

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremlagt af EMA

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Tienam og relaterede navne (se bilag I)

I maj 2009 blev der foretaget en indbringelse for Tienam og relaterede navne i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF. I løbet af denne indbringelsesprocedure indkaldte CHMP til et møde i en udarbejdsgruppe. Tienam er et bredspektret antibakterielt middel tilhørende gruppen af carbapenemer og består af en fast kombination (i forholdet 1:1) af imipenem (et carbapenemantibiotikum, som er et derivat af thienamycin) og cilastatin (en dehydropeptidase I-hæmmer, et renal enzym, som metaboliserer og inaktiverer imipenem). Imipenem er aktivt mod en lang række bakterier, herunder grampositive, aerobe kokker, grampositive, aerobe baciller, gramnegative, aerobe bakterier og anaerobe bakterier. Navnlig fire divergerende indikationer (dvs. gynækologiske infektioner, septikæmi, knogle- og ledinfektioner og endocarditis) og brugen hos børn under 3 år blev drøftet. Tienam blev godkendt i EU i 1985 og er i øjeblikket tilladt i 28 europæiske lande (Norge, Island og alle EU-landene med undtagelse af Danmark). Tienam er godkendt som en intravenøs (IV) formulering: Pulver til infusionsvæske, opløsning 250 mg/250mg og 500 mg/500 mg.

Punkt 4.1 – Terapeutiske indikationer

4.1.1 Intraabdominale infektioner

CHMP fandt, at de af indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsendte data var dokumentation nok for, at imipenem/cilastatin er effektivt i de fleste undersøgelser af behandling af komplicerede intraabdominale infektioner, herunder intraabdominale bylder, peritonitis, komplicerede blindtarmsbetændelser og galdebæreempyem. CHMP noterede sig også den supplerende information i form af sammendrag eller korte publikationer og fandt, at en indikation for komplicerede intraabdominale infektioner var underbygget. CHMP vedtog således følgende harmoniserede indikation:

"komplicerede intraabdominale infektioner"

4.1.2 Nedre luftvejsinfektioner

CHMP noterede sig den foreslåede indikation "nedre luftvejsinfektioner", men fandt, at indikationen ikke var specifik og derfor ikke længere hensigtsmæssig i henhold til retningslinjen om antibakterielle midler. Indehaveren af markedsføringstilladelsen drøftede en række specifikke indikationer, herunder samfundserhvervet pneumoni, cystisk fibrose, nosokomial pneumoni eller respiratorerhvervet pneumoni. CHMP vedtog således følgende harmoniserede indikation:

"svær pneumoni, herunder hospitalserhvervet og respiratorerhvervet pneumoni"

4.1.3 Gynækologiske infektioner

CHMP noterede sig den foreslåede indikation "gynækologiske infektioner", men bemærkede, at drøftelsen af den tilgængelige dokumentation hovedsageligt fokuserede på intra- og post-partum-infektioner. Indehaveren af markedsføringstilladelsen erkendte, at spektret for imipenem/cilastatin ikke omfatter *Chlamydia trachomatis*, og at der er utilstrækkelig dokumentation for, at *Neisseria gonorrhoeae* er et godt mål for behandling med dette lægemiddel. Selv om dataene til støtte for denne indikation er begrænset, fandt CHMP, at følgende harmoniserede indikation var acceptabel:

"intra- og post-partum-infektioner"

4.1.4 Septikæmi

CHMP noterede sig den foreslåede indikation "septikæmi", men bemærkede de begrænsede og forældede kliniske undersøgelsesdata, der foreligger. Der var ikke gennemført eller offentliggjort nogen nyttige sammenligningskontrollerede kliniske undersøgelser i peer-review litteratur fra 2000 til 2010 om denne indikation, og de epidemiologiske undersøgelser var af tvivlsom kvalitet og ikke tilstrækkeligt informative, navnlig med hensyn til den anvendte dosis af imipenem/cilastatin. CHMP anerkendte imidlertid, at der var indberettet høje kliniske helbredelsesrater hos et stort antal patienter med bakterieæmi i forbindelse med de godkendte indikationer. CHMP fandt på grundlag af de fremlagte data indikationen acceptabel og vedtog følgende harmoniserede indikation:

"Tienam kan anvendes til behandling af neutropeniske patienter med feber, der formodes at skyldes en bakterieinfektion."

4.1.5 Urogenitale infektioner

CHMP noterede sig den foreslåede indikation "urogenitale infektioner", men fastslog, at imipenem/cilastatin kun bør anvendes til alvorlige bakterieinfektioner, der formodes at skyldes eller skyldes patogener, som er resistente over for andre beta-lactam-midler og modtagelige for imipenem/cilastatin. Desuden blev betegnelsen "urogenitale infektioner" anset for at være forældet. Selv om de fleste undersøgelser var forældede og/eller af dårlig kvalitet, var CHMP af den opfattelse, at en begrænset indikation ville være berettiget og vedtog derfor følgende harmoniserede indikation:

"komplicerede urinvejsinfektioner"

4.1.6 Knogle- og ledinfektioner

CHMP noterede sig den foreslåede indikation "knogle- og ledinfektioner", men fandt, at de fremsendte data var utilstrækkelige. CHMP vurderede også de begrænsede data fra litteraturkilder og konkluderede, at den påståede brede indikation i behandlingen af knogle- og ledinfektioner ikke kunne understøttes. CHMP drøftede også muligheden for at begrænse indikationen til "*Osteomyelitis*", men der forelå ikke tilstrækkelige data til støtte for denne indikation. Desuden vil en potentiel fejlslagen behandling med Tienam føre til kirurgiske indgreb eller amputationer, som bør betragtes som alvorlige bivirkninger. CHMP mente således, at denne indikation var utilstrækkeligt underbygget, og slettede derfor indikationen.

4.1.7 Infektioner i hud og underliggende væv

CHMP noterede sig den foreslåede indikation "infektioner i hud og underliggende væv". Disse infektioner forårsages for det meste af grampositive bakterier, hvoraf *S. Aureus* er den vigtigste. Imipenem/cilastatin anses ikke for at være det bedste middel mod stafylokokinfektioner, da andre midler som f.eks. halvsyntetiske penicilliner generelt anses for at være mere effektive. Desuden har imipenem/cilastatin ikke nogen virkning mod MRSA og anses derfor ikke for at være et passende antibiotikum til empirisk behandling af infektioner i hud og underliggende væv forårsaget af stafylokokker, da risikoen for udvælgelse af MRSA er ret høj. CHMP noterede sig og vurderede den tilgængelige kliniske undersøgelse og publikationsdata, der dokumenterer, at imipenem/cilastatin er effektivt og tolereres godt i behandling af "komplicerede infektioner i hud og underlæggende væv". CHMP vedtog således følgende harmoniserede indikation:

"komplicerede infektioner i hud og underliggende væv"

4.1.8 Endocarditis

CHMP noterede sig den foreslåede indikation "*endocarditis*", men fandt, at den foreslåede indikation for behandling af endocarditis var utilstrækkeligt dokumenteret. De fremlagte data var meget begrænsede, imipenem/cilastatin anses ikke for at være et af de mest effektive midler mod stafylokokker, og methicillin-resistente stafylokokker er resistente over for imipenem/cilastatin. Desuden er brugen af imipenem i behandlingen af enhver form for endocarditis ikke nævnt i EU's retningslinje om endocarditis, 2004. CHMP fandt derfor ikke, at imipenem/cilastatin var et passende antibiotikum til empirisk behandling af denne livstruende infektion, da risikoen for udvælgelse af MRSA er særlig høj. CHMP slettede derfor indikationen.

4.1.9 Profylakse

CHMP noterede sig den foreslåede indikation "forebyggelse af visse postoperative infektioner hos patienter, der gennemgår forurenede eller potentielt forurenede kirurgiske indgreb, eller når forekomsten af en postoperativ infektion kan være særlig alvorlig", og de data, der blev fremlagt til støtte for indikationen, herunder adskillige offentligtgjorte undersøgelser om evaluering af imipenem eller imipenem/cilastatin som profylaktisk antibiotikabehandling til forebyggelse af postkirurgiske infektioner som følge af kolorektal kirurgi, fjernelse af blindtarm og endoskopisk skleroterapi. CHMP fandt, at imipenem/cilastatin er et bredspektret antibiotikum, som skal anvendes til behandling af alvorlige/livstruende infektioner ledsaget af mikrobiel resistens, og/eller når mikrobiel resistens er

påvist. Uberettiget eller ikke-underbygget profylaktisk anvendelse er ikke acceptabel. CHMP slettede derfor denne indikation.

4.1.10 Behandling af bakterieinfektioner hos neutropeniske patienter med feber

CHMP bemærkede, at selv om der ikke blev fremsendt nogen dobbeltblindede undersøgelser af høj kvalitet sammen med data fra en lang række randomiserede, komparative, open-label undersøgelser, ser imipenem/cilastatin generelt ud til at være egnet til behandling af neutropeniske patienter. Spørgsmålet om anfald hos børn og unge med systemiske maligniteter under behandling med imipenem/cilastatin blev også drøftet, og CHMP hæftede sig ved manglen på dokumentation til støtte for en øget risiko for anfald i denne gruppe. CHMP vedtog således følgende harmoniserede indikation:

"Tienam kan anvendes til behandling af neutropeniske patienter med feber, der formodes at skyldes en bakterieinfektion."

4.1.11 Blandede infektioner

CHMP noterede sig den foreslåede indikation "blandede infektioner", men var af den opfattelse, at denne formulering ikke er i overensstemmelse med de aktuelle antimikrobielle retningslinjer og nyere europæiske lovgivningsbeslutninger, som kræver, at infektionsstedet angives. CHMP slettede derfor denne indikation.

4.1.12 Ingen indikation for behandling af meningitis

CHMP fandt ikke, at dette var en indikation og fjernede denne information i punkt 4.1.

4.1.13 Børn og unge

CHMP vurderede de foreliggende data om brug til børn, navnlig under hensyntagen til to store virknings- og sikkerhedsundersøgelser med børn og unge (*Paediatric Study 1* og *Paediatric Study 2/3*) og den tilgængelige medicinske peer-review litteratur. Den generelle kliniske virkning af imipenem/cilastatin var høj og evaluerbar, og den anvendte dosering var effektiv og sikker. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde et kategoriseret sammendrag af de deltagende patienter i henhold til aldersgruppe som grundlag for drøftelse af behovet for at begrænse brugen af imipenem/cilastatin til børn over 1 år af sikkerhedshensyn. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde en kumulativ gennemgang af indberetninger af bivirkninger for imipenem/cilastatin hos børn mellem 3 måneder og 3 år, hvor der blev påvist i alt 163 tilfælde af bivirkninger i 82 indberetninger. CHMP fandt, at hyppigheden af anfald hos børn < 1 år var uacceptabelt høj, og at denne risiko blev bekræftet af spontane indberetninger af bivirkninger. CHMP fandt derfor, at benefit/risk-forholdet for imipenem/cilastatin til børn under 1 år er negativt, og medtog en erklæring om, at de kliniske data er utilstrækkelige til, at anvendelse til børn under 1 år kan anbefales. Med hensyn til sikkerheden fandt CHMP, at den tilgængelige dokumentation støtter en tilsvarende sikkerhedsprofil for imipenem/cilastatin hos børn sammenlignet med voksne.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Unge og voksne

CHMP mente, at en standarddosis på 500 mg hver 6. time eller 1 g hver 8. time kunne accepteres i lyset af de nuværende farmakokinetiske/farmakodynamiske data, forudsat at der i produktresuméet medtages en anbefaling om, at der skal anvendes en dosis på 1000 mg fire gange om dagen ved infektioner, der formodes at skyldes eller beviseligt skyldes mindre modtagelige organismer (f.eks. *P. aeruginosa*), og ved meget alvorlige infektioner (f.eks. hos neutropeniske patienter med feber).

Børn over 1 år

CHMP mente, at en standarddosis på 15 eller 25 mg/kg/dosis indgivet hver 6. time anbefales til børn ≥ 1 år i lyset af de nuværende farmakokinetiske/farmakodynamiske data. Lægerne blev rådgivet om infektioner, der formodes at skyldes eller beviseligt skyldes mindre modtagelige bakteriearter (f.eks. *Pseudomonas aeruginosa*), og meget alvorlige infektioner (f.eks. hos neutropeniske patienter med feber) med en anbefaling om behandling med 25 mg/kg hver 6. time.

Ældre

På grundlag af information fra de fremsendte undersøgelser fandt CHMP ikke, at en dosisjustering for ældre er påkrævet, undtagen i tilfælde af moderat til svært nedsat nyrefunktion.

Doser \geq 4 gm/dag

CHMP anmodede indehaveren af markedsføringstilladelsen om at gennemføre en relevant sikkerhedsanalyse af alle dosisniveauer for at bekræfte, at den manglende anbefaling af doser over 1 g hver 6. time i flere indikationer ikke var begrundet i sikkerhedsaspekter. CHMP bemærkede, at ingen nye sikkerhedsspørgsmål eller øgede bivirkninger blev observeret ved brug af imipenem/cilastatin doser på \geq 4 gm/dag sammenlignet med doser på $<$ 4 gm/dag baseret på en gennemgang af kliniske undersøgelsesdata i de oprindelige WMA, data om sikkerhed efter markedsføring og litteraturen.

CHMP slettede også de lave doser på 250 mg hver 6. time, da milde infektioner ikke bør behandles med imipenem/cilastatin. CHMP vedtog således en harmoniseret tekst til punkt 4.2 med følgende dosisbefalinger:

"Unge og voksne

For patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance på $>$ 70 ml/min/1,73 m²) er det anbefalede dosisregimen:

500 mg hver 6. time ELLER

1000 mg hver 8. time ELLER hver 6. time

Det anbefales, at infektioner, der formodes at skyldes eller beviseligt skyldes mindre modtagelige bakteriearter (f.eks. Pseudomonas aeruginosa), og meget alvorlige infektioner (f.eks. hos neutropeniske patienter med feber) skal behandles med 1000 mg hver 6. time.

Den samlede daglige maksimumsdosis bør ikke overskride 4000 mg/dag.

Børn \geq 1 år

For børn \geq 1 år er den anbefalede dosis 15 eller 25 mg/kg/dosis hver 6. time.

Det anbefales, at infektioner, der formodes at skyldes eller beviseligt skyldes mindre modtagelige bakteriearter (f.eks. Pseudomonas aeruginosa), og meget alvorlige infektioner (f.eks. hos neutropeniske patienter med feber) behandles med 25 mg/kg hver 6. time.

Børn $<$ 1 år

De kliniske data er ikke tilstrækkelige til, at behandling af børn under 1 år kan anbefales."

Punkt 4.4 - Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

CHMP noterede sig forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen til dette punkt og foretog en række ændringer. CHMP vedtog en harmoniseret formulering af punkt 4.4, og navnlig følgende erklæring om bestemte patogeners begrænsede modtagelighed og den samtidige anvendelse af et passende middel mod MRSA eller af en aminoglykosid blev medtaget:

"Imipenem/cilastatins antibakterielle spektrum bør tages i betragtning, navnlig i livstruende situationer, før der indledes en empirisk behandling. Desuden bør der udvises forsigtighed på grund af den begrænsede modtagelighed af specifikke patogener i tilknytning til bakterieinfektioner i hud og underliggende væv. Imipenem/cilastatin er ikke egnet til behandling af disse former for infektioner, medmindre patogenet allerede er dokumenteret og vides at være modtageligt, eller når der er en meget stor formodning om, at de mest sandsynlige patogener vil være modtagelige for behandling. Samtidig brug af et passende middel mod MRSA kan være indiceret, når MRSA-infektioner formodentlig eller beviseligt er involveret i de godkendte indikationer. Samtidig brug af et aminoglykosid kan være indiceret, når Pseudomonas aeruginosa-infektioner antageligt eller beviseligt er involveret i de godkendte indikationer (jf. punkt 4.1).

Punkt 4.3 – Kontraindikationer, 4.5 – Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion, 4.6 – Fertilitet, graviditet og amning, 4.7 – Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, 4.8 – Bivirkninger, 4.9 – Overdosering, 5.1 – Farmakodynamiske egenskaber, 5.2 – Farmakokinetiske egenskaber og 5.3 – Prækliniske sikkerhedsdata

CHMP vedtog således en harmoniseret tekst til disse punkter.

Punkt 6 – Farmaceutiske oplysninger

I punkt 6.3 og 6.6 blev der tilføjet en advarsel om, at opløsninger skal anvendes straks, og at tiden mellem påbegyndelsen af rekonstitutionen og afslutningen af den intravenøse infusion ikke bør overstige to timer. Derudover blev de anbefalede opløsninger angivet som værende 0,9 % natriumkloridopløsning og vand til injektion, men anvendelsen af 5 % glukose blev begrænset til særlige omstændigheder, hvor 0,9 % natriumklorid ikke kan anvendes af kliniske årsager.

Begrundelser for ændring af produktresumé, etikettering og indlægsseddel

Ud fra følgende betragtninger:

- Formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen
- produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på baggrund af den fremsendte dokumentation og udvalgets videnskabelige drøftelse,

anbefalede CHMP ændringen af de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Tienam og relaterede navne (se bilag I).