

Príloha II

***Vedecké závery a odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne
charakteristických vlastností lieku, označení na obale a písomnej informácii
pre používateľov, predložené Európskou agentúrou pre lieky***

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Tienam a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

V máji 2009 sa začalo konanie podľa článku 30 smernice č. 83/2001 v znení zmien a doplnení pre liek Tienam a súvisiace názvy. Výbor CHMP zvolal počas konania zasadnutie skupiny pre návrhy. Tienam je širokospektrálny antibakteriálny liek, ktorý patrí do skupiny karbapenémov a pozostáva z pevnej kombinácie (v pomere 1:1) imipenému (karbapenémové antibiotikum, derivát tienamycínu) a cilastatínu (inhibitor dehydropeptidázy I, čo je obličkový enzým, ktorý metabolizuje a inaktivuje imipeném). Imipeném účinkuje proti rôznym baktériám vrátane grampozitívnych aeróbných kokov, grampozitívnych aeróbných bacilov, gramnegatívnych aeróbných baktérií a anaeróbných organizmov. Diskutovalo sa najmä o štyroch rôznych indikáciách (t. j. gynekologické infekcie, septikémia, infekcie kostí a kĺbov a endokarditída) a o použití v prípade pediatrických pacientov mladších ako 3 roky. Tienam bol v EÚ schválený v roku 1985 a v súčasnosti je povolený v 28 európskych krajinách (Nórsko, Island a všetky krajiny EÚ okrem Dánska). Tienam je schválený ako intravenózna (i. v.) zmes: prášok na infúzny roztok, 250 mg/250 mg a 500 mg/500 mg.

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

4.1.1 Vnútrob brušné infekcie

Výbor CHMP usúdil, že údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, poskytujú dostatočný dôkaz, že imipeném/cilastatín je vo väčšine štúdií účinný pri liečbe komplikovaných vnútrob brušných infekcií vrátane napr. vnútrob brušných abscesov, peritonitídy, komplikovanej apendicitídy a empyému žlčníka. Výbor CHMP sa tiež zmienil o ďalších informáciách vo forme súhrnov alebo krátkych publikácií a usúdil, že indikácia pre komplikované vnútrob brušné infekcie nachádza podporu. Prijal preto túto harmonizovanú indikáciu:

„komplikované vnútrob brušné infekcie“

4.1.2 Infekcie dolných dýchacích ciest

Výbor CHMP diskutoval o navrhnutej indikácii „infekcie dolných dýchacích ciest“, ale usúdil, že indikácia nie je špecifická, a preto už nie je vhodná podľa usmernenia o antibakteriálnych liekoch. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh diskutoval o niekoľkých špecifických indikáciách vrátane pneumónie získanej v komunite (CAP), cystickej fibrózy, nozokomiálnej pneumónie alebo pneumónie spojenej s ventiláciou. Na záver prijal výbor CHMP túto harmonizovanú indikáciu:

„závažná pneumónia vrátane pneumónie získanej v nemocnici a pneumónie spojenej s ventiláciou“

4.1.3 Gynekologické infekcie

Výbor CHMP diskutoval o navrhnutej indikácii „gynekologické infekcie“, ale poznamenal, že diskusia o dostupnej dokumentácii sa zameriavala najmä na infekcie získané pri pôrode a po pôrode. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uznal, že spektrum imipenému/cilastatínu nezahŕňa mikroorganizmus *Chlamydia trachomatis* a že neexistujú dostatočné dôkazy o vhodnosti liečby mikroorganizmu *Neisseria gonorrhoeae* týmto liekom. Napriek tomu, že údaje podporujúce túto indikáciu sú obmedzené, výbor CHMP považoval za prijateľnú túto harmonizovanú indikáciu:

„infekcie získané pri pôrode a po pôrode“

4.1.4 Septikémia

Výbor CHMP diskutoval o navrhnutej indikácii „septikémia“, ale poznamenal, že dostupné údaje z klinických skúšok sú obmedzené a neaktuálne. Počas rokov 2000 až 2010 sa neuskutočnil nijaké

relevantné klinické skúšky zamerané na túto indikáciu kontrolované porovnávacím liekom, ktoré by boli publikované v rovnocennej literatúre, a epidemiologické štúdie mali spornú kvalitu a neposkytovali dostatočné informácie, najmä v súvislosti s použitým dávkovaním imipenému/cilastatínu. Výbor CHMP však uznal, že v prípade veľkého počtu pacientov s bakterémiou spojenou so schválenými indikáciami bola hlásená vysoká miera klinického uzdravenia. Výbor CHMP teda na základe predložených údajov uznal indikáciu za prijateľnú a prijal túto harmonizovanú indikáciu:

„Tienam sa môže použiť pri liečbe neutropenických pacientov s horúčkou, ktorá je pravdepodobne spôsobená bakteriálnou infekciou.“

4.1.5 Infekcie močovopohlavného traktu

Výbor CHMP diskutoval o navrhnutej indikácii „infekcie močovopohlavného traktu“, ale uviedol, že imipeném/cilastatín by sa mal používať len pri závažných bakteriálnych infekciách, ktoré sú pravdepodobne alebo dokázateľne spôsobené patogénmi rezistentnými voči iným betalaktámom a citlivými na imipeném/cilastatín. Pojem „infekcie močovopohlavného traktu“ sa okrem toho považuje za zastaralý. Napriek tomu, že štúdie sú väčšinou neaktuálne a/alebo majú slabú kvalitu, výbor CHMP vyslovil názor, že obmedzená indikácia je opodstatnená a prijal túto harmonizovanú indikáciu:

„komplikované infekcie močových ciest“

4.1.6 Infekcie kostí a kĺbov

Výbor CHMP diskutoval o navrhnutej indikácii „infekcie kostí a kĺbov“, ale predložené údaje považoval za nedostatočné. Výbor CHMP vyhodnotil aj obmedzené údaje z literatúry a vyslovil záver, požadovanú širokú indikáciu pri liečbe infekcií kostí a kĺbov nemožno podporiť. Výbor CHMP diskutoval tiež o možnosti obmedziť túto indikáciu na „osteomyelitídu“, neexistovali však dostatočné údaje na podporu tejto indikácie. Potenciálne neúspešná liečba liekom Tienam by mohla viesť k chirurgickým zákrokom alebo amputáciám, čo by sa považovalo za závažné nežiaduce následky. Výbor CHMP vyslovil teda názor, že táto indikácia nie je dostatočne odôvodnená, a preto túto indikáciu vypustil.

4.1.7 Infekcie kože a mäkkých tkanív

Výbor CHMP diskutoval o navrhnutej indikácii „infekcie kože a mäkkých tkanív“ (SSTI). Tieto infekcie sú zvyčajne zapríčinené grampozitívnymi baktériami, z ktorých je najvýznamnejšia *S. aureus*. Imipeném/cilastatín sa nepovažuje za najvhodnejší liek proti stafylokokom, pretože účinnejšie sú zvyčajne iné lieky, napríklad polosyntetické penicilínové antibiotiká. Imipeném/cilastatín neúčinkuje proti MRSA a preto sa nepovažuje za vhodné antibiotikum na empirickú liečbu infekcií kože a mäkkých tkanív zapríčinených stafylokokmi, keďže riziko voľby na MRSA je značne vysoké. Výbor CHMP prediskutoval a vyhodnotil dostupné údaje z klinických skúšok a publikácií, z ktorých vyplýva, že imipeném/cilastatín je účinný a dobre tolerovaný pri liečbe komplikovaných infekcií kože a mäkkých tkanív. Na záver prijal výbor CHMP túto harmonizovanú indikáciu:

„komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív“

4.1.8 Endokarditída

Výbor CHMP diskutoval o navrhnutej indikácii *endokarditída*, ale usúdil, že požadovaná indikácia pri liečbe endokarditídy nie je dostatočne odôvodnená. Predložené údaje boli veľmi obmedzené a imipeném/cilastatín sa nepovažuje za najúčinnnejší proti stafylokokom. Je tiež známe, že stafylokoky rezistentné voči metecilínu sú rezistentné aj voči imipenému/cilastatínu. Usmernenie EÚ o endokarditíde z roku 2004 tiež neuvádza použitie imipenému pri liečbe akéhokoľvek typu endokarditídy. Výbor CHMP preto nepovažoval imipeném/cilastatín za vhodné antibiotikum na empirickú liečbu tejto infekcie ohrozujúcej život, keďže riziko voľby na MRSA je mimoriadne vysoké. Následne výbor CHMP túto indikáciu vypustil.

4.1.9 Prevencia

Výbor CHMP diskutoval o navrhnutej indikácii „prevencia určitých pooperačných infekcií v prípade pacientov podstupujúcich chirurgické postupy s kontamináciou alebo potenciálnou kontamináciou alebo v prípade, že výskyt pooperačnej infekcie by mohol byť mimoriadne závažný“, a o údajoch predložených na podporu indikácie vrátane niekoľkých publikovaných štúdií hodnotiacich imipeném alebo imipeném/cilastatín pri preventívnej antibiotickej liečbe na zabránenie pooperačným infekciám v dôsledku operácie hrubého čreva a konečníka, apendektómie a endoskopickéj skleroterapie. Výbor CHMP usúdil, že imipeném/cilastatín je širokospektrálne antibiotikum, ktoré by sa malo používať pri liečbe závažných/život ohrozujúcich infekcií sprevádzaných mikrobiálnou rezistenciou a/alebo keď je mikrobiálna rezistencia dokázaná. Neodôvodnené a neopodstatnené preventívne použitie nie je prijateľné. Výbor CHMP preto vypustil túto indikáciu.

4.1.10 Liečba bakteriálnych infekcií v prípade pacientov s febrilnou neutropéniou

Výbor CHMP uviedol, že boli predložené dvojito zašifrované štúdie, ktoré však celkovo nemali vysokú kvalitu, spolu s údajmi zo značného počtu randomizovaných komparatívnych otvorených štúdií a dospel k záveru, že imipeném/cilastatín je pravdepodobne vhodný na liečbu neutropenických pacientov. Diskutovalo sa tiež o otázke záchvatov v prípade pediatrických pacientov so systémovými malignitami počas liečby imipenémom/cilastatínom a neprítomnosť dôkazu podporujúceho zvýšené riziko záchvatov v tejto skupine pacientov výbor CHMP presvedčila. Výbor CHMP teda prijal túto harmonizovanú indikáciu:

„Tienam sa môže použiť pri liečbe neutropenických pacientov s horúčkou, ktorá je pravdepodobne spôsobená bakteriálnou infekciou.“

4.1.11 Zmiešané infekcie

Výbor CHMP diskutoval o navrhnutej indikácii „zmiešané infekcie“, ale vyslovil názor, že toto znenie nie je v súlade so súčasnými usmerneniami o antimikrobiálnych liekoch a s nedávnymi rozhodnutiami európskych regulačných úradov, ktoré vyžadujú špecifikáciu miesta infekcie. Výbor CHMP preto túto indikáciu vypustil.

4.1.12 Neindikácia pri liečbe meningitídy

Výbor CHMP to nepovažoval za indikáciu a odstránil túto informáciu z časti 4.1.

4.1.13 Pediatrické použitie

Výbor CHMP vyhodnotil dostupné údaje týkajúce sa použitia u detí a vzal do úvahy najmä dve rozsiahle pediatrické štúdie skúmajúce účinnosť/bezpečnosť (*pediatrická štúdia 1 a pediatrická štúdia 2/3*) a dostupnú recenzovanú lekársku literatúru. Celková klinická účinnosť imipenému/cilastatínu bola vysoká a použité dávkovanie v prípade hodnotených pacientov bolo účinné a bezpečné. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil kategorizovaný súhrn zaregistrovaných pacientov podľa vekovej skupiny ako základ diskusie o potrebe obmedziť použitie imipenému/cilastatínu na deti staršie ako 1 rok z bezpečnostných dôvodov. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil kumulatívny prehľad hlásení o nežiaducich udalostiach, ktoré získal o imipenéme/cilastatíne v prípade pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do 3 rokov, a v 82 hláseniach sa zistilo celkovo 163 udalostí. Výbor CHMP usúdil, že frekvencia záchvatov v pediatickej skupine pacientov mladších ako 1 rok bola neprijateľne vysoká a že toto riziko potvrdili spontánne hlásenia o nežiaducich udalostiach. Výbor CHMP preto usúdil, že pomer prínosu a rizika imipenému/cilastatínu v prípade detí mladších ako 1 rok je negatívny a do textu vložil znenie, že klinické údaje nie sú dostatočné na poskytnutie odporúčania na dávkovanie pre deti mladšie ako 1 rok. Pokiaľ ide o bezpečnosť, výbor CHMP usúdil, že dostupná dokumentácia podporuje podobný profil bezpečnosti imipenému/cilastatínu v prípade detí aj dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí a dospievajúci

Výbor CHMP vyslovil názor, že štandardná dávka 500 mg každých 6 hodín alebo 1 g každých 8 hodín sa vzhľadom na súčasné klinické a farmakokinetické/farmakodynamické údaje môže akceptovať za predpokladu, ak sa v súhrne charakteristických vlastností lieku uvedie odporúčanie, že na infekcie, ktoré sú pravdepodobne alebo dokázateľne zapríčinené menej citlivými organizmami (napr. *P. aeruginosa*) a na veľmi závažné infekcie (napr. v prípade neutropenických pacientov s horúčkou) sa má použiť dávkovanie 1 000 mg štyrikrát denne.

Pediatrickí pacienti starší ako 1 rok

Výbor CHMP vyslovil názor, že pre pediatrických pacientov starších ako 1 rok sa vzhľadom na súčasné klinické a farmakokinetické/farmakodynamické údaje odporúča štandardná dávka 15 alebo 25 mg/kg podávaná každých 6 hodín. Pokiaľ ide o infekcie, ktoré sú pravdepodobne alebo dokázateľne zapríčinené menej citlivými bakteriálnymi druhmi (napr. *Pseudomonas aeruginosa*), a o veľmi závažné infekcie (napr. v prípade neutropenických pacientov s horúčkou), lekárom sa odporúča liečba dávkou 25 mg/kg každých 6 hodín.

Populácia starších pacientov

Výbor CHMP na základe informácií z predložených štúdií usúdil, že v prípade starších pacientov nie je potrebná úprava dávky okrem prípadov stredne závažného až závažného poškodenia funkcie obličiek.

Dávky ≥ 4 gm/deň

Výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, aby uskutočnil príslušnú analýzu bezpečnosti dávkových hladín na potvrdenie, že dôvodom, prečo sa pri niektorých indikáciách neodporúča vyššia dávka 1 g každých 6 hodín, nie sú aspekty bezpečnosti. Po preskúmaní údajov z klinických skúšok v pôvodnom WMA, údajov PMS a literatúry výbor CHMP zistil, že pri použití imipenému/cilastatínu v dávkach ≥ 4 gm/deň sa v porovnaní s dávkami < 4 gm/deň nepozorovali nijaké nové problémy týkajúce sa bezpečnosti, ani zvýšený výskyt nežiaducich liekových reakcií.

Výbor CHMP tiež vypustil údaj o nízkej dávke 250 mg podávanej každých 6 hodín, keďže mierne infekcie by sa nemali liečiť imipenóm/cilastatínom. Výbor CHMP preto prijal harmonizované znenie pre časť 4.2 vrátane týchto odporúčaní týkajúcich sa dávkovania:

„Dospelí a dospievajúci

Pre pacientov s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu > 70 ml/min./1,73 m²) sa odporúčajú dávkovacie režimy:

500 mg každých 6 hodín ALEBO

1 000 mg každých 8 hodín ALEBO každých 6 hodín

*Infekcie, ktoré sú pravdepodobne alebo dokázateľne zapríčinené menej citlivými bakteriálnymi druhmi (napríklad *Pseudomonas aeruginosa*) a veľmi závažné infekcie (napr. v prípade neutropenických pacientov s horúčkou) sa odporúča liečba dávkou 1 000 mg podávanou každých 6 hodín.*

Maximálna celková denná dávka by nemala prekročiť 4 000 mg/deň.

Pediatrická skupina pacientov vo veku ≥ 1 rok

Pre pediatrických pacientov vo veku ≥ 1 rok sa odporúča dávka 15 alebo 25 mg/kg podávaná každých 6 hodín.

*Infekcie, ktoré sú pravdepodobne alebo dokázateľne zapríčinené menej citlivými bakteriálnymi druhmi (napríklad *Pseudomonas aeruginosa*) a veľmi závažné infekcie (napr. v prípade neutropenických pacientov s horúčkou) sa odporúča liečba dávkou 25 mg/kg podávanou každých 6 hodín.*

Pediatrická skupina pacientov mladších ako 1 rok

Klinické údaje na odporúčanie dávkovania pre deti mladšie ako 1 rok sú nedostatočné.”

Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Výbor CHMP diskutoval o návrhu držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh pre túto časť a uskutočnil niekoľko revízií. Prijal harmonizované znenie pre časť 4.4, a bolo vložený tento text týkajúci sa obmedzenej citlivosti špecifických patogénov a súbežného použitia príslušného lieku proti MRSA alebo aminoglykozidu:

*„Antibakteriálne spektrum imipenému/cilastatínu by sa malo vziať do úvahy pred začatím akejkoľvek empirickej liečby, najmä pri stavoch ohrozujúcich život. Vzhľadom na obmedzenú citlivosť špecifických patogénov spojených napríklad s bakteriálnymi infekciami kože a mäkkých tkanív na imipeném/cilastatín je tiež potrebná obozretnosť. Použitie imipenému/cilastatínu nie je vhodné pri liečbe týchto typov infekcií, ak patogén nie je dokumentovaný a je známe, že je citlivý, alebo ak existuje veľmi pravdepodobný náznak, že najpravdepodobnejší patogén (patogény) by bol vhodný na liečbu. Súbežné použitie príslušného lieku proti MRSA sa môže indikovať, keď infekcie MRSA pravdepodobne alebo dokázateľne patria k schváleným indikáciám. Súbežné použitie aminoglykozidu sa môže indikovať, ak infekcie v dôsledku mikroorganizmu *Pseudomonas aeruginosa* pravdepodobne alebo dokázateľne patria k schváleným indikáciám (pozri časť 4.1).“*

Časť 4.3 – Kontraindikácie, časť 4.5 – Liekové a iné interakcie, časť 4.6 – Fertilita, gravidita a laktácia, časť 4.7 - Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje, časť 4.8 – Nežiaduce účinky, časť 4.9 – Predávkovanie, časť 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti, časť 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti a časť 5.3 – Predklinické údaje o bezpečnosti

Výbor CHMP prijal harmonizované znenie pre tieto časti.

6. ČASŤ – FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

V častiach 6.3 a 6.6 sa pridalo upozornenie, že zriedené roztoky by sa mali ihneď použiť a že interval medzi začatím rekonštitúcie a skončením intravenózneho infúzie by nemal prekročiť dve hodiny. Špecifikoval sa aj odporúčaný roztok ako 0,9 % roztok chloridu sodného a vody na injekciu, kým použitie 5 % glukózy sa obmedzilo na výnimočné okolnosti, keď sa z klinických dôvodov nemôže použiť 0,9 % chlorid sodný.

Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení na obale a písomnej informácii pre používateľov

Kedže

- dôvodom tohto konania bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia na obale a písomnej informácie pre používateľov,
- súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh, sa posudzovali na základe predloženej dokumentácie a vedeckej rozpravy v rámci výboru,

výbor CHMP odporučil zmeny a doplnenia povolení na uvedenie lieku Tienam a súvisiace názvy na trh (pozri prílohu I), pre ktoré sa v prílohe III nachádza súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov.