

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Tienam a související názvy (viz příloha I)

V květnu 2009 bylo zahájeno řízení podle článku 30 směrnice 2001/83 v platném znění pro přípravek Tienam a související názvy. Výbor CHMP svolal v průběhu řízení zasedání přípravné skupiny. Přípravek Tienam je širokospektrý antibakteriální přípravek, který patří do skupiny karbapenemů a je složený z fixní kombinace (v poměru 1:1) imipenemu (karbapenemového antibiotika, které je derivátem tienamycinu) a cilastatinu (inhibitoru dehydropeptidázy I, renálního enzymu, který metabolizuje a inaktivuje imipenem). Imipenem působí na širokou škálu bakterií, včetně grampozitivních aerobních koků, grampozitivních aerobních bacilů, gramnegativních aerobních bakterií a anaerobů. Diskutovalo se zejména o čtyřech rozdílných indikacích (to jest gynekologické infekce, septikémie, infekce kostí a kloubů a endokarditida) a o použití u pediatrických pacientů mladších 3 let. Přípravek Tienam byl v Evropské unii schválen v roce 1985 a v současné době je registrován v 28 evropských zemích (Norsko, Island a všechny členské státy EU kromě Dánska). Přípravek Tienam je schválen ve formě pro nitrožilní (IV) podání: Prášek na přípravu infuzního roztoku 250mg/250mg a 500mg/500mg.

Oddíl 4.1 - Terapeutické indikace

4.1.1 Nitrobřišní infekce

Výbor CHMP usoudil, že údaje poskytnuté držitelem rozhodnutí o registraci obsahovaly ve většině studií dostatek důkazů o účinnosti přípravku imipenem/cilastatin při léčbě komplikovaných nitrobřišních infekcí včetně např. nitrobřišního abscesu, peritonitidy, komplikované apendicitidy a empyému žlučníku. Výbor CHMP vzal také na vědomí další informace ve formě abstraktů a krátkých publikací a usoudil, že indikace pro komplikované nitrobřišní infekce byla podpořena. Výbor CHMP proto přijal následující sjednocenou indikaci:

„komplikované nitrobřišní infekce“

4.1.2 Infekce dolních cest dýchacích

Výbor CHMP vzal na vědomí navrženou indikaci „infekce dolních cest dýchacích“, avšak usoudil, že je příliš nespecifická, a proto již nevyhovuje Pokynům pro antibakteriální přípravky. Držitel rozhodnutí o registraci projednával několik konkrétních indikací, které zahrnovaly komunitní pneumonii (CAP), cystickou fibrózu, nozokomiální pneumonii nebo ventilátorovou pneumonii. Výbor CHMP proto přijal následující sjednocenou indikaci:

„závažná pneumonie, včetně nozokomiální pneumonie a ventilátorové pneumonie“

4.1.3 Gynekologické infekce

Výbor CHMP vzal na vědomí navrženou indikaci „gynekologické infekce“, avšak poznamenal, že diskuze na základě dostupné dokumentace se zaměřila hlavně na infekce získané během porodu a poporodní infekce. Držitel rozhodnutí o registraci uznal, že spektrum přípravku imipenem/cilastatin nezahrnuje bakterie *Chlamydia trachomatis* a že není dostatek důkazů o tom, že by bakterie *Neisseria gonorrhoeae* byla dobrým cílem pro léčbu touto látkou. Přestože údaje podporující tuto indikaci jsou omezené, považoval výbor CHMP následující sjednocenou indikaci za přijatelnou:

„infekce získané během porodu a poporodní infekce“

4.1.4 Septikémie

Výbor CHMP vzal na vědomí navrženou indikaci „septikémie“, avšak podotkl, že dostupné údaje z klinických studií jsou omezené a zastaralé. V období let 2000 až 2010 nebyly u této indikace provedeny a publikovány v odborné literatuře žádné vhodné kontrolní klinické studie se srovnávací látkou a kvalita epidemiologických studií je diskutabilní a bez dostatečné informativní hodnoty,

zejména s ohledem na dávkování použité u přípravku imipenem/cilastatin. Výbor CHMP nicméně uznal, že u velkého počtu pacientů s bakteriemi spojenou se schválenými indikacemi byla hlášena vysoká klinická míra vyléčení. Výbor CHMP nakonec na základě předložených údajů usoudil, že indikace je přijatelná a přijal následující sjednocenou indikaci:

„Přípravek Tienam se může používat k léčbě neutropenických pacientů s horečkou, u níž je podezření na bakteriální infekci.“

4.1.5 Urogenitální infekce

Výbor CHMP vzal na vědomí navrženou indikaci „urogenitální infekce“, avšak prohlásil, že přípravek imipenem/cilastatin by se měl používat pouze u závažných bakteriálních infekcí způsobených patogenními mikroorganismy rezistentními na jiná beta-laktamová antibiotika a citlivými na imipenem/cilastatin nebo u infekcí, u nichž je na takové mikroorganismy podezření. Kromě toho výbor považoval výraz „infekce urogenitálních cest“ za zastaralý. Přestože většina studií byla zastaralá a/nebo nevalné kvality, výbor CHMP byl toho názoru, že omezená indikace je odůvodněná, a přijal nakonec následující sjednocenou indikaci:

„komplikované infekce močového traktu“

4.1.6 Infekce kostí a kloubů

Výbor CHMP vzal na vědomí navrženou indikaci „infekce kostí a kloubů“, avšak považoval předložené údaje za nedostatečné. Výbor CHMP také vyhodnotil omezené údaje z literárních zdrojů a dospěl k závěru, že požadovanou širokou indikaci při léčbě infekcí kostí a kloubů nelze podpořit. Výbor CHMP také projednával možnost omezit indikaci na „osteomyelitida“, nicméně na podporu této indikace nebyl dostatek údajů. Kromě toho by mohlo potenciální selhání léčby přípravkem Tienam vést k chirurgickým zákrokům nebo amputacím, což by se mělo považovat za závažný nežádoucí výsledek léčby. Výbor CHMP byl nakonec toho názoru, že je tato indikace nedostatečně podložena, a proto ji zrušil.

4.1.7 Infekce kůže a měkkých tkání

Výbor CHMP vzal na vědomí navrženou indikaci „infekce kůže a měkkých tkání“ (SSTI). Tyto infekce jsou většinou způsobeny grampozitivními bakteriemi, z nichž nejdůležitější je druh *S. aureus*. Kombinace imipenem/cilastatin se nepovažuje za nejlepší přípravek proti stafylokokům, neboť jiné přípravky, například semisyntetické peniciliny, se všeobecně považují za účinnější. Kromě toho neúčinkuje přípravek imipenem/cilastatin na bakterie MRSA, a proto se nepovažuje za vhodné antibiotikum k empirické léčbě infekcí SSTI způsobených stafylokoky, neboť je zde poměrně vysoké riziko selekce MRSA. Výbor CHMP vzal na vědomí a vyhodnotil dostupné údaje z klinických studií a publikací, které ukazují, že přípravek imipenem/cilastatin je účinný a dobře snášen při léčbě „komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání“. Výbor CHMP proto přijal následující sjednocenou indikaci:

„komplikované infekce kůže a měkkých tkání“

4.1.8 Endokarditida

Výbor CHMP vzal na vědomí navrženou indikaci „endokarditida“, avšak domníval se, že požadovaná indikace léčby endokarditidy není dostatečně podložena. Předložené údaje byly velmi omezené, kombinace imipenem/cilastatin se nepovažuje za jeden z neúčinnějších přípravků proti stafylokokům, a stafylokoky rezistentní na meticilin jsou vůči přípravku imipenem/cilastatin rezistentní. Použití imipenemu při léčbě jakéhokoliv typu endokarditidy navíc není zmiňováno v Pokynech Evropské unie týkajících se endokarditidy z roku 2004. Výbor CHMP proto nepovažoval přípravek imipenem/cilastatin za antibiotikum vhodné k empirické léčbě této život ohrožující infekce, neboť riziko selekce MRSA je obzvlášť vysoké. Výbor CHMP proto tuto indikaci nakonec zrušil.

4.1.9 Profylaxe

Výbor CHMP vzal na vědomí navrženou indikaci „prevence určitých pooperačních infekcí u pacientů, kteří podstoupili kontaminované nebo potenciálně kontaminované chirurgické zákroky, nebo by u nich výskyt pooperační infekce mohl být velmi závažný“ a údaje poskytnuté na podporu této indikace, včetně několika publikovaných studií hodnotících imipenem nebo kombinaci imipenem/cilastatin jako profylaktickou antibiotickou terapii k prevenci pooperačních infekcí po operacích tlustého střeva a konečníku, apendektomii a endoskopické skleroterapii. Výbor CHMP usoudil, že přípravek imipenem/cilastatin je širokospektré antibiotikum, které by se mělo používat při léčbě závažných/život ohrožujících infekcí doprovázených mikrobiální rezistencí a/nebo při prokázané mikrobiální rezistenci. Neodůvodněné a nepodložené použití k profylaxi je nepřijatelné. Výbor CHMP proto tuto indikaci zrušil.

4.1.10 Léčba bakteriálních infekcí u pacientů s febrilní neutropenií

Výbor CHMP vzal na vědomí, že ačkoliv nebyly dvojitě zaslepené studie vysoké kvality, byly předloženy společně s údaji ze značného množství randomizovaných srovnávacích otevřených studií, a dospěl k závěru, že přípravek imipenem/cilastatin se zdá být vhodný k léčbě neutropenických pacientů. Také se projednávala otázka záchvatů u pediatrických pacientů se systémovými malignitami během léčby přípravkem imipenem/cilastatin a výbor CHMP se znovu ujistil, že neexistují důkazy, které by podporovaly zvýšené riziko záchvatů u této populace. Výbor CHMP proto přijal následující sjednocenou indikaci:

„Přípravek Tienam se může používat k léčbě neutropenických pacientů s horečkou, u níž je podezření na bakteriální infekci.“

4.1.11 Smíšené infekce

Výbor CHMP vzal na vědomí navrženou indikaci „smíšené infekce“, avšak byl toho názoru, že tato formulace není v souladu se současnými pokyny týkajícími se antimikrobiální léčby a nejnovějšími evropskými regulačními rozhodnutími, které vyžadují, aby bylo přesně určeno místo infekce. Výbor CHMP proto tuto indikaci zrušil.

4.1.12 Žádná indikace léčby meningitidy

Výbor CHMP nepovažoval toto sdělení za indikaci a odstranil tuto informaci z oddílu 4.1.

4.1.13 Použití u dětí

Výbor CHMP zhodnotil dostupné údaje týkající se použití u dětí, zejména vzal na vědomí dvě velké pediatrické studie účinnosti/bezpečnosti (Pediatrická studie 1 a Pediatrická studie 2/3) a dostupnou odbornou lékařskou literaturu. Celková klinická účinnost přípravku imipenem/cilastatin byla vysoká a zhodnotitelní pacienti a použité dávkování bylo účinné a bezpečné. Držitel rozhodnutí o registraci poskytl přehled pacientů zařazených do studií roztržiděných podle věkových skupin, aby poskytl podklady pro diskuzi, zda je třeba z bezpečnostních důvodů omezit použití přípravku imipenem/cilastatin pouze na děti starší 1 roku. Držitel rozhodnutí o registraci poskytl souhrnný přehled hlášení nežádoucích účinků přípravku imipenem/cilastatin u pediatrických pacientů ve věku 3 měsíce až 3 roky, v němž bylo nalezeno celkem 163 případů v 82 hlášeních. Výbor CHMP měl za to, že četnost záchvatů v pediatrické populaci mladší 1 roku je nepřijatelně vysoká a že hlášení spontánních nežádoucích účinků potvrzují toto riziko. Výbor CHMP proto usoudil, že poměr přínosů a rizik přípravku imipenem/cilastatin je u dětí mladších 1 roku negativní, a připojil sdělení, že neexistují dostatečné klinické údaje k tomu, aby bylo možné doporučit dávkování u dětí mladších 1 roku. Pokud jde o bezpečnost, výbor CHMP se domníval, že dostupná dokumentace podporuje u dětí podobný bezpečnostní profil přípravku imipenem/cilastatin jako u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí a dospívající

Výbor CHMP byl toho názoru, že s ohledem na stávající klinické a FK/FD údaje může být přijato standardní dávkování 500 mg každých 6 hodin nebo 1g každých 8 hodin, pokud se do souhrnu údajů o

přípravku připojí doporučení, které uvádí, že u infekcí s podezřením na méně citlivý mikroorganismus (např. *P. aeruginosa*) anebo s prokázanou infekcí tímto mikroorganismem a u velmi závažných infekcí (např. u neutropenických pacientů s horečkou) by se mělo použít dávkování 1 000 mg čtyřikrát denně.

Pediatričtí pacienti starší 1 roku

Výbor CHMP byl toho názoru, že s ohledem na stávající klinické a FK/FD údaje se u pediatrických pacientů ve věku ≥ 1 rok doporučuje standardní dávka 15 nebo 25 mg/kg/dávku podávaná každých 6 hodin. Lékařům se poskytla rada, která doporučuje léčbu dávkou 25 mg/kg každých 6 hodin u infekcí, u nichž je podezření, že jsou způsobeny méně citlivým bakteriálním druhem (např. *Pseudomonas aeruginosa*) anebo u prokázaných infekcí takovým druhem, a u velmi závažných infekcí (např. u neutropenických pacientů s horečkou).

Starší populace

Na základě informací z předložených studií výbor CHMP usoudil, že u starších pacientů není třeba upravovat dávkování, s výjimkou případů mírné nebo závažné poruchy funkce ledvin.

Dávky ≥ 4 mg/den

Výbor CHMP požádal držitele rozhodnutí o registraci o provedení relevantní analýzy bezpečnosti různých dávkování, aby se potvrdilo, že to nebyly bezpečnostní aspekty, co způsobilo, že vyšší dávka 1g každých 6 hodin se u několika indikací nedoporučuje. Výbor CHMP si všiml, že při užívání dávek přípravku imipenem/cilastatin ≥ 4 mg/den nebyly pozorovány žádné nové problémy týkající se bezpečnosti ani zvýšený výskyt nežádoucích účinků v porovnání s dávkami < 4 mg/den, na základě přezkoumání údajů z klinických studií v původní WMA, údajů o bezpečnosti přípravku po uvedení na trh a literatury.

Výbor CHMP také zrušil nízké dávkování 250 mg každých 6 hodin, neboť přípravek imipenem/cilastatin by neměl sloužit k léčbě mírných infekcí. Výbor CHMP nakonec přijal sjednocené znění oddílu 4.2, včetně následujících doporučených dávek:

„Dospělí a dospívající

Doporučené režimy dávkování u pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu > 70 ml/min/1,73 m²) jsou:

500 mg každých 6 hodin NEBO

1 000 mg každých 8 hodin NEBO každých 6 hodin

*Doporučuje se, aby se infekce, u nichž je podezření, že jsou způsobeny méně citlivým bakteriálním druhem (například *Pseudomonas aeruginosa*) anebo prokázané infekce takovým druhem a velmi závažné infekce (například u neutropenických pacientů s horečkou) léčily dávkou 1000 mg podávanou každých 6 hodin.*

Maximální celková denní dávka by neměla přesáhnout 4 000 mg/den.

Pediatrická populace ve věku ≥ 1 rok

U pediatrických pacientů ve věku ≥ 1 rok je doporučené dávkování 15 nebo 25 mg/kg/dávku podávaných každých 6 hodin.

*Doporučuje se, aby se infekce, u nichž je podezření, že jsou způsobeny méně citlivým bakteriálním druhem (například *Pseudomonas aeruginosa*) anebo prokázané infekce takovým druhem a velmi závažné infekce (například u neutropenických pacientů s horečkou) léčily dávkou 25 mg/kg podávanou každých 6 hodin.*

Pediatrická populace ve věku < 1 rok

K doporučení dávkování u dětí mladších 1 roku nejsou dostatečné klinické údaje."

Oddíl 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výbor CHMP vzal na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci pro tento oddíl a provedl několik úprav. Výbor CHMP přijal sjednocené znění oddílu 4.4, přičemž se jednalo zejména o přidání následujícího sdělení týkajícího se omezené citlivosti určitých patogenů a současného užívání aminoglykosidu nebo vhodného přípravku proti MRSA:

„Před zahájením jakékoliv empirické léčby je třeba vzít v úvahu antibakteriální spektrum přípravku imipenem/cilastatin, zejména v případě život ohrožujících infekcí. Dále je třeba postupovat obezřetně s ohledem na nízkou citlivost určitých patogenů spojených například s bakteriálními infekcemi kůže a měkkých tkání na přípravek imipenem/cilastatin. Přípravek imipenem/cilastatin není vhodné používat k léčbě těchto druhů infekcí, pokud patogen ještě není zdokumentován a není prokázána jeho citlivost anebo neexistuje vysoké podezření, že pravděpodobný(é) patogen(y) bude(ou) vyhovovat této léčbě. Pokud se u schválených indikací prokáže infekce bakteriemi MRSA, nebo je na ni podezření, může být indikováno současné užívání vhodného přípravku proti MRSA. Pokud se u schválených indikací prokáže infekce bakteriemi Pseudomonas aeruginosa, nebo je na ni podezření, může být indikováno současné užívání aminoglykosidu (viz oddíl 4.1).“

Oddíly 4.3 – Kontraindikace, 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce, 4.6 – Fertilita, těhotenství a kojení, 4.7 – Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje, 4.8 – Nežádoucí účinky, 4.9 – Předávkování, 5.1 - Farmakodynamické vlastnosti, 5.2 - Farmakokinetické vlastnosti a 5.3 - Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Výbor CHMP přijal sjednocené znění těchto oddílů.

ODDÍL 6 - FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

Do oddílu 6.3 a 6.6 se připojilo varování upozorňující, že ředěné roztoky je třeba okamžitě použít a doba mezi začátkem jejich přípravy a koncem jejich podávání v nitrožilní infuzi by neměla přesáhnout dvě hodiny. Kromě toho byly jako doporučené roztoky výslovně uvedeny 0,9% roztok chloridu sodného a voda pro injekce, zatímco použití 5% roztoku glukózy bylo vyhrazeno pouze na výjimečné okolnosti, kdy nelze z klinických důvodů použít 0,9% roztok chloridu sodného.

Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích

Vzhledem k tomu, že

- předmětem předložené záležitosti k posouzení bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích,
- souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navržené držiteli rozhodnutí o registraci byly vyhodnoceny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Tienam a související názvy (viz příloha I), pro které jsou souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace součástí přílohy III.