

II. melléklet

Az Európai Gyógyszerügynökség által beterjesztett tudományos következtetések és az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításának indoklása

Tudományos következtetések

A Tienam és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének összegzése

2009 májusában a módosított 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti betérjesztési eljárást indítottak a Tienam és kapcsolódó nevek vonatkozásában. Az eljárás folyamán a CHMP összehívta a szövegtervezetet kidolgozó csoport ülését. A Tienam széles spektrumú antibakteriális szer, amely a karbapenemek csoportjába tartozik, és imipenem (karbapenem antibiotikum, a tienamicin származéka), valamint cilasztatin (a vesében található, az imipenemet metabolizáló és inaktíváló enzim, a dehidropeptidáz I inhibitora) fix (1:1 arányú) kombinációjából áll. Az imipenem baktériumok széles köre ellen mutat aktivitást, köztük a Gram-pozitív aerob coccusok, Gram-pozitív aerob pálcák, Gram-negatív aerob baktériumok és anaerobok baktériumok ellen. Különösen négy különböző javallat (azaz a nőgyógyászati fertőzések, a septicaemia, a csont- és ízületi fertőzések és az endocarditis), valamint a 3 év alatti gyermekkorú betegeknél történő alkalmazás került megvitatásra. A Tienam-ot 1985-ben hagyták jóvá az EU-ban, és jelenleg 28 európai országban rendelkezik engedéllyel (Norvégiában, Izlandon és az EU összes országában, Dánia kivételével). A Tienam intravénás (iv.) gyógyszerformában van engedélyezve: por oldatos infúzióhoz, 250 mg/250 mg és 500 mg/500 mg.

4.1. pont – Terápiás javallatok

4.1.1. Intraabdominalis fertőzések

A CHMP úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által közölt adatok elegendő bizonyítékot tartalmaznak arra vonatkozóan, hogy az imipenem/cilasztatin a legtöbb vizsgálatban hatásos a szövődmenyes intraabdominalis fertőzések (például az intraabdominalis abscessusok, peritonitis, szövődmenyes appendicitis, epehólyag empyema) kezelésében. A CHMP az absztraktok vagy rövid közlemények formájában biztosított kiegészítő információkat is figyelembe vette, és úgy vélte, hogy azok alátámasztják a szövődmenyes intraabdominalis fertőzések javallatát. Végül a CHMP az alábbi harmonizált javallatot fogadta el:

„szövődmenyes intraabdominalis fertőzések”

4.1.2. Alsó légúti fertőzések

A CHMP tudomásul vette az „alsó légúti fertőzések” kérelmezett javallatot, de úgy vélte, hogy a javallat nem specifikus, ezért az antibakteriális szerekről szóló iránymutatás szerint már nem megfelelő. A forgalomba hozatali engedély jogosultja számos konkrét javallatot megvitatott, köztük a közösségben szerzett pneumóniát (community acquired pneumonia, CAP), a cisztás fibrosist, a nosocomialis pneumóniát, illetve a lélegeztetéssel összefüggő pneumóniát. Végül a CHMP az alábbi harmonizált javallatot fogadta el:

„súlyos pneumonia, beleértve a kórházban szerzett és a lélegeztetéssel összefüggő pneumóniát”

4.1.3. Nőgyógyászati fertőzések

A CHMP tudomásul vette a „nőgyógyászati fertőzések” kérelmezett javallatot, de azt a megjegyzést fűzte hozzá, hogy a rendelkezésre álló dokumentáció tárgyalása elsősorban az intra- és postpartum fertőzésekre összpontosított. A forgalomba hozatali engedély jogosultja elismerte, hogy az imipenem/cilasztatin spektruma nem fedi le a *Chlamydia trachomatist*, valamint nincs elegendő bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a *Neisseria gonorrhoeae* jó célszervezet az e szerrel végzett terápiához. Bár kevés az e javallatot alátámasztó adat, a CHMP a következő harmonizált javallatot ítélte elfogadhatónak:

„intra- és postpartum fertőzések”

4.1.4. Septicaemia

A CHMP tudomásul vette a „septicaemia” kérelmezett javallatot, de megjegyezte, hogy a klinikai vizsgálati adatok korlátozottak és régiek. 2000 és 2010 között nem végeztek, szakértői bírálat alatt rendelkező szakirodalomban pedig nem publikáltak értékes, kontrollként összehasonlítható készítményt alkalmazó klinikai vizsgálatokat ebben a javallatban, és az epidemiológiai vizsgálatok

megkérdőjelezhető minőségűek, és nem kellően informatívak, különösen az imipenem/cilasztatin alkalmazott adagolását tekintve. A CHMP azonban elismerte, hogy a jóváhagyott javallatokat kísérő bacteraemiában szenvedő nagyszámú betegnél magas klinikai gyógyulási arányról számoltak be. A CHMP végül a benyújtott adatok alapján a javallatot elfogadhatónak ítélte, és a következő harmonizált javallatot fogadta el:

„A Tienam lázas neutropeniás betegek kezelésére alkalmazható olyan esetekben, amelyek gyaníthatóan bakteriális fertőzés következményei.”

4.1.5. Az urogenitalis rendszer fertőzései

A CHMP tudomásul vette a kérelmezett „urogenitalis rendszer fertőzései” javallatot, de kijelentette, hogy az imipenem/cilasztatin kombináció kizárólag olyan súlyos bakteriális fertőzések esetében alkalmazható, amelyeket feltételezhetően vagy igazoltan egyéb béta-laktámokkal szemben rezisztens, de az imipenem/cilasztatin kombinációra érzékeny kórokozók okoznak. Ezenkívül az „urogenitalis rendszer fertőzései” kifejezést elavultnak tekintették. Bár a legtöbb vizsgálat idejétmúlt és/vagy rossz minőségű volt, a CHMP azon a véleményen volt, hogy egy korlátozott javallat indokolt lehet, és végül a következő harmonizált javallatot fogadta el:

„szövődményes húgyúti fertőzések”

4.1.6. Csont- és ízületi fertőzések

A CHMP tudomásul vette a „csont- és ízületi fertőzések” kérelmezett javallatot, de úgy vélte, hogy a benyújtott adatok elégtelenek. A CHMP a szakirodalmi forrásokból származó korlátozott adatokat is értékelte, és azt a következtetést vonta le, hogy a csont- és ízületi fertőzések kezelésében kérelmezett széles körű javallat nem támasztható alá. A CHMP a javallat „osteomyelitisre” történő korlátozásának lehetőségét is megvitatta, ám nem volt elegendő adat a javallat alátámasztására. Ezenfelül a Tienam-terápia lehetséges kudarca műtéti beavatkozásokhoz vagy amputációkhoz vezethet, ami súlyos nemkívánatos kimenetelként értékelendő. A CHMP végül azon a véleményen volt, hogy ez a javallat nem kellően bizonyított, ezért törölte azt.

4.1.7. Bőr- és lágyrészfertőzések

A CHMP tudomásul vette a kérelmezett „bőr és lágyrészfertőzések” javallatot. Ezeket a fertőzéseket leggyakrabban Gram-pozitív baktériumok okozzák, amelyek közül a legfontosabb a *S. aureus*. Az imipenem/cilasztatin nem tekinthető a legjobb staphylococcus ellenes szernek, mivel egyéb szereket, például a félszintetikus penicillineket általában hatásosabbnak tartják. Az imipenem/cilasztatin kombináció továbbá nem mutat aktivitást az MRSA ellen, ezért nem tekinthető megfelelő antibiotikumnak a staphylococcus okozta bőr- és lágyrészfertőzések tapasztalati kezelésére, mivel az MRSA irányába ható szelekció kockázata meglehetősen nagy. A CHMP tudomásul vette, és értékelte a rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok és publikációk adatait, amelyek azt mutatják, hogy az imipenem/cilasztatin hatásos és jól tolerálható a „szövődményes bőr- és lágyrészfertőzések” kezelésében. Végül a CHMP az alábbi harmonizált javallatot fogadta el:

„szövődményes bőr- és lágyrészfertőzések”

4.1.8. Endocarditis

A CHMP tudomásul vette az „endocarditis” kérelmezett javallatot, de úgy vélte, hogy az endocarditis kezelésének kérelmezett javallata nem kellően igazolt. A benyújtott adatok mennyisége nagyon kevés volt, és az imipenem/cilasztatin nem sorolható a staphylococcusok elleni leghatékonyabb szerek közé, a meticillinrezisztens staphylococcusokról pedig ismert, hogy rezisztensek az imipenem/cilasztatin kombinációval szemben. Ezenkívül az endocarditisre vonatkozó 2004-es uniós iránymutatás az imipenem alkalmazását az endocarditis semmilyen típusa esetében nem említi. A CHMP ezért úgy vélte, hogy az imipenem/cilasztatin nem megfelelő antibiotikum ennek az életveszélyes fertőzésnek a tapasztalati kezelésére, mivel az MRSA irányába ható szelekció kockázata különösen nagy. Ezért a CHMP végül törölte a javallatot.

4.1.9. Profilaxis

A CHMP tudomásul vette a következő javallatot: „bizonyos posztoperatív fertőzések megelőzésére azon betegeknél, akiken szепtikus vagy potenciálisan szепtikus műtéti eljárásokat végeznek, vagy akiknél a posztoperatív fertőzés fellépése különösen súlyos volna”, valamint a javallat alátámasztására

benyújtott adatokat, köztük az imipenemet vagy az imipenem/cilasztatin kombinációt colorectalis műtétek, appendectomia és endoszkópos scleroterápia utáni fertőzések megelőzésére alkalmazott profilaktikus antibiotikus terápiaként értékelő számos publikált vizsgálatot. A CHMP úgy vélte, hogy az imipenem/cilasztatin széles spektrumú antibiotikum, amelyet olyan súlyos/életveszélyes fertőzések kezelésére kell alkalmazni, amelyeket a kórokozók rezisztenciája kísér és/vagy amelyeknél a kórokozók rezisztenciája igazolható. Az indokolatlan és megalapozatlan profilaktikus alkalmazás nem elfogadható. A CHMP ezért törölte ezt a javallatot.

4.1.10. Bakteriális fertőzések kezelése lázas neutropeniában szenvedő betegeknél

A CHMP tudomásul vette, hogy átfogó - bár nem túl jó minőségű - kettős vak vizsgálatokból, valamint jelentős számú randomizált, összehasonlító, nyílt elrendezésű vizsgálatból származó adatokat nyújtottak be, és arra a következtetésre jutott, hogy az imipenem/cilasztatin a jelek szerint alkalmas neutropeniás betegek kezelésére. A szisztémás malignus betegségben szenvedő gyermekkorú betegeknél az imipenem/cilasztatin terápia alatt fellépő görcsrohamok problémája szintén megvitatásra került, és a CHMP aggályait az oszlatta el, hogy nincsenek bizonyítékok, amelyek ebben a populációban alátámasztják a görcsrohamok fokozott kockázatát. Végül a CHMP az alábbi harmonizált javallatot fogadta el:

„A Tienam lázas neutropeniás betegek kezelésére alkalmazható olyan esetekben, amelyek gyaníthatóan bakteriális fertőzés következményei.”

4.1.11. Kevert fertőzések

A CHMP tudomásul vette a „kevert fertőzések” kérelmezett javallatot, de azon a véleményen volt, hogy ez a megfogalmazás nincs összhangban az aktuális mikrobiológiai iránymutatásokkal, valamint a közelmúltban született európai szabályozó határozatokkal, amelyek a fertőzés helyének meghatározását írják elő. A CHMP ezért törölte ezt a javallatot.

4.1.12. Nem javallt meningitis kezelésében

A CHMP a meningitist nem tekintette javallatnak, és ezt az információt törölte a 4.1 pontból.

4.1.13. Gyermekgyógyászati alkalmazás

A CHMP értékelte a gyermekeknél történő alkalmazás vonatkozásában rendelkezésre álló adatokat, különös figyelemmel 2 nagyszabású hatásosság/biztonságossági gyermekgyógyászati vizsgálatra (1. gyermekgyógyászati vizsgálat és 2/3. gyermekgyógyászati vizsgálat), valamint a rendelkezésre álló, szakértői bírálatot ellátott orvosi szakirodalmat. Az imipenem/cilasztatin átfogó klinikai hatásossága jó volt, és az értékelhető betegeknél az alkalmazott dózis hatásos és biztonságos volt. A forgalomba hozatali engedély jogosultja megadta a bevont betegek korcsoport-kategóriák szerinti összefoglalását, hogy ez alapján meg lehessen vitatni, szükség van-e biztonsági okokból az imipenem/cilasztatin alkalmazásának 1 év feletti gyermekekre történő korlátozására. A forgalomba hozatali engedély jogosultja megadta az imipenem/cilasztatin vonatkozásában a 3 hónap és 3 év közötti életkorú gyermekeknél fellépett nemkívánatos eseményekről szóló jelentések halmozott áttekintését, amely 82 jelentésben összesen 163 eseményt azonosított. A CHMP úgy vélte, hogy a görcsrohamok gyakorisága az 1 év alatti gyermekkorú populációban elfogadhatatlanul magas, és hogy a nemkívánatos eseményekről szóló spontán jelentések megerősítik ezt a kockázatot. A CHMP ezért úgy vélte, hogy az imipenem/cilasztatin 1 éven aluli gyermekeknél történő alkalmazásának előny-kockázat aránya kedvezőtlen, és beillesztett egy mondatot, miszerint a klinikai adatok nem elégségesek ahhoz, hogy 1 éven aluli gyermekek esetében ajánlani lehessen az adását. A biztonságosságot illetően a CHMP úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló dokumentáció gyermekek esetében az imipenem/cilasztatin kombináció felnőttekéhez hasonló biztonságossági profilját igazolja.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Felnőttek és serdülők

A CHMP azon a véleményen volt, hogy a jelenlegi klinikai és farmakokinetikai/farmakodinámiai adatok fényében szokásos adagolásként a 6 óránként 500 mg, illetve 8 óránként 1 g elfogadható, de azzal a feltétellel, hogy az alkalmazási előírást kiegészítik egy ajánlással, miszerint a feltételezhetően vagy igazoltan kevésbé érzékeny szervezetek (például *P. aeruginosa*) által okozott, valamint a nagyon súlyos fertőzések (például lázas neutropeniában szenvedő betegek) esetében naponta négyszer 1000 mg-os adagot kell alkalmazni.

1 éven felüli, gyermekkorú betegek

A CHMP azon a véleményen volt, hogy a jelenlegi farmakokinetikai/farmakodinámiai adatok fényében 1 éves és idősebb gyermekkorú betegeknek az ajánlott szokásos adag 15 vagy 25 mg/kg, 6 óránként beadva. Az orvosok számára megfogalmaztak egy tanácsot, miszerint a feltételezhetően vagy igazoltan kevésbé érzékeny baktériumfajok (például *Pseudomonas aeruginosa*) által okozott, valamint a nagyon súlyos fertőzések (például lázas neutropeniában szenvedő betegek) esetében a kezelést 6 óránként adott 25 mg/kg-os adaggal javasolt végezni.

Idős betegek

A benyújtott vizsgálatokból származó információk alapján a CHMP úgy vélte, hogy idős betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására, kivéve a közepesen súlyos-súlyos vesekárosodást.

Legalább napi 4 grammos adagok

A CHMP felkérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy végezzen releváns biztonságossági elemzést a különböző dózisszintek esetében annak megerősítése érdekében, hogy a 6 óránkénti 1 g-os adagolást nem biztonságossági szempontok miatt nem ajánlják számos javallatban. A CHMP megállapította, hogy az eredeti WMA-adatbázisban található klinikai vizsgálati adatok, a forgalomba hozatal utáni vizsgálatok adatai, valamint a szakirodalom áttekintése alapján a legalább napi 4 g-os imipenem/cilasztatin adagok alkalmazása mellett nem figyeltek meg új biztonságossági problémákat vagy a gyógyszer mellékhatások fokozottabb előfordulását a napi 4 g-nál kisebb adagokhoz képest.

A CHMP továbbá törölte a 6 óránkénti 250 mg-os kis adagok alkalmazását, mivel enyhe fertőzések nem kezelhetők az imipenem/cilasztatin kombinációval. A CHMP végül harmonizált szövegezést fogadott el a 4.2 pont esetében, a következő adagolási ajánlásokat belefoglalva:

„Felnőttek és serdülők

Normál veseműködésű (kreatinin-clearance több mint 70 ml/perc/1,73 m²) betegek esetében az ajánlott adagolási rendek a következők:

500 mg 6 óránként VAGY

1000 mg 8 óránként VAGY 6 óránként

*A feltételezhetően vagy igazoltan kevésbé érzékeny baktériumfajok (például *Pseudomonas aeruginosa*) által okozott, valamint a nagyon súlyos fertőzések (például lázas neutropeniában szenvedő betegek) esetében a kezelést 6 óránként adott 1000 mg-os adaggal javasolt végezni.*

A legnagyobb teljes napi adag nem haladhatja meg a napi 4000 mg-ot.

1 éves vagy idősebb gyermekkorú betegek

1 éves vagy idősebb gyermekkorú betegek esetében az ajánlott adagolás adagonként 15 vagy 25 mg/kg, 6 óránként beadva.

*A feltételezhetően vagy igazoltan kevésbé érzékeny baktériumfajok (például *Pseudomonas aeruginosa*) által okozott, valamint a nagyon súlyos fertőzések (például lázas neutropeniában szenvedő betegek) esetében a kezelést 6 óránként adott 25 mg/kg-os adaggal javasolt végezni.*

1 éven aluli gyermekkorú betegek

A klinikai adatok nem elégségesek ahhoz, hogy az adagolást 1 éven aluli gyermekek részére ajánlani lehessen.”

4.4. pont - Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A CHMP tudomásul vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjának e pontra vonatkozó javaslatát, és számos változtatást eszközölt. A CHMP harmonizált szövegezést fogadott el a 4.4 pont esetében, és különösen belefoglalta a következő mondatot a specifikus kórokozók korlátozott érzékenységről és a megfelelő MRSA ellenes szer vagy aminoglikozid egyidejű alkalmazásáról:

„Bármiféle tapasztalati kezelés megkezdése előtt figyelembe kell venni az imipenem/cilasztatin antibakteriális spektrumát, különösen életveszélyes állapotok esetén. Ezenfelül a fertőzéseket - például bakteriális bőr- és légútrészfertőzéseket - kísérő specifikus kórokozók imipenem/cilasztatin kombinációval szembeni korlátozott érzékenysége miatt fokozott körültekintéssel kell eljárni. Az imipenem/cilasztatin kombináció nem alkalmas ilyen típusú fertőzések kezelésére, kivéve, ha a kórokozó már dokumentált, és ismertén érzékeny, vagy megalapozottan feltételezhető, hogy a legvalószínűbb kórokozó(k) kezelésére alkalmas a gyógyszer. Indokolt lehet megfelelő MRSA ellenes

szer egyidejű alkalmazása, amennyiben a jóváhagyott javallatokban feltételezhetően vagy igazoltan MRSA-fertőzések játszanak szerepet. Indokolt lehet aminoglikozid egyidejű alkalmazása, amennyiben a jóváhagyott javallatokban feltételezhetően vagy igazoltan Pseudomonas aeruginosa által okozott fertőzések játszanak szerepet (lásd 4.1 pont)."

4.3 pont – Ellenjavallatok, 4.5 pont - Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók, 4.6 pont – Termékenység, terhesség és szoptatás, 4.7 pont - A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre, 4.8 pont – Nemkívánatos hatások, mellékhatások, 4.9 pont – Túladagolás, 5.1 pont – Farmakodinámiás tulajdonságok, 5.2 pont – Farmakokinetikai tulajdonságok és 5.3 pont – A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A CHMP a fenti pontok esetében harmonizált szöveget fogadott el.

6. PONT – GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

A 6.3 és 6.6 pontot egy figyelmeztetéssel egészítették ki, amely szerint a hígított oldatot azonnal fel kell használni, és a feloldás megkezdése, valamint az intravénás infúzió beadásának vége közötti időszak nem haladhatja meg a két órát. Ezenfelül az ajánlottként megadott oldatok körét 0,9%-os nátrium-klorid-oldatként és injekciós vízként határozták meg, míg az 5%-os glükóz alkalmazását olyan kivételes esetekre korlátozták, amikor 0,9%-os nátrium-klorid klinikai okok miatt nem alkalmazható.

Az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításának indoklása

Mivel:

- a betérjesztés célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizálása volt,
- a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt alkalmazási előírást, címkeszöveget és betegtájékoztatót a benyújtott dokumentáció és a bizottságon belül végzett tudományos egyeztetés alapján értékelték,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedélyek módosítását, amelyek tekintetében a Tienam és kapcsolódó nevekre (lásd I. melléklet) vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.