

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, представени от Европейската агенция по лекарствата

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за Tazocin и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Tazocin е включен в списъка на лекарствени продукти за хармонизиране на Кратката характеристика на продукта (КХП), поради различаващите се национални решения в държавите-членки относно разрешението за употреба на продукта. Пиперацилин натрий е полусинтетичен уреидопеницилин с широк спектър на антибактериална активност, който се използва за лечение на инфекции, причинени от *Pseudomonas aeruginosa* и други чувствителни бактерии. Неговата клинична роля е подсилена от добавянето на необратим инхибитор на бета-лактамазата (тазобактам), който предпазва пеницилина от ензимно разграждане от произвеждащи бета-лактамази бактерии и по този начин разширява антимикробния му спектър. Тазобактам е сулфоново производно на пеницилановата киселина с бета-лактамаза инхибиторни свойства, сходни с тези на сулбактам, въпреки че се смята за по-силно. Комбинацията от пиперацилин и тазобактам в отношение 8:1 е ефективна при лечение на средни до тежки полимикробни инфекции, включително интраабдоминални, инфекции на кожата и меките тъкани, и е разрешено за употреба и продавано за лечение на някои инфекции, причинени от грам-положителни и грам-отрицателни аеробни и анаеробни микроорганизми.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) се възползва от възможността да хармонизира Модул 3 и подава актуализирано Цялостно обобщение за качеството (QOS). CHMP решава да премахне тройната комбинация (вътремускулно приложение с лидокаин) от обхвата на процедурата, в съответствие с нотификацията. След първоначалната оценка са обсъдени няколко списъка с нерешени въпроси. В два случая е събрана работна група на CHMP.

Точка 4.1 – Терапевтични показания

ПРУ предлага списък с хармонизирани показания, основан на актуалните насоки (Насоки на ЕО за КХП, септември 2009 г. и *CPMP/EWP/558/95 ревизия 1 – Насоки за оценка на лекарствените продукти, показани за лечение на бактериални инфекции, 2004 г.*) и върху основния информационен лист (CDS) на ПРУ. CHMP предоставя общ коментар на точка 4.1, като отбелязва, че Ръководството твърди, че дадено показание може да бъде прието, ако клиничните данни подкрепят положително съотношение полза/риск и отразяват обхвата на вида и тежестта на инфекциите, които са често срещани. Показанията трябва да бъдат специфични за дадена инфекция (място). Когато лекарственият продукт може да бъде използван в определени субпопулации от пациенти (напр. имунокомпрометирани пациенти), за него също се изисква показанията да са възможно най-специфични, въз основа на наличните данни. По-долу са обсъдени специфични показания според мястото на инфекцията. За всички показания, разликите в клиничните практики и националните препоръки за лечение са разрешени с изречението „Трябва да се имат предвид официалните насоки за правилна употреба на антибиотиците.“

1. Инфекции на долните дихателни пътища

CHMP оценява подадените данни, но смята, че термините „инфекция на дихателните пътища“ (RTI) и „инфекции на долните дихателни пътища“ (LRTI) са неспецифични и тяхното точно значение е отворено за интерпретация и поради това разделя обсъждането **на** пневмония, придобита в обществото (CAP) и пневмония, придобита в болницата (HAP), включително пневмония, свързана с обдишване (VAP).

По отношение на пневмония, придобита в обществото, CHMP отбелязва, че несравнителните проучвания, подадени в контекста на първоначалната МAA, са проведени с участието на пациенти с инфекции на дихателните пътища, включително инфекции на долните дихателни пътища и остра екзацербация на хроничен бронхит (АЕСВ). CHMP счита, че остра екзацербация на хроничен бронхит не може да бъде приета поради липсата на проучване за превъзходство.

По отношение на пневмония, придобита в болницата, CHMP взима предвид предадените сравнителни проучвания, които включват пациенти само с пневмония, придобита в болницата, пневмония, придобита в болницата включително пневмония, свързана с обдишване, или само пневмония, свързана с обдишване. Тези проучвания използват няколко различни дозови режими на Tazocin и различни сравнителни лекарства, всяко от които се прилага със или без аминогликозид в различните проучвания. Общите доказателства показват, че 4,5 g приложени на

8 часа или за предпочитане, на 6 часа, предоставят задоволителна ефикасност при лечение на пациенти с пневмония, придобита в болницата, и пневмония, свързана с обдишване. Поради това, CHMP приема доказателствата за достатъчни да подкрепят употребата на Tazocin при лечението на пневмония, придобита в болницата, и пневмония, свързана с обдишване.

CHMP заключава, че ПРУ е предоставил достатъчни доказателства в подкрепа на ефикасността на Tazocin при лечение на инфекции на долните дихателни пътища. CHMP счита Tazocin за много ценен лекарствен продукт поради широката му антибактериална активност, включваща много грам-положителни и грам-отрицателни патогени, анаероби, както и няколко мултирезистентни микроорганизми, участващи често в нозокомиални инфекции. Поради това, лекарството не трябва да се използва при не толкова тежки инфекции, където са налични по-подходящи алтернативи, а вместо това да се използва при тежко болни пациенти в случаи на пневмония, придобита в обществото, които налагат хоспитализация. В заключение, в съответствие с позицията на работната група на CHMP, като се взима предвид широкия клиничен опит и въпреки ограничените данни, CHMP счита, че Tazocin покрива повечето от микроорганизмите, отговорни за причиняване на тежка пневмония, придобита в обществото, пневмония, придобита в болницата, и пневмония, свързана с обдишване. CHMP приема следното хармонизирано показание:

„Тежка пневмония, включително придобита в болницата и при пациенти на механична вентилация“

2. Инфекции на пикочните пътища

CHMP оценява подадените данни и отбелязва, че повечето държави-членки включват инфекциите на пикочните пътища (UTIs) като показание и че в някои КХП показанието е ограничено до усложнени инфекции на пикочните пътища. Въз основа на множеството клинични проучвания, фармакокинетичните свойства на Tazocin и антибактериалния му спектър, ефикасността на лекарството е установена при това показание, но CHMP също така отбелязва, че неусложнената инфекция на пикочните пътища е много честа инфекция, и според международните ръководства има няколко препоръчителни възможности за лечение, които като цяло не включват Tazocin. Както вече бе казано, пиперацилин-тазобактам трябва да се запази за ситуации, в които се изисква широкоспектърно лекарство, т.е. не за лечение на инфекции, които не са тежки. Поради това, CHMP счита, че Tazocin не е подходящ за рутинно лечение на неусложнени инфекции на пикочните пътища. Вместо това е предложено по-ограниченото показание при усложнени инфекции на пикочните пътища и пиелонефрит, в съответствие с други наскоро хармонизирани продукти, както и с клиничната практика. След дискусиите с работната група на CHMP и въз основа на цялата налична информация, CHMP решава да ограничи показанието и приема следното показание:

„Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)“

3. Стомашно-чревни, жлъчни и коремни инфекции

CHMP оценява подадените данни и отбелязва, че всички засегнати държави-членки включват показанието интраабдоминални инфекции, въпреки че има разлики в точния текст. CHMP ревизира предложението на ПРУ да го приведе в съответствие с актуалните насоки и счита, че наличните доказателства подкрепят в достатъчна степен употребата на Tazocin 4,5 g на всеки 8 часа при това показание. След дискусиите с работната група на CHMP и въз основа на цялата налична информация, CHMP решава да ограничи показанието и приема следното показание:

„Усложнени интраабдоминални инфекции“

4. Инфекции на кожата и меките тъкани

CHMP оценява подадените данни, но отбелязва, че всички сравнителни проучвания са проведени с първоначалния одобрен в САЩ дозов режим от 3,375 g на всеки 6 часа. CHMP счита, че проучванията показват, че Tazocin е ефикасен при лечение на усложнени инфекции на кожата и меките тъкани и е на мнение, че безопасността и ефикасността на Tazocin при лечението на инфекции на кожата и меките тъкани е добре обосновано от множество клинични проучвания, ръководства за лечение на различни научни общества и опита от клиничната практика. Въпреки това, предложеният от ПРУ текст не е в съответствие с общата европейска терминология или с текста, използван в няколко наскоро завършени процедури за генерични лекарства. След дискусиите с работната група на CHMP и въз основа на цялата налична информация, CHMP решава да ограничи показанието и приема следното показание:

„Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани (включително инфекции на диабетно стъпало)“

5. Инфекции при неутропенични пациенти

CHMP взема предвид подадените данни. След дискусиите с работната група на CHMP и въз основа на цялата налична информация, CHMP решава да промени текста на показанието и приема следното показание:

„Tazocin може да бъде използван за лечение на неутропенични пациенти с повишена температура, за която се предполага, че се дължи на бактериална инфекция.“

6. Септицемия, бактериемия

CHMP отбелязва предадените данни и взема предвид, че няколко проучвания са демонстрирали безопасността и ефикасността на Tazocin при лечение на пациенти със септицемия и че широкоспектърни лекарства като пиперацилин-тазобактам са широко използвани в клиничната практика в тези ситуации. CHMP отбелязва, че подкрепящите данни основно са получени от проучвания при пациенти с фебрилна неутропения и че само около една четвърт от пациентите в различните изпитвания са имали „бактериемия“. Отбелязано е, че пиперацилин-тазобактам има сходна ефикасност с използваните сравнителни лекарства и че всички случаи на „бактериемия“ са при пациенти с едно или повече от другите показания. Анализът на сборните данни включва пациенти с положителни кръвни култури, въпреки че едно от проучванията проспективно е определило тези пациенти и поради това е много вероятно повечето от тези пациенти да не удовлетворят критериите за сепсис. Все пак, като се вземе предвид мнението на работната група на CHMP, въпреки твърде ограничените данни за това показание и трудностите за провеждане на ретроспективен анализ, CHMP е на мнение, че пиперацилин-тазобактам има широкоспектърно антибактериално действие и поради това е подходяща възможност за лечение на бактериемия. CHMP приема следното хармонизирано показание:

„Лечение на пациенти с бактериемия, която се развива във връзка с, или се подозира, че е свързана с някоя от инфекциите, изброени по-горе“.

7. Гинекологични инфекции, включително следродилен ендометрит и тазово-възпалителна болест
CHMP взема предвид подадените данни, но ги приема за недостатъчни да подкрепят исканото широко показание или някоя квалифицирана версия на това показание. Поради това CHMP премахва показанието.

8. Инфекции на костите и ставите

CHMP отбелязва подадените данни, както и че показанието инфекции на костите и ставите е одобрено в около половината държави-членки на ЕС. Въпреки това, единственото проучване в подкрепа на първоначалното заявление в Европа за Tazocin за показанието за инфекции на костите и ставите е отворено, несравнително проучване, и не са представени никакви данни от сравнителни проучвания. Представени са резултати от три отворени проучвания с приложение на една доза за характеризиране на навлизането в тъканите на пиперацилин-тазобактам, но само тези данни не могат да оправдаят исканото показание. Въпреки че фармакокинетичните данни подсказват, че концентрациите на пиперацилин и тазобактам както в ставите, така и в синовиалната тъкан са достатъчни за лечение на по-голямата част от инфекциите, причинени от чувствителни организми, наличната клинична документация се смята за твърде ограничена и недостатъчна, за да оправдае показание при лечение на инфекции на костите и ставите. Поради това CHMP премахва показанието.

9. Новородени и деца

CHMP отбелязва подадените данни и счита, че данните при възрастни може да се считат за значими и че фармакокинетичната информация може да се използва за екстраполиране на ефикасността при педиатричната популация. Тъй като клиничните данни при деца са много малко и основно ще трябва да бъдат изведени чрез екстраполация от възрастната популация, приемът на показанията в тази популация ще бъде повлиян от показанията, приети за възрастната популация. С оглед на предадените данни и клиничния опит за безопасност и ефикасност на пиперацилин-тазобактам при неутропенични и не-неутропенични деца, CHMP счита за оправдано включването на педиатрични показания при неутропенични деца. Съществува значителен клиничен опит при лечение на неутропенични възрастни пациенти, както и на деца на възраст над 2 години с повишена температура, която се предполага, че се дължи на бактериални инфекции, често в комбинация с аминогликозид, и безопасността на пиперацилин-тазобактам е добре документирана при имунокомпетентни пациенти. Подобно на това, клиничните и фармакокинетични данни от сравнителни проучвания при възрастни и деца, както и значителният

клиничен опит при деца на възраст над 2 години, подкрепят безопасността и ефикасността при лечение на интраабдоминални инфекции при педиатрични пациенти. CHMP ревизира текста на показанието, за да отрази изследваната популация в основното проучване и настоящата практика, и ги въвежда в съответствие с показанието при възрастни. В заключение, CHMP приема следните хармонизирани показания:

„Деца на възраст от 2 до 12 години
- Усложнени интраабдоминални инфекции

Tazocin може да бъде използван за лечение на неутропенични пациенти с повишена температура, за която се предполага, че се дължи на бактериална инфекция."

Точка 4.2 - Дозировка и начин на приложение

По отношение на начина на прилагане, CHMP препоръчва интравенозна инфузия в продължение на над 30 минути, въз основа на връзката между ефикасността и времето, през което концентрацията на свободното (несвързано) лекарствено вещество в кръвта надвишава MIC на микроорганизма ($T > MIC$). Инфекции, причинени от бактерии с по-високи стойности на MIC, ще изискват по-често дозиране, докато по-чувствителните бактерии могат да бъдат адекватно лекувани с по-рядко дозиране. По отношение на възрастни и подрастващи пациенти (на възраст над 12 години), дозата зависи от тежестта, локализацията на инфекцията и показанието. CHMP се съгласява с доза от 4 g пиперацилин/0,5 g тазобактам прилагани на всеки 6 до 8 часа. CHMP също така въвежда таблично представяне на дозите. CHMP също се съгласява, че не се налага коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане. По отношение на деца на възраст 2-12 години с нормална бъбречна функция, CHMP се съгласява с доза от 80/10 mg/kg на всеки 6 часа при неутропенични деца и 100/12,5 mg/kg на всеки 8 часа за усложнени интраабдоминални инфекции. CHMP се съгласява с твърдение, че обикновената продължителност на лечение за повечето показания е в рамките на 5-14 дни, но продължителността на лечението трябва да бъде водена от тежестта на инфекцията, патогенния причинител(и) и клиничното и бактериологично развитие на пациента. В заключение, CHMP приема хармонизиран текст за точка 4.2.

Точка 4.3 - Противопоказания

Включена е информацията за свръхчувствителност към активните вещества или някоя от другите съставки и клас-специфична свръхчувствителност към бета-лактами и бета-лактамазни инхибитори и ПРУ предлага хармонизиран текст в съответствие с актуалния основен информационен лист. CHMP приема хармонизиран текст за точка 4.3.

Точка 4.4 - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предложението на ПРУ е в съответствие с основния информационен лист. CHMP се съгласява с предложението на ПРУ, но прави някои допълнения, в частност като добавя предупреждение за употребата при пациенти, които не проявяват тежка реакция на свръхчувствителност към непеницилинови бета-лактами, но които може да не са с тежки реакции, и като допълва предупреждението за псевдомембранозен колит. Добавен е текст за развитие на резистентни микроорганизми. CHMP приема хармонизиран текст за точка 4.4.

Точка 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

ПРУ изброява следните взаимодействия: недеполяризиращи мускулни релаксанти, орални антикоагуланти, метотрексат, пробенецид, аминогликозиди и ванкомицин, и предоставя преглед на разликите между одобрените текстове на национално ниво за точка 4.5. ПРУ предлага хармонизирана точка 4.5 в съответствие с основния му информационен лист. CHMP се съгласява с наличната информация за проучванията за взаимодействие и приема хармонизиран текст за точка 4.5.

Точка 4.6 – Фертилитет, бременност и кърмене

ПРУ твърди, че съдържанието на точка „4.6 Бременност и кърмене“ е еднакво във всички страни, въпреки че в използвания текст има малки разлики. ПРУ представя предложение за хармонизиран текст в съответствие с основния му информационен лист. CHMP счита представената от ПРУ обосновка за приемлива, но споменава проучвания, които показват токсичност при развитието при животни. CHMP приема хармонизиран текст за точка 4.6.

Точка 4.7 - Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ПРУ предлага текст в съответствие с основния му информационен лист. CHMP приема ревизиран хармонизиран текст за точка 4.7.

Точка 4.8 – Нежелани лекарствени реакции

ПРУ отбелязва, че няма големи разлики в национално приетите КХП за точка 4.8. Няколко държави-членки използват остарял текст за Системо-органични класове (SOC) и в някои случаи НЛР са изброени с различни честоти. ПРУ предоставя преглед на разликите в текстовете, приети по националните програми, и предлага хармонизиран текст за тази точка, актуализиран в съответствие с настоящата MedDRA терминология. Точка 4.8 във всички страни е в съответствие с основния информационен лист на ПРУ. CHMP счита, че основанията, предоставени от ПРУ за предложената формулировка, са приемливи и приема хармонизиран текст за точка 4.8.

Точка 4.9 - Предозиране

ПРУ отбелязва и предоставя преглед на разликите между сега одобрения текст за точка 4.9 и предложения хармонизиран текст в съответствие с основния информационен лист. CHMP счита обосновката на ПРУ за приемлива, но допълва едно изречение за прекъсване на лечението в случай на предозиране и липсата на антидот. В заключение, CHMP приема хармонизиран текст за точка 4.9.

Точка 5.1 – Фармакодинамични свойства

ПРУ заявява, че цялата необходима информация е налична във всички страни, но текстовете се различават по дълбочината на подробностите. Всички държави-членки използват една и съща минимална инхибираща концентрация (MIC), базирана на UK-гранични стойности, но поради одобрение по национални програми и различното време на одобрение съществуват малки разлики в презентацията на данните, и също така *обобщението/изброяването на чувствителните микроорганизми се различават в малка степен*. ПРУ предоставя само *in vitro* данни в подкрепа на тази точка и идентифицира патогените, срещу които клиничната ефикасност е била демонстрирана в клинични изпитвания. CHMP изисква пълно пренаписване на тази точка, написано в строго съответствие с актуалните насоки (*Насоки за оценка на лекарствените продукти, показани за лечение на бактериални инфекции CPMP/EWP/558/95 ревизия 1*) и без подробен списък с видове. Изброени са само EUCAST MIC крайни точки и само видове, значими за одобреното показание. ПРУ ревизира таблицата на обикновено чувствителните видове. CHMP се съгласява с ревизираното предложение и приема хармонизиран текст за точка 5.1.

Точка 5.2 – Фармакокинетични свойства

ПРУ заявява, че докато необходимата информация е налична във всички страни, текстовете се различават по дълбочината на подробностите. ПРУ предлага текст в съответствие с основния му информационен лист и предоставя подкрепящи данни. Приет е хармонизиран текст за точка 5.2.

Точка 5.3 – Предклинични данни за безопасност

ПРУ заявява, че докато необходимата информация е налична във всички страни, текстовете се различават по дълбочината на подробностите. ПРУ предлага хармонизиран текст в съответствие с основния му информационен лист. CHMP включва само предклиничната информация, значима за изписващите лекари, както и настоящото ниво на знания за репродуктивната токсичност на продукта в съответствие с текста, одобрен за скорошни процедури в ЕС за генерични лекарства, съдържащи пиперацилин-тазобактам, включително обобщение за публикуваната информация за тестове за репродуктивната токсичност на пиперацилин и тазобактам. ПРУ се съгласява и CHMP приема хармонизиран текст за точка 5.3.

Точка 6 – ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

CHMP се съгласява с предложенията на ПРУ и приема хармонизирани текстове за точки 6.1 – Списък на помощните вещества, точка 6.2 – Несъвместимости, точка 6.3 – Срок на годност, точка 6.4 – Специални условия на съхранение, точка 6.5 – Данни за опаковката и точка 6.6 – Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа.

Модул 3

ПРУ предоставя документ „СМС-преглед на разликите“, който описва направените промени на всички съществуващи национални досиета. За всеки от тримата производители на лекарствени вещества (двамата различни производители на пиперацилин и производителя на тазобактам), ПРУ представя и обсъжда обща информация, производството, контрола на лекарственото вещество, референтния стандарт или материали, системата за затваряне на контейнера и стабилността. За лекарствения продукт ПРУ представя и обсъжда описанието и състава на лекарствения продукт, фармацевтичното развитие, производството, контрола на съставките, контрола на лекарствените продукти, референтния стандарт, системата за затваряне на контейнера и стабилността. След някои изяснения, предложението на ПРУ е прието и CHMP приема хармонизиран Модул 3. Модул 2 (QOS) също е актуализиран в съответствие с Модул 3.

Основания за изменение на Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката

Като се има предвид, че

- обхватът на сезирането е хармонизиране на Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката
- кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешението за употреба, са оценени въз основа на представената документация и научното обсъждане в рамките на Комитета

CHMP препоръчва изменението на разрешенията за употреба, за които Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са посочени в Приложение III за Tazocin и свързани с него имена (вж. Приложение I).