

## **Dodatek II**

***Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila***

# Znanstveni zaključki

## **Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Tienam in povezanih imen (glejte Dodatek I)**

Maja 2009 se je za zdravilo Tienam in povezana imena začel napotitveni postopek v skladu s členom 30 Direktive 2001/83, kakor je bila spremenjena. Med postopkom je CHMP sklical sestanek redakcijske skupine. Zdravilo Tienam je protibakterijsko zdravilo širokega spektra, ki spada v skupino karbapenemov in je sestavljeno iz fiksne kombinacije (razmerje 1:1) imipenema (karbapenemski antibiotik, ki je derivat tienamicina) in cilastatina (zaviralec dehidropeptidaze I, ledvičnega encima, ki presnavlja in inaktivira imipenem). Imipenem deluje proti raznovrstnim bakterijam, vključno proti grampozitivnim aerobnim kokom, grampozitivnim aerobnim bacilom, gramnegativnim aerobnim bakterijam in anaerobom. Razpravljali so predvsem o štirih različnih indikacijah (tj. o ginekoloških okužbah, septikemiji, okužbah kosti in sklepov ter endokarditisu) in uporabi pri pediatričnih bolnikih, mlajših od treh let. Zdravilo Tienam je bilo v EU odobreno leta 1985 in je trenutno odobreno v 28 evropskih državah (Norveška, Islandija in vse države EU razen Danske). Zdravilo Tienam je odobreno kot intravenozna formulacija: prašek za raztopino za infundiranje 250 mg/250 mg in 500 mg/500 mg.

### **Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije**

#### **4.1.1 Intraabdominalne okužbe**

CHMP je menil, da so v predloženih podatkih imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zadostni dokazi, da je imipenem/cilastatin učinkovit v večini študij pri zdravljenju zapletenih intraabdominalnih okužb, med drugim intraabdominalnih abscesov, peritonitisa, kompliciranega apendicitisa, empiemov žolčnika. CHMP je upošteval tudi dodatne informacije v obliki izvlečkov ali kratkih publikacij in menil, da je indikacija za zapletene intraabdominalne okužbe potrjena. CHMP je posledično sprejel naslednjo usklajeno indikacijo:

*„zapletene intraabdominalne okužbe“.*

#### **4.1.2 Okužbe spodnjih dihal**

CHMP je upošteval predlagano indikacijo „okužbe spodnjih dihal“ in menil, da je indikacija nespecifična in ob upoštevanju Smernice o protibakterijskih zdravilih ni več ustrezna. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je obravnaval več specifičnih indikacij, vključno z zunajbolnišnično pridobljeno pljučnico, cistično fibrozo, bolnišnično pridobljeno pljučnico in z ventilatorji povezano pljučnico. CHMP je posledično sprejel naslednjo usklajeno indikacijo:

*„huda pljučnica, vključno z bolnišnično pridobljeno in z ventilatorji povezano pljučnico“*

#### **4.1.3 Ginekološke okužbe**

CHMP je upošteval predlagano indikacijo „ginekološke okužbe“ in pripomnil, da je bil pregled razpoložljive dokumentacije osredotočen predvsem na okužbe med porodom in po njem. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je potrdil, da spekter imipenema/cilastatina ne vključuje klamidije (*Chlamydia trachomatis*) ter da ni zadostnih dokazov, ki bi potrdili, da je to zdravilo primerno za zdravljenje gonoreje (*Neisseria gonorrhoeae*). Čeprav so dokazi v podporo tej indikaciji omejeni, je CHMP menil, da je navedena usklajena indikacija sprejemljiva:

*„okužbe med porodom in po njem“.*

#### **4.1.4 Septikemija**

CHMP je upošteval predlagano indikacijo „septikemija“ ter izpostavil, da so na voljo samo omejeni in stari podatki kliničnih preskušanj. Za to indikacijo med leti 2000 in 2010 ni bilo izvedeno nobeno uporabno klinično preskušanje, nadzorovano s primerjalnim zdravilom, in prav tako ni bilo objavljeno v strokovno recenzirani literaturi, epidemiološke študije pa so bile vprašljive kakovosti in niso bile dovolj informativne, zlasti v zvezi z uporabljenim odmerkom imipenema/cilastatina. CHMP je kljub temu upošteval poročila o visoki stopnji klinične ozdravitve pri velikem številu bolnikov z bakteriemijo, povezano z odobrenimi indikacijami. Na podlagi predstavljenih podatkov je CHMP posledično menil, da je indikacija sprejemljiva in sprejel naslednjo usklajeno indikacijo:

*„Zdravilo Tienam se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov s povišano telesno temperaturo, ki je morda posledica bakterijske okužbe.“*

#### **4.1.5 Okužbe sečil in spolovil**

CHMP je upošteval predlagano indikacijo „okužbe sečil in spolovil“, vendar je menil, da se lahko imipenem/cilastatin uporablja le pri hudih bakterijskih okužbah, ki bi lahko bile ali so posledica patogenov, odpornih na druge betalaktame in občutljivih za imipenem/cilastatin. Poleg tega so menili, da je izraz „okužbe sečil in spolovil“ zastarel. Čeprav je bila večina študij zastarelih in/ali slabe kakovosti, je CHMP menil, da bi bila omejena indikacija upravičena, zato je posledično sprejel naslednjo usklajeno indikacijo:

*„zapletene okužbe sečil“.*

#### **4.1.6 Okužbe kosti in sklepov**

CHMP je upošteval predlagano indikacijo „okužbe kosti in sklepov“, vendar je menil, da so predloženi podatki nezadostni. Ovrednotil je tudi omejene podatke iz literature in zaključil, da obširna indikacija pri zdravljenju okužb kosti in sklepov ni utemeljena. CHMP je razpravljal tudi o možnosti omejitve indikacije na „osteomielitis“, vendar ni bilo dovolj podatkov, ki bi to indikacijo podprli. Poleg tega bi lahko neuspešno zdravljenje z zdravilom Tienam pripeljalo do kirurških posegov ali amputacij, ki jih je treba upoštevati kot hude neželene izide. CHMP je posledično menil, da ta indikacija ni ustrezno utemeljena in jo je zato izbrisal.

#### **4.1.7 Okužbe kože in mehkih tkiv**

CHMP je upošteval predlagano indikacijo „okužbe kože in mehkih tkiv“. Te okužbe večinoma povzročajo grampozitivne bakterije, najpomembnejša pa je bakterija *S. aureus*. Imipenem/cilastatin ne velja za najboljše zdravilo proti stafilokokom, saj se druga zdravila, na primer plosintetični penicilini, na splošno štejejo za učinkovitejša. Imipenem/cilastatin prav tako ne deluje proti bakteriji MRSA in se tako ne šteje za ustrezn antibiotik za empirično zdravljenje okužb kože in mehkih tkiv, ki jih povzročajo stafilokoki, saj je tveganje selekcije bakterije MRSA precej visoko. CHMP je upošteval in ocenil razpoložljive podatke iz kliničnih preskušanj ter objavljene podatke o učinkovitosti in dobrem prenašanju imipenema/cilastatina pri zdravljenju „zapletenih okužb kože in mehkih tkiv“. CHMP je posledično sprejel naslednjo usklajeno indikacijo:

*„zapletene okužbe kože in mehkih tkiv“.*

#### **4.1.8 Endokarditis**

CHMP je upošteval predlagano indikacijo „endokarditis“, a je menil, da navedena indikacija za zdravljenje endokarditisa ni bila zadostno utemeljena. Predstavljeni podatki so bili zelo omejeni, imipenem/cilastatin pa se ne šteje kot eno najučinkovitejših zdravil proti stafilokokom, prav tako pa je znano, da so stafilokoki, odporni na meticilin, odporni tudi na imipenem/cilastatin. Poleg tega uporaba imipenema pri zdravljenju katere koli vrste endokarditisa ni bila omenjena v smernici EU za endokarditis iz leta 2004. CHMP je zato menil, da imipenem/cilastatin ni primeren antibiotik za empirično zdravljenje te smrtno nevarne okužbe, saj je tveganje selekcije bakterije MRSA še posebno visoko. CHMP je posledično indikacijo izbrisal.

#### **4.1.9 Profilaksa**

CHMP je upošteval predlagano indikacijo „preprečevanje določenih pooperativnih okužb pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni kontaminiranim ali potencialno kontaminiranim kirurškim posegom ali kadar bi bila lahko pooperativna okužba zelo huda“ in predstavljene podatke v podporo tej indikaciji, vključno z več objavljenimi študijami, v katerih so ocenjevali imipenem ali imipenem/cilastatin kot profilaktično antibiotično terapijo za preprečevanje pooperativnih okužb, ki so posledica kolorektalne operacije, apendektomije ali endoskopske skleroterapije. CHMP je menil, da je imipenem/cilastatin antibiotik širokega spektra, ki se lahko uporablja pri zdravljenju hudih/smrtne nevarnih okužb, ki jih spremlja mikrobna odpornost in/ali kadar se kaže mikrobna odpornost. Neupravičena in neutemeljena profilaktična uporaba ni sprejemljiva. Zato je CHMP to indikacijo izbrisal.

#### 4.1.10 Zdravljenje bakterijskih okužb pri bolnikih s febrilno nevtropenijo

CHMP je upošteval, da so bile predložene dvojno slepe študije, čeprav ne visoko kakovostne, skupaj s podatki iz številnih randomiziranih, primerjalnih odprtih študij, in sklenil, da se je imipenem/cilastatin izkazal kot ustrezen za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov. Razpravljali so tudi o vprašanju napadov pri pediatričnih bolnikih s sistemski malignimi boleznimi med zdravljenjem z imipenemom/cilastatinom, odsotnost dokazov, ki bi potrdili povečano tveganje napadov pri tej populaciji, pa je CHMP dala dodatno zagotovilo. CHMP je posledično sprejel naslednjo usklajeno indikacijo:

*„Zdravilo Tienam se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov s povišano telesno temperaturo, ki je lahko posledica bakterijske okužbe.“*

#### 4.1.11 Mešane okužbe

CHMP je upošteval predlagano indikacijo „mešane okužbe“, vendar je menil, da besedilo ni usklajeno z veljavnimi protimikrobnimi smernicami in novejšimi evropskimi regulatornimi odločitvami, ki zahtevajo določitev mesta okužbe. Zato je CHMP to indikacijo izbrisal.

#### 4.1.12 Neindikacija za zdravljenje meningitisa

CHMP je menil, da to ni indikacija, in je to informacijo izbrisal iz poglavja 4.1.

#### 4.1.13 Uporaba pri otrocih

CHMP je ocenil razpoložljive podatke glede uporabe pri otrocih, pri čemer je upošteval predvsem dve veliki pediatrični študiji učinkovitosti/varnosti (*Pediatrična študija 1* in *Pediatrična študija 2/3*) ter razpoložljivo strokovno recenzirano medicinsko literaturo. Splošna klinična učinkovitost imipenema/cilastatina je bila pri ovrednotenih bolnikih visoka, uporabljeni odmerek pa je bil učinkovit in varen. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil kategoriziran povzetek sodelujočih bolnikov glede na starostne skupine in tako zagotovil podlago za razpravo o potrebi po omejevanju uporabe imipenema/cilastatina pri otrocih, starejših od enega leta zaradi varnostnih razlogov. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil kumulativni pregled poročil o neželenih učinkih imipenema/cilastatina pri pediatričnih bolnikih, starih od treh mesecev do treh let, v katerem je bilo opredeljenih 163 dogodkov v 82 poročilih. CHMP je menil, da je pogostnost napadov pri pediatričnih bolnikih, mlajših od enega leta, nesprejemljivo visoka in da so to tveganje potrdila tudi spontana poročila o neželenih učinkih. CHMP je tako sklenil, da je razmerje med koristmi in tveganji za imipenem/cilastatin pri otrocih, mlajših od enega leta, negativno in dodal izjavo, da so klinični podatki nezadostni za priporočilo odmerka za otroke, mlajše od enega leta. Glede varnosti je CHMP menil, da razpoložljiva dokumentacija pri otrocih podpira podoben varnostni profil imipenema/cilastatina kot pri odraslih.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odrasli in mladostniki

CHMP je menil, da je glede na zadnje klinične in farmakokinetične/farmakodinamične podatke običajni odmerek 500 mg vsakih 6 ur ali 1 g vsakih 8 ur sprejemljiv, če se v povzetek glavnih značilnosti zdravila vključi priporočilo, da se za okužbe, ki bi lahko bile ali so dokazano posledica manj občutljivih organizmov (na primer bakterije *P. aeruginosa*), in za zelo hude okužbe (na primer nevtropenični bolniki s povišano telesno temperaturo) uporablja odmerek 1 000 mg štirikrat na dan.

### Pediatrični bolniki, starejši od enega leta

CHMP je menil, da se glede na zadnje klinične in farmakokinetične/farmakodinamične podatke za pediatrične bolnike, stare eno leto ali več, priporoča običajni odmerek 15 ali 25 mg/kg/odmerek, ki se daje vsakih 6 ur. Zdravniki so dobili nasvete v zvezi z okužbami, ki bi lahko bile ali so dokazano posledica manj občutljivih bakterijskih vrst (na primer bakterije *Pseudomonas aeruginosa*) in zelo hudih okužb (na primer pri nevtropeničnih bolnikih s povišano telesno temperaturo), pri čemer je bilo priporočeno zdravljenje s 25 mg/kg vsakih 6 ur.

### Starejša populacija

Na podlagi podatkov iz predloženih študij je CHMP menil, da za starejše bolnike prilagajanje odmerka ni potrebno, razen v primeru zmerne do hude okvare ledvic.

#### Odmerki $\geq 4$ g/dan

CHMP je imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zaprosil, da izvede ustrezno analizo varnosti z različnimi odmerki, s katero bi potrdili, da razlog za nepriporočljivost odmerka, večjega od 1 g vsakih 6 ur, ni posledica varnostnega vidika. CHMP je izpostavil, da ob pregledu podatkov kliničnih preskušanj v izvirnih dokumentih Svetovne zdravniške organizacije (WMA), študij po pridobitvi dovoljenja za promet (PMS) in literature niso bila opažena nobena nova varnostna vprašanja ali povečani neželeni učinki pri uporabi imipenema/cilastatina v odmerkih  $\geq 4$  g/dan v primerjavi z odmerki  $<4$  g/dan.

CHMP je tudi izbrisal majhne odmerke v višini 250 mg vsakih 6 ur, saj se blage okužbe naj ne bi zdravile z imipenemom/cilastatinom. CHMP je posledično sprejel usklajeno besedilo za poglavje 4.2 in vključil naslednja priporočila o odmerjanju:

#### „Odrasli in mladostniki

*Za bolnike z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina  $> 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je priporočeno odmerjanje:*

*500 mg vsakih 6 ur ALI*

*1 000 mg vsakih 8 ur ALI vsakih 6 ur*

Priporočljivo je, da se okužbe, ki bi lahko bile ali so dokazano posledica manj občutljivih bakterijskih vrst (na primer bakterije *Pseudomonas aeruginosa*) in zelo hudih okužb (na primer pri nevtropeničnih bolnikih s povišano telesno temperaturo), zdravijo z odmerkom 1 000 mg vsakih 6 ur.

*Največji skupni dnevni odmerek ne sme presegati 4 000 mg/dan.*

#### Pediatrična populacija, stara 1 leto ali več

*Za pediatrične bolnike, ki so stari 1 leto ali več, je priporočeni odmerek 15 ali 25 mg/kg/odmerek vsakih 6 ur.*

*Priporočljivo je, da se okužbe, ki bi lahko bile ali so dokazano posledica manj občutljivih bakterijskih vrst (na primer bakterije *Pseudomonas aeruginosa*) in zelo hudih okužb (na primer pri nevtropeničnih bolnikih s povišano telesno temperaturo), zdravijo z odmerkom 25 mg/kg vsakih 6 ur.*

#### Pediatrična populacija, mlajša od 1 leta

*Klinični podatki so nezadostni za priporočilo odmerka za otroke, mlajše od 1 leta."*

### **Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

CHMP je upošteval predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za to poglavje in pripravil nekaj popravkov. Sprejel je usklajeno besedilo za poglavje 4.4 in vključil naslednjo izjavo o omejeni občutljivosti specifičnih patogenov ter sočasni uporabi ustreznega zdravila proti bakteriji MRSA ali aminoglikozida:

*„Pred pričetkom kakršnega koli empiričnega zdravljenja je treba upoštevati protibakterijski spekter imipenema/cilastatina, zlasti pri smrtno nevarnih stanjih. Zaradi omejene občutljivosti specifičnih patogenov, povezanih z npr. bakterijskimi okužbami kože in mehkih tkiv, za imipenem/cilastatin je potrebna posebna pozornost. Uporaba imipenema/cilastatina ni primerna za zdravljenje teh vrst okužb, razen kadar je patogen že dokumentiran in znano dovzetan ali obstaja visok sum, da so najverjetnejši patogeni primerni za zdravljenje. Sočasna uporaba ustreznega zdravila proti bakteriji MRSA je lahko indicirana, kadar obstaja sum, da je okuženost z bakterijo MRSA vključena v odobrene indikacije ali pa je to dokazano. Sočasna uporaba aminoglikozida je lahko indicirana, kadar obstaja sum, da je okužba z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* vključena v odobrene indikacije ali pa je to dokazano (glejte poglavje 4.1).“*

**Poglavja 4.3 – Kontraindikacije, 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij, 4.6 – Plodnost, nosečnost in dojenje, 4.7 – Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, 4.8 – Neželeni učinki, 4.9 – Prekomerno odmerjanje, 5.1 – Farmakodinamične lastnosti, 5.2 – Farmakokinetične lastnosti in 5.3 – Predklinični podatki o varnosti**

CHMP je sprejel usklajeno besedilo za ta poglavja.

## **POGLAVJE 6 – FARMACEVTSKI PODATKI**

V poglavju 6.3 in 6.6 je bilo dodano opozorilo, da je treba razredčeno raztopino uporabiti takoj ter da časovni interval med začetkom rekonstitucije in koncem intravenske infuzije ne sme biti daljši od dveh ur. Poleg tega so bile priporočene raztopine določene kot 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida in vode za injiciranje, medtem ko je bila uporaba 5-odstotne glukoze omejena na izjemne okoliščine, kadar uporaba 0,9-odstotnega natrijevega klorida zaradi kliničnih razlogov ne bi bila možna.

### ***Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo***

Ob upoštevanju naslednjega:

- obseg napotitve je bila uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo;
- povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, so bili ocenjeni na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave v Odboru;

je CHMP priporočil dopolnitev dovoljenj za promet z zdravilom Tienam in povezanimi imeni (glejte Dodatek I), katerih povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so navedeni v Dodatku III.