

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta przedstawione przez Europejską Agencję Leków

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu Tienam i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I)

Procedura arbitrażu dla preparatu Tienam i nazwy produktów związanych, przeprowadzana na mocy art. 30 dyrektywy 2001/83, ze zmianami, rozpoczęła się w maju 2009 r. W czasie trwania procedury CHMP zwołał posiedzenie grupy roboczej. Tienam to środek przeciwbakteryjny o szerokim spektrum działania, należący do klasy karbapenemów, zawierający imipenem (antybiotyk z klasy karbapenemów, pochodna tienamycyny) i cylastatynę (inhibitor dehydropeptydazy I, enzymu nerkowego, który metabolizuje i inaktywuje imipenem) w ustalonych dawkach (w stosunku 1:1). Imipenem posiada aktywność przeciwko szerokiemu spektrum bakterii, w tym: Gram-dodatnim ziarenkowcom tlenowym, Gram-dodatnim pałeczkom tlenowym, Gram-ujemnym bakteriom tlenowym i beztlenowcom. W szczególności omówiono cztery rozbieżne wskazania (zakażenia ginekologiczne, posocznica, zakażenia kości i stawów i zapalenie wsierdza) oraz stosowanie u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Preparat Tienam został zatwierdzony w UE w 1985 r. i obecnie jest dopuszczony do obrotu w 28 krajach europejskich (w Norwegii, Islandii i wszystkich krajach UE, z wyjątkiem Danii). Tienam jest zatwierdzony w postaci do podawania dożylnego (iv.): proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 250 mg/250 mg i 500 mg/500 mg.

Punkt 4.1 - Wskazania do stosowania

4.1.1 Zakażenia w obrębie jamy brzusznej

CHMP uznał, że przedstawione przez podmiot odpowiedzialny dane zawierają dostateczne dowody potwierdzające skuteczność skojarzenia imipenemu i cylastatyny w większości badań w leczeniu powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej, takich jak ropnie w obrębie jamy brzusznej, zapalenie otrzewnej, powikłane zapalenie wyrostka robaczkowego i ropniak pęcherzyka żółciowego. CHMP zapoznał się także z dodatkowymi informacjami w postaci abstraktów lub streszczeń publikacji i uznał, że wskazanie w powikłanych zakażeniach w obrębie jamy brzusznej znajduje poparcie. Podsumowując, CHMP przyjął następujące ujednolicone wskazanie:

„Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej”

4.1.2 Zakażenia dolnych dróg oddechowych

CHMP zapoznał się z proponowanym wskazaniem: „zakażenia dolnych dróg oddechowych”, ale uznał, że jest ono niespecyficzne i tym samym nie jest już właściwe zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leków przeciwbakteryjnych. Podmiot odpowiedzialny omówił wiele specyficznych wskazań, w tym: pozaszpitalne zapalenie płuc, mukowiscydozę, szpitalne zapalenie płuc i respiratorowe zapalenie płuc. Podsumowując, CHMP przyjął następujące ujednolicone wskazanie:

„Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne i respiratorowe zapalenie płuc”

4.1.3 Zakażenia ginekologiczne

CHMP zapoznał się z proponowanym wskazaniem: „zakażenia ginekologiczne”, ale stwierdził, że podczas omawiania dostępnych danych skupiono się głównie na zakażeniach śródporodowych i poporodowych. Podmiot odpowiedzialny przyznał, że spektrum przeciwbakteryjne skojarzenia imipenemu i cylastatyny nie obejmuje *Chlamydia trachomatis* oraz że brak jest wystarczających dowodów potwierdzających, iż *Neisseria gonorrhoeae* jest właściwym celem leczenia za pomocą tego leku. Chociaż dane na poparcie tego wskazania są ograniczone, CHMP uznał za dopuszczalne następujące ujednolicone wskazanie:

„Zakażenia śródporodowe i poporodowe”

4.1.4 Posocznica

CHMP zapoznał się z proponowanym wskazaniem: „posocznica”, ale zwrócił uwagę, że dostępne dane z badań klinicznych są ograniczone i stare. W okresie od 2000 r. do 2010 r. nie przeprowadzono ani nie opublikowano w recenzowanej literaturze naukowej użytecznych badań klinicznych z grupą kontrolną leczoną lekiem porównawczym dotyczących tego wskazania, a badania epidemiologiczne miały

wątpliwą jakość i nie zawierały wystarczających informacji, w szczególności w odniesieniu do stosowanych dawek skojarzenia imipenemu i cylastatyny. CHMP przyznał jednak, że zgłaszano wysokie odsetki klinicznego wyleczenia u dużej liczby pacjentów z bakteremią związaną z zatwierdzonymi wskazaniami. Podsumowując, w oparciu o przedstawione dane CHMP uznał to wskazanie za dopuszczalne i przyjął następujące ujednolicone wskazanie:

„Tienam może być stosowany w leczeniu gorączki neutropenicznej w przypadku podejrzenia zakażenia bakteryjnego.”

4.1.5 Zakażenia układu moczowo-płciowego

CHMP zapoznał się z proponowanym wskazaniem: „zakażenia układu moczowo-płciowego”, ale stwierdził, że skojarzenie imipenemu i cylastatyny powinno być stosowane jedynie w ciężkich zakażeniach bakteryjnych, w przypadku których podejrzewa się lub stwierdzono obecność patogenów opornych na inne beta-laktamy i wrażliwych na skojarzenie imipenemu i cylastatyny. Ponadto uznano, że termin „zakażenia układu moczowo-płciowego” jest przestarzały. Chociaż większość badań było przestarzałych i/lub ich jakość była słaba, CHMP uznał, że ograniczone wskazanie jest uzasadnione, i ostatecznie przyjął następujące ujednolicone wskazanie:

„Powikłane zakażenia układu moczowego”

4.1.6 Zakażenia kości i stawów

CHMP zapoznał się z proponowanym wskazaniem: „zakażenia kości i stawów”, ale uznał, że przedstawione dane są niewystarczające. CHMP ocenił także ograniczone dane z literatury naukowej i stwierdził, że proponowane szerokie wskazanie w leczeniu zakażeń kości i stawów nie znajduje poparcia. CHMP omówił także możliwość ograniczenia wskazania do „zapalenie szpiku i kości”, jednak na poparcie tego wskazania brakowało dostatecznej ilości danych. Ponadto potencjalne niepowodzenie leczenia preparatem Tienam może doprowadzić do interwencji chirurgicznych lub amputacji, co należy uznać za ciężkie działania niepożądane. Podsumowując, CHMP uznał, że powyższe wskazanie nie zostało odpowiednio uzasadnione, i dlatego wykreślił to wskazanie.

4.1.7 Zakażenia skóry i tkanek miękkich

CHMP zapoznał się z proponowanym wskazaniem: „zakażenia skóry i tkanek miękkich” (SSTI). W większości przypadków najważniejszym patogenem wywołującym te zakażenia są bakterie Gram-dodatnie, zwłaszcza *S. aureus*. Skojarzenie imipenemu i cylastatyny nie jest uznawane za najlepszy środek przeciw gronkowcom, ponieważ inne środki, jak penicyliny półsyntetyczne, są na ogół uznawane za skuteczniejsze. Ponadto skojarzenie imipenemu i cylastatyny nie wykazuje aktywności wobec opornych na metycylinę szczepów *Staphylococcus aureus* (ang. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), a zatem nie można go uznać za odpowiedni antybiotyk w empirycznym leczeniu zakażeń skóry i tkanek miękkich wywołanych przez gronkowce, ponieważ ryzyko wyizolowania MRSA jest dość wysokie. CHMP rozpatrzył i ocenił dostępne dane z badań klinicznych i literatury naukowej wskazujące, że skojarzenie imipenemu i cylastatyny jest skuteczne i dobrze tolerowane w leczeniu „powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich”. Podsumowując, CHMP przyjął następujące ujednolicone wskazanie:

„Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich”

4.1.8 Zapalenie wsierdza

CHMP zapoznał się z proponowanym wskazaniem: „zapalenie wsierdza”, ale uznał, że proponowane wskazanie w leczeniu zapalenia wsierdza nie zostało wystarczająco uzasadnione. Przedstawiono bardzo ograniczone dane, a skojarzenie imipenemu i cylastatyny nie jest uznawane za jeden z najskuteczniejszych środków przeciwko gronkowcom i wiadomo, że oporne na metycylinę gronkowce są oporne na skojarzenie imipenemu i cylastatyny. Ponadto w unijnych wytycznych z 2004 r. dotyczących postępowania w zapaleniu wsierdza w żadnym rodzaju zapalenia wsierdza nie zaleca się stosowania imipenemu. Dlatego CHMP uznał, że skojarzenie imipenemu i cylastatyny nie jest odpowiednim antybiotykiem w empirycznym leczeniu tego zagrażającego życiu zakażenia, ponieważ ryzyko wyizolowania MRSA jest szczególnie wysokie. Podsumowując, z uwagi na powyższe CHMP wykreślił to wskazanie.

4.1.9 Profilaktyka

CHMP zapoznał się z proponowanym wskazaniem: „zapobieganie niektórym zakażeniom pooperacyjnym u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym w zanieczyszczonym lub potencjalnie zanieczyszczonym środowisku lub w przypadkach, gdy zakażenie pooperacyjne może być szczególnie ciężkie” oraz danymi przedstawionymi na poparcie tego wskazania, takimi jak liczne opublikowane badania dotyczące oceny imipenemu lub skojarzenia imipenemu i cylastatyny jako profilaktycznej antybiotykoterapii w celu zapobiegania zakażeniom pooperacyjnym po zabiegach chirurgicznych na okrężnicy i odbytnicy, appendektomii i skleroterapii endoskopowej. CHMP uznał, że skojarzenie imipenemu i cylastatyny to antybiotyk o szerokim spektrum działania, który powinien być stosowany w leczeniu ciężkich i zagrażających życiu zakażeń z towarzyszącą opornością drobnoustrojów i/lub w przypadku stwierdzenia oporności drobnoustrojów. Nie można zaakceptować bezpodstawnego i nieuzasadnionego stosowania w profilaktyce. Dlatego też CHMP wykreślił to wskazanie.

4.1.10 Leczenie zakażeń bakteryjnych u pacjentów z gorączką neutropeniczną

CHMP zwrócił uwagę, że chociaż nie przedstawiono wysokiej jakości badań klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby ani danych ze znaczącej liczby badań porównawczych z randomizacją, prowadzonych metodą próby otwartej, skojarzenie imipenemu i cylastatyny wydaje się zasadniczo odpowiednie w leczeniu pacjentów z gorączką neutropeniczną. Omówiono także kwestię występowania drgawek u dzieci z układowymi procesami złośliwymi podczas leczenia skojarzeniem imipenemu i cylastatyny i CHMP uzyskał potwierdzenie w postaci braku dowodów wskazujących na zwiększone ryzyko występowania drgawek w tej populacji. Podsumowując CHMP przyjął następujące ujednolicone wskazanie:

„Tienam może być stosowany w leczeniu gorączki neutropenicznej w przypadku podejrzenia zakażenia bakteryjnego.”

4.1.11 Zakażenia mieszane

CHMP zapoznał się z proponowanym wskazaniem: „zakażenia mieszane”, ale uznał, że takie sformułowanie jest niezgodne z obecnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi leków przeciwbakteryjnych i najnowszymi przepisami europejskimi, w których wymaga się określenia miejsca zakażenia. Dlatego też CHMP wykreślił to wskazanie.

4.1.12 Brak wskazania w leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

CHMP nie uznał tego za wskazanie i usunął tę informację z punktu 4.1.

4.1.13 Stosowanie u dzieci

CHMP ocenił dostępne dane dotyczące stosowania u dzieci, biorąc pod uwagę zwłaszcza dwa duże badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa u dzieci (*Badanie u dzieci 1* i *Badanie u dzieci 2/3*) oraz dostępną recenzowaną literaturę medyczną. Ogólna skuteczność kliniczna skojarzenia imipenemu i cylastatyny była wysoka u możliwych do oceny pacjentów, a stosowane dawki były skuteczne i bezpieczne. Podmiot odpowiedzialny przedstawił podzielone na kategorie wg grup wiekowych podsumowanie wyników pacjentów włączonych do badania jako podstawę do dyskusji dotyczącej potrzeby ograniczenia z przyczyn bezpieczeństwa stosowania skojarzenia imipenemu i cylastatyny do dzieci w wieku powyżej 1 roku życia. Podmiot odpowiedzialny przedstawił zbiorczy przegląd raportów zdarzeń niepożądanych zgłoszonych dla skojarzenia imipenemu i cylastatyny u dzieci w wieku od 3 miesięcy do 3 lat, w którym łącznie w 82 raportach stwierdzono 163 zdarzenia. CHMP uznał, że częstość występowania drgawek u dzieci w wieku poniżej 1 roku była niedopuszczalnie wysoka i takie zagrożenie zostało potwierdzone w spontanicznych zgłoszeniach zdarzeń niepożądanych. Dlatego CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka skojarzenia imipenemu i cylastatyny u dzieci w wieku poniżej 1 roku jest niekorzystny, i zamieścił stwierdzenie, zgodnie z którym dane kliniczne są niewystarczające, aby zalecić stosowanie u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia. W odniesieniu do bezpieczeństwa CHMP uznał, że dostępna dokumentacja wskazuje na podobny profil bezpieczeństwa skojarzenia imipenemu i cylastatyny u dzieci i osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i młodzież

CHMP uznał, że w świetle obecnych danych klinicznych i farmakokinetycznych/farmakodynamicznych można zaakceptować standardową dawkę 500 mg co sześć godzin lub 1 g co osiem godzin pod warunkiem, że w ChPL zostanie zamieszczone zalecenie, zgodnie z którym w przypadku podejrzanym lub stwierdzonym zakażeniom wywołanym przez mniej wrażliwe organizmy (np. *P. aeruginosa*) i w bardzo ciężkich zakażeniach (np. pacjenci z gorączką neutropeniczną) należy zastosować dawkę 1000 mg cztery razy na dobę.

Dzieci w wieku powyżej 1 roku życia

CHMP uznał, że w świetle obecnych danych klinicznych i farmakokinetycznych/farmakodynamicznych u dzieci w wieku ≥ 1 roku zalecana dawka standardowa wynosi 15 lub 25 mg/kg/dobę co sześć godzin. Zamieszczono poradę dla lekarzy odnośnie do podejrzanym lub stwierdzonym zakażeniom wywołanym przez mniej wrażliwe gatunki bakterii (np. *Pseudomonas aeruginosa*) lub bardzo ciężkich zakażeń (np. pacjenci z gorączką neutropeniczną), w której zalecono leczenie dawką 25 mg/kg podawaną co sześć godzin.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie informacji uzyskanych z przedłożonych badań CHMP uznał, że u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku, z wyjątkiem przypadków niewydolności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Dawki ≥ 4 g/dobę

CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o przeprowadzenie odpowiedniej analizy bezpieczeństwa przy różnej wielkości dawek w celu potwierdzenia, że przyczyną niezalecania wyższej dawki 1 g co sześć godzin w wielu wskazaniach nie są względy bezpieczeństwa. W oparciu o przegląd danych z badań klinicznych przedstawionych na poparcie pierwotnego wniosku o dopuszczenie do obrotu, danych z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu i z literatury naukowej CHMP stwierdził, że podczas stosowania skojarzenia imipenemu i cylastatyny w dawkach ≥ 4 g/dobę nie obserwowano nowych problemów dotyczących bezpieczeństwa ani zwiększonego występowania działań niepożądanych w porównaniu z dawkami < 4 g/dobę.

CHMP usunął także niskie dawki 250 mg co sześć godzin ponieważ łagodne zakażenia nie powinny być leczone skojarzeniem imipenemu i cylastatyny. Podsumowując, CHMP przyjął ujednolicone brzmienie punktu 4.2, w tym następujące zalecenia dotyczące dawkowania:

„Dorośli i młodzież

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny > 70 ml/min/1,73 m²), zalecane są następujące schematy dawkowania:

500 mg co sześć godzin LUB

1000 mg co osiem godzin LUB co sześć godzin

*Pacjentom, u których podejrzewa się lub stwierdzono zakażenie wywołane przez mniej wrażliwe gatunki bakterii (takie jak *Pseudomonas aeruginosa*) lub bardzo ciężkie zakażenie (np. pacjenci z gorączką neutropeniczną) zaleca się podawanie dawki 1000 mg co sześć godzin.*

Maksymalna całkowita dawka dobową nie powinna przekraczać 4000 mg na dobę.

Dzieci w wieku 1 roku i starsze

Dawka zalecana u dzieci w wieku ≥ 1 roku wynosi 15 lub 25 mg/kg/dawkę co sześć godzin.

*Pacjentom, u których podejrzewa się lub stwierdzono zakażenie wywołane przez mniej wrażliwe gatunki bakterii (takie jak *Pseudomonas aeruginosa*) lub bardzo ciężkie zakażenie (np. pacjenci z gorączką neutropeniczną) zaleca się podawanie dawki 25 mg/kg co sześć godzin.*

Dzieci w wieku poniżej 1 roku

Ilość danych klinicznych jest niewystarczająca, aby zalecać stosowanie u dzieci poniżej 1. roku życia.”

Punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

CHMP zapoznał się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego odnośnie do tego punktu i wprowadził szereg zmian. CHMP przyjął ujednolicone sformułowanie punktu 4.4, a w szczególności zamieszczono następujące stwierdzenie dotyczące ograniczonej wrażliwości określonych patogenów i jednoczesnego stosowania odpowiedniego środka przeciwko MRSA lub antybiotyku aminoglikozydowego:

*„Przed podjęciem próby leczenia empirycznego należy rozważyć spektrum przeciwbakteryjnego działania skojarzenia imipenemu i cylastatyny, zwłaszcza w stanach zagrożenia życia. Ponadto należy zachować ostrożność ze względu na ograniczoną wrażliwość określonych patogenów, związanych na przykład z bakteryjnymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich, na skojarzenie imipenemu i cylastatyny. Skojarzenie imipenemu i cylastatyny nie jest odpowiednie w leczeniu tych zakażeń, chyba że udokumentowano już rodzaj patogenów chorobotwórczych oraz ich wrażliwość na te antybiotyki albo istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że patogeny, które najprawdopodobniej wywołały zakażenie, będą wrażliwe na tę terapię. W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zakażenia opornym na metycylinę szczepem *Staphylococcus aureus* (ang. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) z zatwierdzonych wskazań można podać jednocześnie stosowny lek działający na MRSA. W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* z zatwierdzonych wskazań można podać jednocześnie antybiotyk aminoglikozydowy (patrz punkt 4.1).”*

Punkty 4.3 – Przeciwwskazania, 4.5 - Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji, 4.6 – Wpływ na płodność, ciążę i laktację, 4.7 - Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, 4.8 - Działania niepożądane, 4.9 – Przedawkowanie, 5.1 - Właściwości farmakodynamiczne, 5.2 - Właściwości farmakokinetyczne i 5.3 - Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

CHMP przyjął ujednolicony tekst tych punktów.

PUNKT 6 – DANE FARMACEUTYCZNE

W punktach 6.3 i 6.6 dodano ostrzeżenie, zgodnie z którym rozcieńczone roztwory należy zużyć niezwłocznie oraz że czas od rozpoczęcia rekonstrukcji do zakończenia wlewu dożylnego nie powinien być dłuższy niż dwie godziny. Ponadto ustalono, że zalecanymi roztworami są 0,9% roztwór chlorku sodu oraz woda do wstrzykiwań, natomiast stosowanie 5% roztworu glukozy ograniczono do wyjątkowych okoliczności, gdy z przyczyn klinicznych nie można zastosować 0,9% roztworu chlorku sodu.

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta

Zważywszy, że:

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyki produktów leczniczych, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta,
- charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostały poddane ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej w Komitecie,

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III dla preparatu Tienam i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I).