalaujama tiksliai nurodyti infekcijos vietą. Todėl CHMP išbraukė šią indikaciją.

4.1.12 Meningito gydymo indikacijos nebuvimas

CHMP nusprendė, kad tai nėra indikacija ir išbraukė šią informaciją iš 4.1 skyriaus.

4.1.13 Vartojimas vaikams

CHMP įvertino turimus duomenis, susijusius su preparato skyrimu vaikams, visų pirma atsižvelgdamas į 2 didelius preparato veiksmingumo ir saugumo vaikams tyrimus (*1 vaikų tyrimas* ir *2/3 vaikų tyrimas*), ir turimą specialistų recenzuotą medicininę literatūrą. Bendras imipenemo ir cilastatino preparato klinikinis veiksmingumas gydant pacientus, kurių gydymo rezultatus buvo galima įvertinti, buvo didelis, o vartota preparato dozė buvo veiksminga ir saugi. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė į kategorijas pagal amžių suskirstytą į tyrimą įtrauktų pacientų suvestinę, siekdamas pagrįsti diskusiją dėl poreikio saugumo tikslais apriboti imipenemo ir cilastatino preparato vartojimą vaikams nuo 1 metų. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė suvestinę pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius, susijusius su vaikų nuo 3 mėn. iki 3 metų gydymu imipenemo ir cilastatino preparatu, apžvalga, kurioje nurodyti 163 nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos pranešta 82 pranešimais. CHMP nusprendė, kad priepuolių dažnis vaikų iki 1 metų populiacijoje yra nepriimtina didelis ir kad spontaniai pranešimai apie nepageidaujamus reiškinius patvirtino šią riziką. Todėl CHMP nusprendė, kad vaikams iki 1 metų skiriamo imipenemo ir cilastatino preparato naudos ir rizikos santykis yra neigiamas ir tekstą papildė teiginiu, kad klinikinių duomenų nepakanka, kad būtų galima pateikti rekomendacijas dėl preparato dozavimo vaikams iki 1 metų. Dėl saugumo, CHMP nusprendė, kad turimi dokumentai patvirtina, jog imipenemo ir cilastatino preparato saugumo charakteristikos gydant vaikus yra panašus į jo saugumo charakteristikas gydant suaugusiuosius.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Suaugusiesiems ir paaugliams

CHMP laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į dabartinius klinikinių tyrimų bei farmakodinaminius ir farmakokinetinius duomenis, tipinė 500 mg kas 6 val. arba 1 g kas 8 val. dozė gali būti priimtina, jeigu į preparato charakteristikų santrauką bus įtraukta rekomendacija, įtariant arba patvirtinus, kad infekciją sukėlė mažiau jautrūs organizmai (pvz., *P. aeruginosa*), ir sergant labai sunkios formos infekcijomis (pvz., karščiuojantiems neutropenija sergantiems pacientams), vartoti 1 000 mg preparato keturis kartus per parą.

Vaikams nuo 1 metų

CHMP laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į dabartinius klinikinių tyrimų bei farmakokinetinius ir farmakodinaminius duomenis, vaikams nuo 1 metų rekomenduojama tipinė 15 arba 25 mg/kg dozė, kuri skiriama kas 6 val. Gydytojams rekomenduota, įtariant arba patvirtinus, kad infekciją sukėlė mažiau jautrių rūšių bakterijos (pvz., *Pseudomonas aeruginosa*) ir sergant labai sunkios formos

infekcijomis (pvz., karščiuojantiems neutropenija sergantiems pacientams), skirti 25 mg/kg preparato dozę kas 6 val.

Vyresnio amžiaus pacientams

Remdamasis pateiktų tyrimų duomenimis, CHMP nusprendė, kad vyresnio amžiaus pacientams preparato dozės koreguoti nereikia, išskyrus tuos atvejus, kai pacientams nustatytas vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų veiklos sutrikimas.

≥ 4 g per parą dozės

CHMP paprašė rinkodaros teisės turėtojo atlikti susijusių įvairių dozių saugumo analizę, siekiant patvirtinti, kad sprendimą esant kai kurioms indikacijoms nerekomenduoti didesnės dozės – 1 g kas 6 val. – lėmė ne preparato vartojimo saugumo aspektai. CHMP pastebėjo, kad remiantis klinikinių tyrimų duomenų pradiniam WMA, stebėjimo po preparato pateikimo rinkai duomenų ir literatūros peržiūra, vartojant didesnes nei 4 g per parą imipenemo ir cilastatino preparato dozes (palyginti su mažesnėmis nei 4 g per parą dozėmis), naujų saugumo klausimų ar didesnio nepageidaujamų reiškinių dažnio nenustatyta.

CHMP taip pat išbraukė mažesnes kas 6 val. skiriamas 250 mg preparato dozes, kadangi lengvos formos infekcijų negalima gydyti imipenemo ir cilastatino preparatu. Taigi, CHMP patvirtino suderintą 4.2 skyriaus formuluotę, įskaitant šias rekomendacijas dėl preparato dozių:

„Suaugusiesiems ir paaugliams

Pacientams, kurių inkstų veikla nesutrikusi (kreatinino klirensas >70 ml/min./1,73 m²), rekomenduojami šie preparato dozavimo režimai:

500 mg kas 6 val. ARBA
1 000 mg kas 8 ARBA 6 val.

Įtariant arba patvirtinus, kad infekciją sukėlė mažiau jautrių rūšių bakterijos (pvz., Pseudomonas aeruginosa), ir sergant labai sunkios formos infekcijomis (pvz., karščiuojantiems neutropenija sergantiems pacientams), rekomenduojama kas 6 val. skirti 1 000 mg preparato.

Didžiausia paros dozė negali viršyti 4 000 mg per parą.

Vaikams nuo 1 metų

Vaikams nuo 1 metų rekomenduojama 15 arba 25 mg/kg dozė, skiriama kas 6 val.

Įtariant arba patvirtinus, kad infekciją sukėlė mažiau jautrių rūšių bakterijos (pvz., Pseudomonas aeruginosa), ir sergant labai sunkios formos infekcijomis (pvz., karščiuojantiems neutropenija sergantiems pacientams), rekomenduojama kas 6 val. skirti 25 mg/kg.

Vaikams iki 1 metų

Klinikinių tyrimų duomenų nepakanka, kad būtų galima pateikti rekomendacijas dėl preparato dozavimo vaikams iki 1 metų."

4.4 – Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

CHMP susipažino su rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymu dėl šio skyriaus ir padarė kelis teksto pakeitimus. CHMP patvirtino suderintą 4.4 skyriaus formuluotę, į kurią visų pirma įtrauktas toliau pateikiamas teiginys dėl riboto kai kurių ligų sukėlėjų jautrumo ir gretutinio tinkamo vaisto nuo meticilinui atsparių *S. aureus* arba aminoglikozido vartojimo:

*„Prieš pradėdant bet kokią empirinį gydymą, ypač sergant pavojų gyvybei keliančiomis ligomis, reikėtų atsižvelgti į imipenemo ir cilastatino preparato antibakterinio veikimo spektrą. Be to, dėl riboto, pvz., su bakterinėmis odos ir minkštųjų audinių infekcijomis susijusių kai kurių ligų sukėlėjų jautrumo imipenemo ir cilastatino preparatui, reikėtų imtis atsargumo priemonių. Imipenemo ir cilastatino preparatas netinkamas gydant šių rūšių infekcijas, nebent dokumentais patvirtinta, koks tai ligos sukėlėjas ir žinoma, kad jis yra jautrus šiam preparatui arba yra pagrįstai įtariama, kad labiausiai tikėtino (-ų) ligos sukėlėjo (-ų) sukeltą infekciją galima gydyti šiuo preparatu. Kartu su imipenemo ir cilastatino preparatu galima skirti tinkamą vaistą nuo meticilinui atsparių *S. aureus* infekcijų, jeigu įtariama arba patvirtinama, kad patvirtintos indikacijos susijusios su meticilinui atsparių *S. aureus* infekcijomis. Kartu su imipenemo ir cilastatino preparatu galima skirti aminoglikozidą, kai įtariama arba patvirtinama, kad patvirtintos indikacijos susijusios su *Pseudomonas aeruginosa* infekcijomis (žr. 4.1 skyrių).“*

4.3 skyrius „Kontraindikacijos“, 4.5 skyrius „Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika“, 4.6 skyrius „Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis“, 4.7 skyrius „Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus“, 4.8 skyrius „Nepageidaujamas poveikis“, 4.9 skyrius „Perdozavimas“, 5.1 skyrius „Farmakodinaminės savybės“, 5.2 skyrius „Farmakokinetinės savybės“ ir 5.3 skyrius „Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys“

CHMP patvirtino suderintą šių skyrių formuluotę.

6 SKYRIUS. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.3 ir 6.6 skyriai papildyti įspėjimu, kad atskiestus tirpalus reikia suvartoti nedelsiant ir kad nuo tirpalo paruošimo pradžios iki intraveninės infuzijos pabaigos turi praeiti ne daugiau kaip dvi valandos. Be to, nurodyti rekomenduojami tirpalai – 0,9 % natrio chlorido tirpalas ir injekcinis vanduo, o vartoti 5 % gliukozės tirpalą rekomenduojama tik išimtinėmis sąlygomis, kai dėl klinikinių priežasčių 0,9 % natrio chlorido negalima vartoti.

Preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio pakeitimo pagrindas

Kadangi

- ši kreipimosi procedūra buvo susijusi su preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio suderinimu;
- rinkodaros teisės turėtojų pasiūlyti preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis įvertinti remiantis pateiktais dokumentais ir komitete įvykusia mokslinė diskusija;

CHMP rekomendavo iš dalies pakeisti Tienam ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis pateikiami III priede, rinkodaros teises.