

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums zāļu apraksta, marķējuma un lietošanas instrukcijas izmaiņām, ko iesniegusi Eiropas Zāļu aģentūra

Zinātniskie secinājumi

Tienam un sinonīmisko nosaukumu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Atbilstoši grozītās Direktīvas 2001/83 30. pantam 2009. gada maijā *Tienam* un sinonīmiskajiem nosaukumiem tika uzsākta pārskatīšanas procedūra. Procedūras laikā *CHMP* sasauca Redakcijas grupas sanāksmi. *Tienam* ir plaša spektra antibakteriāls līdzeklis, kas pieder karbapenēmu grupai un sastāv no fiksētas imipenēma (karbapenēma grupas antibiotika, kas ir tienamicīna atvasinājums) un cilastatīna (dehidropeptidāzes I, nieru enzīma, kas metabolizē un deaktivē imipenēmu, inhibitors) kombinācijas (attiecībā 1:1). Imipenēms ir efektīvs pret dažādām baktērijām, tostarp grampozitīviem aerobiem kokiem, grampozitīviem aerobiem mikroorganismiem, gramnegatīvām aerobām baktērijām un anaerobajiem mikroorganismiem. Īpaši tika apspriestas četras atšķirīgas indikācijas (t.i., ginekoloģiskas infekcijas, septicēmija, kaulu un locītavu infekcijas un endokardīts) un lietošana bērniem, kuri jaunāki par 3 gadiem. 1985. gadā *Tienam* tika apstiprināts Eiropas Savienībā, un pašlaik tas ir reģistrēts 28 Eiropas valstīs (Norvēģijā, Īslandē un visās ES valstīs, izņemot Dāniju). *Tienam* ir apstiprināts kā intravenoza (i.v.) zāļu forma: pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai, 250 mg/250 mg un 500 mg/500 mg.

4.1. apakšpunkts — Terapeitiskās indikācijas

4.1.1 Vēdera dobuma iekšējo orgānu infekcijas

CHMP uzskatīja, ka RAĪ iesniegtie dati ietvēra pietiekamus pierādījumus par to, ka imipenēms/cilastatīns ir efektīvs vairumā pētījumu, ārstējot komplikētas vēdera dobuma iekšējo orgānu infekcijas, tostarp vēdera dobuma iekšējo orgānu abscesus, peritonītu, komplikētu apendicītu, žults pūšļa empiēmu. *CHMP* atzīmēja arī papildinformāciju kopsavilkumu vai īsu publikāciju veidā un uzskatīja, ka komplikētu vēdera dobuma iekšējo orgānu infekciju indikācija ir pamatota. Rezultātā *CHMP* pieņēma šādu saskaņotu indikāciju:

„komplicētas vēdera dobuma iekšējo orgānu infekcijas”.

4.1.2 Apakšējo elpceļu infekcijas

CHMP atzīmēja piedāvāto indikāciju „apakšējo elpceļu infekcijas”, bet uzskatīja, ka indikācija nav īpaša un tādēļ vairs nav pieņemama saskaņā ar Vadlīnijām par antibakteriālajiem līdzekļiem. RAĪ pārrunāja vairākas īpašas indikācijas, tostarp sadzīvē iegūto pneimoniju (SIP), cistisko fibrozi, nozokomiālo pneimoniju vai ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistīto pneimoniju. Rezultātā *CHMP* pieņēma šādu saskaņotu indikāciju:

„smaga pneimonija, tostarp slimnīcā iegūtā pneimonija un ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistītā pneimonija”.

4.1.3 Ginekoloģiskās infekcijas

CHMP atzīmēja piedāvāto indikāciju „ginekoloģiskās infekcijas”, bet piebilda, ka pieejamās dokumentācijas apspriešanās uzmanība galvenokārt tika veltīta dzemdību un pēcdzemdību infekcijām. RAĪ atzina, ka imipenēma/cilastatīna spektrs neietver *Chlamydia trachomatis* un ka nav pietiekamu pierādījumu par *Neisseria gonorrhoeae* kā labu mērķi ārstēšanai ar šo līdzekli. Lai gan dati šīs indikācijas pamatošanai ir ierobežoti, *CHMP* uzskatīja par pieņemamu šādu saskaņotu indikāciju:

„dzemdību un pēcdzemdību infekcijas”.

4.1.4 Septicēmija

CHMP atzīmēja piedāvāto indikāciju „septicēmija”, bet norādīja uz ierobežotiem un veciem pieejamajiem klīnisko pētījumu datiem. Laikā no 2000. gada līdz 2010. gadam par šo indikāciju nav veikti un profesionāli pārskatītā literatūrā publicēti derīgi ar salīdzināmām zālēm kontrolēti klīniskie pētījumi, bet epidemioloģiskie pētījumi bija apšaubāmas kvalitātes un nepietiekami informatīvi, īpaši attiecībā uz lietotām imipenēma/cilastatīna devām. Taču *CHMP* atzina, ka ir ziņots par augstiem klīniskās izveseļošanās rādītājiem lielumam pacientu ar bakteriēmiju, kas saistīta ar

apstiprinātajām indikācijām. Rezultātā, pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, *CHMP* uzskatīja indikāciju par pieņemamu un pieņēma šādu saskaņotu indikāciju:

„Tienam drīkst lietot tādu neitropēnijas pacientu ārstēšanai, kuriem ir drudzis, kam par iemeslu var būt bakteriāla infekcija”.

4.1.5 Uroģenitālās sistēmas infekcijas

CHMP atzīmēja piedāvāto indikāciju „uroģenitālās sistēmas infekcijas”, bet norādīja, ka imipenēms/cilastatīns jālieto tikai smagu bakteriālo infekciju gadījumā, kuras izraisījis vai var būt izraisījis patogēns mikroorganisms, kas rezistents pret citiem beta laktāmiem un jutīgs pret imipenēmu/cilastatīnu. Turklāt termins „uroģenitālās sistēmas infekcijas” tika uzskatīts par novecojušu. Lai gan vairums pētījumu bija novecojuši un/vai sliktas kvalitātes, *CHMP* uzskatīja, ka ierobežota indikācija ir pamatota un rezultātā pieņēma šādu saskaņotu indikāciju:

„komplicētas urīnceļu infekcijas”.

4.1.6 Kaulu un locītavu infekcijas

CHMP ņēma vērā piedāvāto indikāciju „kaulu un locītavu infekcijas”, bet uzskatīja, ka iesniegtie dati nav pietiekami. *CHMP* novērtēja arī ierobežotos datus no literatūras avotiem un secināja, ka pieteiktā plašā indikācija kaulu un locītavu infekciju ārstēšanai nav atbalstāma. *CHMP* pārrunāja arī iespēju sašaurināt šo indikāciju līdz terminam „osteomielīts”, taču dati šīs indikācijas pamatošanai nebija pietiekami. Turklāt iespējamā *Tienam* terapijas neveiksme var būt par iemeslu ķirurģiskai operācijai vai amputācijai, kas uzskatāma par nopietnu nevēlamu iznākumu. Rezultātā *CHMP* uzskatīja, ka šī indikācija nav pietiekami pamatota, un tādēļ to svītroja.

4.1.7 Ādas un mīksto audu infekcijas

CHMP atzīmēja piedāvāto indikāciju „ādas un mīksto audu infekcijas” (ĀMAI). Šīs infekcijas pārsvarā izraisa grampozitīvās baktērijas, svarīgākā no kurām ir *S. aureus*. Imipenēms/cilastatīns netiek uzskatīts par labāko pretstafilokoku līdzekli, jo citi līdzekļi, piemēram, pussintētiskie penicilīni tiek uzskatīti par efektīvākiem. Turklāt imipenēms/cilastatīns nav efektīvs pret MRSA un tādēļ netiek uzskatīts par stafilokoku izraisītu ĀMAI empīriskai ārstēšanai piemērotu antibiotisko līdzekli, jo pastāv augsts MRSA izvēles risks. *CHMP* atzīmēja un novērtēja pieejamos klīnisko pētījumu un publikāciju datus, kas liecina par imipenēma/cilastatīna efektivitāti un labo panesamību, ārstējot „komplicētas ādas un mīksto audu infekcijas”. Rezultātā *CHMP* pieņēma šādu saskaņotu indikāciju:

„komplicētas ādas un mīksto audu infekcijas”.

4.1.8 Endokardīts

CHMP ņēma vērā piedāvāto indikāciju „endokardīts”, bet uzskatīja, ka pieprasītā indikācija endokardīta ārstēšanai nebija pietiekami pamatota. Iesniegtie dati bija ļoti trūcīgi, un imipenēms/cilastatīns netiek uzskatīts par vienu no efektīvākajiem līdzekļiem pret stafilokokiem, kā arī ir zināms, ka pret meticilīnu rezistentie stafilokoki ir rezistenti pret imipenēmu/cilastatīnu. Turklāt imipenēma lietošana jebkāda veida endokardīta ārstēšanai nav minēta ES 2004. gada vadlīnijās par endokardītu. Tādēļ *CHMP* neuzskatīja imipenēmu/cilastatīnu par atbilstošu antibiotisko līdzekli šīs dzīvību apdraudošās infekcijas empīriskai ārstēšanai, jo pastāv īpaši augsts MRSA izvēles risks. Rezultātā *CHMP* svītroja šo indikāciju.

4.1.9 Profilakse

CHMP atzīmēja piedāvāto indikāciju „noteiktu pēcoperācijas infekciju profilakse pacientiem, kuriem tiek veiktas inficētas vai potenciāli inficētas ķirurģiskas procedūras, vai gadījumos, kad pēcoperācijas infekcijas iespējamība ir īpaši nopietna” un iesniegtos datus indikācijas pamatošanai, tostarp vairākus publicētus pētījumus, kuros novērtēts imipenēms vai imipenēms/cilastatīns kā profilaktiska antibakteriāla terapija, lai novērstu pēcoperācijas infekcijas pēc kolorektālas operācijas, apendektomijas un endoskopiskas skleroterapijas. *CHMP* uzskatīja, ka imipenēms/cilastatīns ir plaša spektra antibiotika, kas jālieto tādu smagu/dzīvību apdraudošu infekciju ārstēšanai, kurām novērota mikrobu rezistence un/vai gadījumā, kad mikrobu rezistence ir pierādīta. Nepierādīta un nepamatota profilaktiska lietošana nav pieņemama. Tādēļ *CHMP* svītroja šo indikāciju.

4.1.10 Bakteriālo infekciju ārstēšana pacientiem ar febrilo neitropēniju

CHMP atzīmēja, ka tika iesniegti dubultmaskēti pētījumi (lai gan tie nebija augstas kvalitātes) kopā ar datiem no ievērojama skaita randomizētu, salīdzinošu atklāto pētījumu, un secināja, ka imipenēms/cilastatīns ir piemērots tādu pacientu ārstēšanai, kas slimo ar neitropēniju. Tika pārrunāts arī jautājums par krampjiem bērniem ar sistēmiskām ļaundabīgām saslimšanām imipenēma/cilastatīna terapijas laikā, un CHMP vēlreiz pārliecinājās, ka trūkst pierādījumu par paaugstinātu krampju risku šajā pacientu grupā. Rezultātā CHMP pieņēma šādu saskaņotu indikāciju:

„Tienam drīkst lietot tādu neitropēnijas pacientu ārstēšanai, kuriem ir drudzis, kam par iemeslu var būt bakteriāla infekcija”.

4.1.11 Jauktas infekcijas

CHMP atzīmēja piedāvāto indikāciju „jauktas infekcijas”, bet uzskatīja, ka šāds formulējums neatbilst pašreizējām antimikrobās terapijas vadlīnijām un jaunākajiem Eiropas normatīvajiem lēmumiem, kuros pieprasīts norādīt infekcijas vietu. Tādēļ CHMP svītroja šo indikāciju.

4.1.12 Nepiemērotība meningīta ārstēšanai

CHMP neuzskatīja to par indikāciju un svītroja šo informāciju no 4.1. apakšpunkta.

4.1.13 Lietošana bērniem

CHMP novērtēja pieejamos datus par lietošanu bērniem, īpaši ņemot vērā 2 plašus efektivitātes/nekaitīguma pētījumus bērniem (1. pētījums bērniem un 2./3. pētījums bērniem) un pieejamo profesionāli pārskatīto medicīnisko literatūru. Kopējā imipenēma/cilastatīna klīniskā efektivitāte bija augsta novērtējamajos pacientos, un lietotās devas bija efektīvas un nekaitīgas. RAĪ iesniedza kopsavilkumu, kurā tika norādīts pētījumā iesaistīto pacientu sadalījums pēc vecuma grupām, lai nodrošinātu pamatu pārrunām par nepieciešamību ierobežot imipenēma/cilastatīna lietošanu bērniem vecākiem par vienu gadu nekaitīguma nolūkos. RAĪ iesniedza kopīgu pārskatu par ziņotajām nevēlamajām blakusparādībām saistībā ar imipenēmu/cilastatīnu bērniem vecumā no trim mēnešiem līdz trīs gadiem, kurā 82 ziņojumos kopā konstatētas 163 blakusparādības. CHMP uzskatīja, ka krampju biežums bērniem līdz vienam gadam bija nepieņemami augsts un ka šo risku apstiprināja nevēlamo blakusparādību spontānie ziņojumi. Tādēļ CHMP uzskatīja, ka imipenēma/cilastatīna ieguvuma-riska attiecība bērniem jaunākiem par vienu gadu ir negatīva, un iekļāva paziņojumu, ka klīniskie dati nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devām bērniem jaunākiem par vienu gadu. Attiecībā uz drošību CHMP uzskatīja, ka pieejamie dokumenti pamato līdzīgu imipenēma/cilastatīna nekaitīguma raksturojumu bērniem, salīdzinot ar pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Pieaugušie un pusaudži

CHMP uzskatīja, ka, ņemot vērā pašreizējos klīniskos un FK/FD datus, standarta deva 500 mg ik pēc 6 stundām vai 1 g ik pēc 8 stundām ir pieņemama ar noteikumu, ka zāļu aprakstā iekļautais ieteikums nosaka, ka gadījumā, ja ir aizdomas vai pierādījumi, ka infekciju izraisījis mazāk jutīgs mikroorganisms (piem., *P. aeruginosa*), un ļoti smagu infekciju gadījumā jālieto 1000 mg četras reizes dienā.

Bērni vecumā no viena gada

CHMP uzskatīja, ka, ņemot vērā pašreizējos klīniskos un FK/FD datus, bērniem vecumā no viena gada (ieskaitot) ir ieteicama deva 15 vai 25 mg/kg/devā, ko lieto ik pēc 6 stundām. Ārstiem tika ieteikts veikt ārstēšanu ar 25 mg/kg ik pēc 6 stundām gadījumos, kad ir aizdomas vai pierādījumi, ka infekciju izraisījis mazāk jutīgs mikroorganisms (piem., *P. aeruginosa*), un ļoti smagu infekciju gadījumā.

Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz iesniegtajos pētījumos esošo informāciju, CHMP uzskatīja, ka gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama, izņemot vidēju līdz smagu nieru darbības traucējumu gadījumus.

Devas ≥ 4 mg/dienā

CHMP pieprasīja RAĪ veikt attiecīgu nekaitīguma analīzi visos devu līmeņos, lai apstiprinātu, ka vairākām indikācijām devas, kas lielākas par 1 g ik pēc 6 stundām, nav norādītas, pamatojoties uz nekaitīguma aspektiem. Pamatojoties uz klīnisko pētījumu datu pārskatu oriģinālajā WMA, PMS un

literatūras datiem, CHMP novēroja, ka, lietojot imipenēma/cilastatīna devas ≥ 4 mg/dienā, salīdzinot ar devām < 4 mg/dienā, nav novērotas jaunas ar nekaitīgumu saistītas problēmas vai palielināts nevēlamo blakusparādību skaits.

CHMP svītroja arī mazās devas 250 mg ik pēc 6 stundām, jo vieglas infekcijas nedrīkst ārstēt ar imipenēmu/cilastatīnu. Rezultātā CHMP pieņēma saskaņotu 4.2. apakšpunkta formulējumu, ietverot tālāk minētos devu ieteikumus.

„Pieaugušie un pusaudži

Pacienti ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss >70 ml/min/1,73 m²) ieteicamie devu režīmi ir:

500 mg ik pēc 6 stundām VAI

1000 mg ik pēc 8 stundām VAI 6 stundām.

Gadījumā, ja ir aizdomas vai pierādījumi, ka infekciju izraisījis mazāk jutīgs mikroorganisms (piem., *Pseudomonas aeruginosa*), un ļoti smagu infekciju gadījumā (piem., neitropēnijas pacientiem ar drudzi), ieteicama ārstēšana ar 1000 mg, kuru lieto ik pēc 6 stundām.

Maksimālā kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt 4000 mg/dienā.

Pediatriskā populācija no viena gada vecuma

Bērniem vecumā no viena gada ieteicamā deva ir 15 vai 25 mg/kg/devā, ko lieto ik pēc 6 stundām.

Gadījumā, ja ir aizdomas vai pierādījumi, ka infekciju izraisījis mazāk jutīgs mikroorganisms (piem., *Pseudomonas aeruginosa*), un ļoti smagu infekciju gadījumā (piem., neitropēnijas pacientiem ar drudzi), ieteicama ārstēšana ar 25 mg/kg, ko lieto ik pēc 6 stundām.

Bērni vecumā no viena gada

Klīniskie dati nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devām bērniem vecumā līdz vienam gadam.”

4.4. apakšpunkts — Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

CHMP ņēma vērā RAĪ ieteikumus šim apakšpunktam un veica vairākus labojumus. CHMP pieņēma saskaņotu 4.4. apakšpunkta formulējumu, un īpaši tika iekļauts šāds apgalvojums attiecībā uz noteiktu patogēno mikroorganismu ierobežoto jutīgumu un vienlaicīgu attiecīgā anti-MRSA (pret meticilīnu rezistentā zeltainā stafilokoka) līdzekļa vai aminoglikozīda lietošanu:

„Pirms jebkādas empīriskas ārstēšanas uzsākšanas, īpaši dzīvību apdraudošā situācijā, jāņem vērā imipenēma/cilastatīna antibakteriālās darbības spektrs. Turklāt, ņemot vērā noteiktu patogēno mikroorganismu ierobežoto jutīgumu pret imipenēmu/cilastatīnu, kas saistīts, piemēram, ar bakteriālām ādas un mīksto audu infekcijām, jāievēro piesardzība. Imipenēma/cilastatīna lietošana nav piemērota šāda veida infekciju ārstēšanai, ja vien patogēnais mikroorganisms jau nav dokumentēts un tā jutība jau nav zināma vai pastāv ļoti lielas aizdomas, ka patogēnais(-ie) mikroorganisms(-i) visdrīzāk ir piemērots(-i) šādai ārstēšanai. Vienlaicīga attiecīgā anti-MRSA līdzekļa lietošana var būt indicēta, ja ir aizdomas vai pierādījumi, ka apstiprinātās indikācijas ir saistītas ar MRSA infekcijām. Vienlaicīga aminoglikozīda lietošana var būt indicēta, ja ir aizdomas vai pierādījumi, ka apstiprinātās indikācijas ir saistītas ar *Pseudomonas aeruginosa* infekcijām (skatīt 4.1 apakšpunktu)”.

Apakšpunkti: 4.3. — Kontrindikācijas, 4.5. — Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi, 4.6. — Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods, 4.7. — Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, 4.8. — Nevēlamās blakusparādības, 4.9 — Pārdozēšana, 5.1 — Farmakodinamiskās īpašības, 5.2. — Farmakokinētiskās īpašības un 5.3. — Prekliniskie dati par drošību

Šiem apakšpunktiem CHMP pieņēma saskaņoto formulējumu.

6. APAKŠPUNKTS — FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.3. un 6.6. apakšpunktā tika pievienots brīdinājums, ka atšķaidīti šķīdumi ir jāizlieto nekavējoties un ka starplaiks no šķīdināšanas uzsākšanas līdz intravenozas infūzijas beigām nedrīkst pārsniegt divas stundas. Turklāt kā ieteicamais šķīdums tika norādīts 0,9% nātrija hlorīda šķīdums un ūdens injekcijām, turpretim 5% glikozes šķīdumu drīkst lietot tikai izņēmuma gadījumos, kad klīnisku iemeslu dēļ nevar izmantot 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu.

Pamatojums grozījumiem zāļu aprakstā, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijā

Tā kā

- pārskatīšanas procedūras mērķis bija zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas saskaņošana;
- reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegto zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju vērtēja, ņemot vērā iesniegto dokumentāciju un zinātniskās diskusijas komitejā,

CHMP ir ieteikusi veikt izmaiņas zāļu reģistrācijas apliecībās attiecībā uz III pielikumā iekļauto zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju *Tienam* un sinonīmisko nosaukumu zālēm (sk. I pielikumu).