

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 Тіепат и свързани с него имена (вж. Приложение I)

През май 2009 г. започва процедура по сезиране по член 30 на Директива 2001/83, както е изменена, за Тіепат и свързани с него имена. По време на процедурата СНМР свиква заседание на Редакционната група. Тіепат е широкоспектърен антибактериален агент, който принадлежи към групата на карбапенемите и се състои от фиксирана комбинация (в съотношение 1:1) на имипенем (карбапенемов антибиотик, произведен на тиенамицин) и циластатин (инхибитор на дехидропептидаза I, ензим в бъбреците, който метаболизира и инактивира имипенем). Имипенем е активен срещу различни видове бактерии, включително аеробни грам-положителни коки, аеробни грам-положителни бацили, аеробни грам-отрицателни бактерии и анаероби. В частност са обсъдени четири различни показания (напр. гинекологични инфекции, септицемия, инфекции на костите и ставите, както и ендокардит) и употребата при педиатрични пациенти на възраст под 3 години. Тіепат е одобрен в ЕС през 1985 г. и понастоящем е разрешен за употреба в 28 страни в Европа (Норвегия, Исландия и всички страни в ЕС, с изключение на Дания). Тіепат е одобрен като лекарствена форма за интравенозно (IV) приложение: Прах за инфузионен разтвор, 250 mg/250mg и 500 mg/500 mg.

Точка 4.1 - Терапевтични показания

4.1.1 Интраабдоминални инфекции

СНМР е на мнение, че предоставените от ПРУ данни включват достатъчно доказателства, че имипенем/циластатин е ефикасен в повечето проучвания за лечение на усложнени интраабдоминални инфекции, включително напр. интраабдоминален абсцес, перитонит, усложнен апандисит, емпием на жлъчния мехур. СНМР също така отбелязва допълнителната информация във формата на абстракти или кратки публикации и е на мнение, че е подкрепено показание за усложнени интраабдоминални инфекции. В заключение, СНМР приема следното хармонизирано показание:

„усложнени интраабдоминални инфекции“

4.1.2 Инфекции на долните дихателни пътища

СНМР взима предвид предложеното показание „инфекции на долните дихателни пътища“, но смята показанието за неспецифично и поради това вече за неподходящо, според Насоките за употреба на антибактериалните агенти. ПРУ обсъжда някои специфични показания, включително пневмония, придобита в обществото (CAP), муковисцидоза, нозокомиална пневмония или пневмония, свързана с механично обдишване. В заключение, СНМР приема следното хармонизирано показание:

„тежка пневмония, включително, придобита в болницата, и пневмония, свързана с механично обдишване“.

4.1.3 Гинекологични инфекции

СНМР взима предвид предложеното показание „гинекологични инфекции“, но коментира, че обсъждането на наличната документация се фокусира основно върху инфекциите по време и след раждане. ПРУ се съгласява, че спектърът на имипенем/циластатин не покрива *Chlamydia trachomatis* и че няма достатъчно доказателства, че *Neisseria gonorrhoeae* е добра цел за лечение с този агент. Въпреки че данните в подкрепа на това показание са ограничени, СНМР е на мнение, че следното хармонизирано показание е приемливо:

„инфекции по време и след раждане“

4.1.4 Септицемия

СНМР взима предвид предложеното показание „септицемия“, но отбелязва ограничените и остарели налични данни от клинични изпитвания. За това показание от 2000 г. до 2010 г. не са проведени и публикувани в литературата с експертна оценка полезни контролирани клинични

изпитвания със сравнителен продукт и епидемиологичните проучвания са със съмнително качество и не са достатъчно информативни, в частност по отношение на използваната доза имипенем/циластатин. Въпреки това СНМР отбелязва, че при голям брой пациенти с бактериемия, свързана с одобрените показания, са докладвани високи нива на клинично излекуване. В заключение, въз основа на представените данни, СНМР е на мнение, че показанието е приемливо и приема следното хармонизирано показание:

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

4.1.5 Инфекции на пикочо-половите пътища

СНМР взема предвид предложеното показание „инфекции на пикочо-половите пътища“, но заявява, че имипенем/циластатин трябва да се използва само при тежки бактериални инфекции, за които се предполага или са причинени от патогени, резистентни на други бета-лактами и чувствителни към имипенем/циластатин. В допълнение, терминът „инфекции на пикочо-половите пътища“ се приема за остарял. Въпреки че повечето проучвания са остарели и/или с лошо качество, СНМР е на мнение, че ограничено показание би било оправдано и в заключение приема следното хармонизирано показание:

„усложнени инфекции на пикочните пътища“

4.1.6 Инфекции на костите и ставите

СНМР отбелязва предложеното показание „инфекции на костите и ставите“, но е на мнение, че подадените данни са недостатъчни. СНМР също така оценява ограничените данни от литературни източници и заключава, че заявеното широко показание за лечението на инфекции на костите и ставите не може да бъде подкрепено. СНМР също така обсъжда възможността за ограничаване на показанието до „Остеомиелит“, въпреки че няма достатъчно данни в подкрепа на това показание. В допълнение, потенциалният неуспех на лечението с Тіепат може да доведе до хирургични интервенции или ампутации, които трябва да се смятат за сериозни нежелани резултати. В заключение, СНМР е на мнение, че това показание е недостатъчно подкрепено и поради това премахва показанието.

4.1.7 Инфекции на кожата и меките тъкани

СНМР отбелязва предложеното показание „инфекции на кожата и меките тъкани“ (SSTI). Тези инфекции основно са причинени от грам-положителни бактерии, като *S. aureus* е най-важната. Имипенем/циластатин не се смята за най-добрия антистафилококов агент, тъй като други агенти, като полусинтетични пеницилини, като цяло се смятат за по-ефективни. Освен това имипенем/циластатин няма активност срещу MRSA и поради това не се смята за подходящ антибиотик за емпирично лечение на инфекции на кожата и меките тъкани, причинени от стафилококи, тъй като рискът от селектиране за MRSA е доста висок. СНМР взема предвид и оценява наличните данни от клинични изпитвания и публикации, които показват, че имипенем/циластатин е ефективен и добре толериран при лечение на „усложнени инфекции на кожата и меките тъкани“. В заключение, СНМР приема следното хармонизирано показание:

„усложнени инфекции на кожата и меките тъкани“

4.1.8 Ендокардит

СНМР взема предвид предложеното показание „ендокардит“, но е на мнение, че заявеното показание за лечение на ендокардит не е подкрепено в достатъчна степен. Представените данни са много ограничени и имипенем/циластатин не се смята за един от най-ефективните агенти срещу стафилококи и е известно, че резистентните на метицилин стафилококи са резистентни на имипенем/циластатин. Освен това употребата на имипенем в лечението на даден вид ендокардит не е спомената в Насоките на ЕС за ендокардит, 2004 г. Поради това, СНМР не счита, че имипенем/циластатин е подходящ антибиотик за емпирично лечение на тази животозастрашаваща инфекция, тъй като рискът от селектиране за MRSA е особено висок. В заключение, СНМР премахва показанието.

4.1.9 Профилактика

СНМР взема предвид предложеното показание „превенция на определени постоперативни инфекции при пациенти, подложени на замърсени или потенциално замърсени хирургични процедури, или в случаите, когато развитието на постоперативна инфекция би било особено опасно“ и предоставените данни в подкрепа на показанието, включително няколко публикувани проучвания, оценяващи имипенем или имипенем/циластатин като профилактично антибиотично лечение за превенция на постоперативни инфекции, в резултат на колоректална оперативна интервенция, апендектомия и ендоскопска склеротерапия. СНМР е на мнение, че имипенем/циластатин е широкоспектърен антибиотик, който трябва да бъде използван за лечение на тежки/животозастрашаващи инфекции, съпроводени с микробна резистентност и/или в случаите, когато е демонстрирана микробна резистентност. Неоправданата и необоснована профилактична употреба е неприемлива. Поради това СНМР премахва показанието.

4.1.10 Лечение на бактериални инфекции при пациенти с фебрилна неутропения

СНМР отбелязва, че като цяло, въпреки че заедно с данните от значителен брой рандомизирани, сравнителни, отворени проучвания не са подадени двойно слепи проучвания с високо качество, той заключава, че имипенем/циластатин изглежда подходящ за лечение на пациенти с неутропения. Също така е обсъдено развитието на епилептични пристъпи при лечение с имипенем/циластатин при педиатрични пациенти със системно малигнено заболяване и СНМР е успокоен от липсата на доказателства в подкрепа на повишен риск за развитие на гърчове в тази група пациенти. В заключение, СНМР приема следното хармонизирано показание:

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

4.1.11 Смесени инфекции

СНМР взема предвид предложеното показание „смесени инфекции“, но е на мнение, че тази формулировка не е в съответствие с актуалните антимикубни насоки и скорошните регулаторни решения в Европа, които изискват да бъде споменато мястото на развитие на инфекцията. Поради това СНМР премахва показанието.

4.1.12 Не-показание при лечение на менингит.

СНМР не смята, че това е показание и премахва тази информация от точка 4.1.

4.1.13 Педиатрична употреба

СНМР оценява наличните данни по отношение на употребата при деца, в частност като взема предвид 2 големи проучвания на ефикасността/безопасността при педиатрични пациенти (*Педиатрично проучване 1* и *Педиатрично проучване 2/3*) и наличната медицинска литература с партньорска проверка. Общата клинична ефикасност на имипенем/циластатин е висока, като използваните дози са ефективни и безопасни при оценяваните пациенти. ПРУ предоставя категоризирано обобщение на участващите пациенти в групи в зависимост от възрастта, за да предостави основа за дискусия за необходимостта от ограничаване на употребата на имипенем/циластатин само при деца на възраст над 1 година, поради причини, свързани с безопасността. ПРУ предоставя кумулативен преглед на докладите за нежелани събития, получени за имипенем/циластатин, при педиатрични пациенти на възраст между 3 месеца и 3 години, който открива общо 163 случая в 82 доклада. СНМР е на мнение, че честотата на епилептичните пристъпи при педиатрични пациенти на възраст под 1 година е неприемливо висока и че този риск е потвърден от спонтанните доклади за нежелани събития. Поради това, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск за имипенем/циластатин при деца на възраст под 1 година е отрицателно и включва заявление, че клиничните данни не са достатъчни, за да може да се препоръча дозировка при деца на възраст под 1 година. По отношение на безопасността, СНМР е на мнение, че наличната документация подкрепя сходни показатели за безопасност на имипенем/циластатин при деца и при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни и юноши

СНМР е на мнение, че в светлината на наличните клинични и ФК/ФД данни може да се приеме стандартна доза от 500 mg на всеки 6 часа или 1g на всеки 8 часа, при условие че в КХП се включи препоръка, че при инфекции, за които се предполага или е доказано, че са причинени от по-малко чувствителни организми, (напр. *P. aeruginosa*) и за много тежки инфекции (напр. при неутропенични пациенти с треска) трябва да се използва доза от 1000 mg четири пъти дневно.

Педиатрични пациенти над 1 година

СНМР е на мнение, че с оглед на настоящите клинични и ФК/ФД данни, при педиатрични пациенти на възраст ≥ 1 година е препоръчително да се прилага стандартна доза от 15 или 25 mg/kg/прием на всеки 6 часа. Предоставен е съвет към лекарите по отношение на инфекции, за които се предполага или е доказано, че са причинени от по-слабо чувствителни бактериални видове (напр. *Pseudomonas aeruginosa*) и много тежки инфекции (напр. при неутропенични пациенти с треска), който препоръчва лечение с 25 mg/kg на всеки 6 часа.

Пациенти в старческа възраст

Въз основа на информацията от подадените проучвания, СНМР е на мнение, че не се изисква промяна на дозата при пациенти в старческа възраст, освен в случаите на умерено до тежко бъбречно увреждане.

Дози ≥ 4 gm/ден

СНМР изисква от ПРУ да проведе съответен анализ на безопасността в различните дозови нива, за да потвърди, че причината да не се препоръчва доза, по-висока от 1 g на 6 часа в няколко показания, не е свързана с безопасността. СНМР отбелязва, че не са наблюдавани нови проблеми с безопасността или увеличени НЛР при употребата на имипенем/циластатин в дози ≥ 4 gm/ден в сравнени с дози < 4 gm/ден, въз основа на прегледа на данните от клиничните изпитвания в оригиналните WMA, PMS данните и в литературата.

СНМР също така премахва ниските дози от 250 mg на всеки 6 часа, тъй като леки инфекции не трябва да бъдат лекувани с имипенем/циластатин. В заключение, СНМР приема хармонизиран текст за точка 4.2, включително следните препоръки за дозиране:

„Възрастни и юноши

При пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс > 70 ml/min/1,73 m²), препоръчителните дозови режими са:

500 mg на всеки 6 часа ИЛИ
1000 mg на всеки 8 часа ИЛИ всеки 6 часа

Препоръчително е инфекции, за които се предполага или е доказано, че са причинени от по-слабо чувствителни бактериални видове (като *Pseudomonas aeruginosa*), и много тежки инфекции (напр. при неутропенични пациенти с треска) да бъдат лекувани с 1000 mg, прилагани на всеки 6 часа.

Максималната обща дневна доза не трябва да превишава 4000 mg/ден.

Педиатрични пациенти на възраст ≥ 1 година

При педиатрични пациенти на възраст ≥ 1 година, препоръчителната доза е 15 до 25 mg/kg/прием, прилагани на всеки 6 часа.

Препоръчително е инфекции, за които се предполага или е доказано, че са причинени от по-слабо чувствителни бактериални видове (като *Pseudomonas aeruginosa*), и много тежки инфекции (напр. при неутропенични пациенти с треска) да бъдат лекувани с 25 mg/kg, прилагани на всеки 6 часа.

Педиатрични пациенти на възраст < 1 година

Клиничните данни не са достатъчни, за да може да се препоръча дозировка при деца на възраст под 1 година."

Точка 4.4 - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

СНМР взема предвид предложението на ПРУ за тази точка и прави някои промени. СНМР приема хармонизиран текст за точка 4.4 и в частност включва следното заявление, свързано с ограничената чувствителност на определени патогенни причинители и едновременното приложение на подходящ анти-MRSA агент или на аминогликозид:

*„Антибактериалният спектър на имипенем/циластатин трябва да се вземе предвид особено при животозастрашаващи състояния преди започване на дадено емпирично лечение. Още повече, поради ограничената чувствителност към имипенем/циластатин на определени патогенни причинители, свързани с напр. бактериални инфекции на кожата и меките тъкани, трябва да има повишено внимание. Употребата на имипенем/циластатин не е подходяща за лечение на тези видове инфекции, освен ако патогенният причинител вече не е документиран и е известно, че е чувствителен или има големи съмнения, че най-вероятният патоген(и) би бил подходящ за лечение. Едновременната употреба на подходящ анти-MRSA агент може да бъде показана в случаите, когато се предполага или е доказана инфекция с MRSA при одобрените показания. Едновременната употреба на аминогликозиди може да бъде показана, когато се предполагат или са доказани инфекции с *Pseudomonas aeruginosa* в одобрените показания (вж. точка 4.1).“*

Точки 4.3 – Противопоказания, 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие, 4.6 – Фертилитет, бременност и кърмене, 4.7 – Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини, 4.8 – Нежелани лекарствени реакции, 4.9 – Предозиране, 5.1 – Фармакодинамични свойства, 5.2 – Фармакокинетични свойства и 5.3 – Предклинични данни за безопасност

СНМР приема хармонизиран текст за тези точки.

ТОЧКА 6 – ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

В точки 6.3 и 6.6 е добавено предупреждение, за да се заяви, че разтворите трябва да се използват незабавно и че интервалът между започването на приготвянето на разтвора и края на венозната инфузия не трябва да надвишава два часа. В допълнение, препоръчителните разтвори са 0,9 % натриев хлорид и вода за инжектиране, като употребата на 5 % разтвор на глюкоза е ограничена до изключителни случаи, когато 0,9 % натриев хлорид не може да се използва по клинични причини.

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

Като се има предвид, че

- обхватът на сезирането е хармонизиран 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

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