

Bilaga II

Europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga slutsatser och skälen till ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Tienam och associerade namn (se bilaga I)

Ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 30 i direktiv 2001/83, i dess senaste lydelse, inleddes i maj 2009 för Tienam och associerade namn. Under förfarandet sammankallade CHMP ett möte för förslagsgruppen. Tienam är ett bredspektrumantibiotikum som tillhör gruppen karbapenemer och består av en fast kombination (1:1) av imipenem (ett karbapenem-antibiotikum som är ett derivat av tienamycin) och cilastatin (en hämmare av dehydropeptidas I, ett njurenzym som metaboliserar och inaktiverar imipenem). Imipenem har effekt på en mängd olika bakterier, inklusive grampositiva aeroba kocker, grampositiva aeroba baciller, gramnegativa aeroba bakterier och anaeroba. I synnerhet diskuterades fyra divergerande indikationer (dvs. gynekologiska infektioner, septikemi, skelett- och ledinfektioner, samt endokardit) och användning till pediatrika patienter som är yngre än 3 år. Tienam godkändes i EU 1985 och är för närvarande godkänt i 28 europeiska länder (Norge, Island och alla EU-länder med undantag för Danmark). Tienam är godkänt som en intravenös (i.v.) formulering: pulver till infusionsvätska, lösning, 250 mg/250 mg och 500 mg/500 mg.

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

4.1.1 Intraabdominella infektioner

CHMP ansåg att de data som lämnats av innehavaren av godkännande för försäljning omfattade tillräckliga bevis på att imipenem/cilastatin är effektivt i de flesta studier vid behandling av komplicerade intraabdominella infektioner inklusive t.ex. intraabdominella abscesser, peritonit, komplicerad appendicit och gallblåseempyem. CHMP beaktade också ytterligare information i form av abstrakt eller korta publikationer och ansåg att det fanns stöd för en indikation för komplicerade intraabdominella infektioner. Slutligen antog CHMP följande harmoniserade indikation:

”komplicerade intraabdominella infektioner”

4.1.2 Nedre luftvägsinfektioner

CHMP beaktade den föreslagna indikationen ”nedre luftvägsinfektioner”, men ansåg att indikationen vara ospecifik och därför inte längre lämplig, enligt riktlinjerna för antibakteriella medel. Innehavaren av godkännande för försäljning diskuterade ett antal specifika indikationer, däribland samhällsförvärd pneumoni, cystisk fibros, nosokomial pneumoni eller ventilatorassocierad pneumoni. Slutligen antog CHMP följande harmoniserade indikation:

”svår pneumoni inklusive sjukhus- och ventilatorassocierad pneumoni”

4.1.3 Gynekologiska infektioner

CHMP beaktade den föreslagna indikationen ”gynekologiska infektioner”, men anmärkte att diskussionen i tillgänglig dokumentation huvudsakligen fokuserade på intra- och postpartuminfektioner. Innehavaren av godkännande för försäljning medgav att spektrumet för imipenem/cilastatin inte omfattar *Chlamydia trachomatis*, och att det inte finns tillräckliga bevis för att *Neisseria gonorrhoeae* är ett bra terapimål för detta läkemedel. Även om de data som stödjer denna indikation är begränsade, ansåg CHMP att följande harmoniserade indikation var godtagbar:

”intra- och postpartuminfektioner”

4.1.4 Septikemi

CHMP beaktade den föreslagna indikationen ”septikemi”, men anmärkte på de begränsade och gamla kliniska data som var tillgängliga. Det fanns inga användbara komparatorkontrollerade kliniska prövningar som genomförts och publicerats i vetenskapligt granskad litteratur från 2000 till och med 2010 inom denna indikation och de epidemiologiska studierna var av tvivelaktig kvalitet och inte tillräckligt informativa, i synnerhet i fråga om den använda dosen av imipenem/cilastatin. CHMP medgav dock att höga kliniska tillfrisknandefrekvenser rapporterats hos ett stort antal patienter med bakteriemi i samband med de godkända indikationerna. Baserat på de data som presenterats ansåg CHMP slutligen att indikationen var godtagbar och antog följande harmoniserade indikation:

”Tienam kan användas vid behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakterieinfektion.”

4.1.5 Urogenitala infektioner

CHMP beaktade den föreslagna indikationen ”urogenitala infektioner”, men konstaterade att imipenem/cilastatin endast bör användas vid svåra bakterieinfektioner som misstänks bero eller beror på patogener som är resistenta mot andra betalaktamer och känsliga för imipenem/cilastatin. Dessutom ansågs termen ”urogenitala infektioner” vara föråldrad. Även om de flesta studier var föråldrade och/eller av dålig kvalitet, ansåg CHMP att en begränsad indikation skulle vara motiverad och antog slutligen följande harmoniserade indikation:

”komplicerade urinvägsinfektioner”

4.1.6 Skelett- och ledinfektioner

CHMP beaktade den föreslagna indikationen ”skelett- och ledinfektioner”, men ansåg att de data som lämnats in var otillräckliga. CHMP bedömde också begränsade data från litteraturkällor och drog slutsatsen att den begärda, breda indikationen för behandling av skelett- och ledinfektioner inte kunde styrkas. CHMP diskuterade också möjligheten att begränsa indikationen till ”osteomyelit”, men det fanns dock inte tillräckligt med data som stödjer denna indikation. Dessutom kan en eventuellt misslyckad behandling med Tienam leda till kirurgiska ingrepp eller amputationer som bör betraktas som allvarliga, negativa resultat. CHMP ansåg slutligen att denna indikation var otillräckligt dokumenterad och strök därför indikationen.

4.1.7 Hud- och mjukdelsinfektioner

CHMP beaktade den föreslagna indikationen ”hud- och mjukdelsinfektioner”. Dessa infektioner orsakas oftast av grampositiva bakterier och *S. aureus* är den viktigaste. Imipenem/cilastatin anses inte vara det bästa läkemedlet mot stafylokocker, eftersom andra läkemedel såsom semisyntetiska penicilliner i allmänhet anses vara mer effektiva. Dessutom har imipenem/cilastatin inte någon effekt på MRSA och anses därför inte vara ett lämpligt antibiotikum för empirisk behandling av hud- och mjukdelsinfektioner orsakade av stafylokocker, eftersom risken för att MRSA selekteras fram är ganska hög. CHMP beaktade och bedömde tillgängliga kliniska prövnings- och publikationsdata som visade att imipenem/cilastatin är effektivt och tolereras väl vid behandling av ”komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner”. Slutligen antog CHMP följande harmoniserade indikation:

”komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner”

4.1.8 Endokardit

CHMP beaktade den föreslagna indikationen ”endokardit”, men ansåg att den begärda indikationen för behandling av endokardit var otillräckligt dokumenterad. De data som presenterades var mycket otillräckliga och imipenem/cilastatin anses inte vara ett av de mest effektiva läkemedlen mot stafylokocker och meticillinresistenta stafylokocker är kända för att vara resistenta mot imipenem/cilastatin. Dessutom har användning av imipenem vid behandling av endokardit av någon typ inte nämnts i EU:s riktlinjer för endokardit 2004. Därför ansåg CHMP inte att imipenem/cilastatin var ett lämpligt antibiotikum för empirisk behandling av denna livshotande infektion, eftersom risken för att MRSA selekteras fram är särskilt hög. Slutligen strök CHMP därför indikationen.

4.1.9 Profylax

CHMP beaktade den föreslagna indikationen ”förebyggande av vissa postoperativa infektioner hos patienter som genomgår kontaminerade eller potentiellt kontaminerade kirurgiska ingrepp eller där förekomsten av postoperativ infektion kan vara särskilt allvarlig” och de data som tillhandahölls som stöd för indikationen, inklusive flera publicerade studier som utvärderade imipenem eller imipenem/cilastatin som profylaktisk antibiotikabehandling för att förhindra postoperativa infektioner till följd av kolorektal kirurgi, appendektomi och endoskopisk skleroterapi. CHMP ansåg att imipenem/cilastatin är ett bredspektrumantibiotikum som ska användas vid behandling av svåra/livshotande infektioner som är förenade med mikrobiell resistens och/eller när mikrobiell resistens påvisas. Omotiverad eller otillräckligt underbyggd profylaktisk användning är inte godtagbar. CHMP strök därför denna indikation.

4.1.10 Behandling av bakterieinfektioner hos patienter med febril neutropeni

CHMP beaktade att det totalt sett hade lämnats in dubbelblinda studier tillsammans med data från ett ansevärt antal randomiserade, jämförande öppna studier, även om de inte hade någon hög kvalitet, och drog slutsatsen att imipenem/cilastatin verkar vara lämpligt för behandling av neutropena patienter. Problemet med krampanfall hos pediatrika patienter med systemiska maligniteter vid behandling med imipenem/cilastatin diskuterades också och CHMP lugnades av avsaknaden av bevis på ökad risk för krampanfall hos denna population. Slutligen antog CHMP följande harmoniserade indikation:

”Tienam kan användas vid behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakterieinfektion.”

4.1.11 Blandade infektioner

CHMP beaktade den föreslagna indikationen ”blandade infektioner”, men ansåg att denna lydelse inte överensstämmer med nuvarande antimikrobiella riktlinjer och nya beslut från europeiska tillsynsmyndigheter, vilka kräver att ett infektionsställe anges. CHMP strök därför denna indikation.

4.1.12 Icke-indikation vid behandling av meningit

CHMP ansåg inte att detta var en indikation och tog bort denna information från avsnitt 4.1.

4.1.13 Pediatrik användning

CHMP bedömde tillgängliga data avseende användning hos barn, och tog i synnerhet hänsyn till två stora pediatrika effekt-/säkerhetsstudier (*Paediatric Study 1* och *Paediatric Study 2/3*) samt tillgänglig, vetenskapligt granskad medicinsk litteratur. Den totala kliniska effekten av imipenem/cilastatin var hög och patienterna utvärderingsbara, och den använda dosen var effektiv och säker. Innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll en sammanfattning, där de rekryterade patienterna delats in efter åldersgrupper, för att ge underlag för en diskussion om behovet av säkerhetsskäl begränsa användningen av imipenem/cilastatin till barn över 1 års ålder. Innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll en kumulativ översikt över biverkningsrapporter som inkommit för pediatrika patienter i åldern 3 månader till 3 år, i vilken totalt 163 händelser identifierades i 82 rapporter. CHMP ansåg att frekvensen av krampanfall i den pediatrika populationen <1 år var oacceptabelt hög och att denna risk bekräftades av spontana biverkningsrapporter. CHMP ansåg därför att nytta-risk-förhållandet för imipenem/cilastatin hos barn under 1 års ålder är negativt och lade till en formulering om att kliniska data är otillräckliga för att rekommendera dosering till barn under 1 års ålder. När det gäller säkerhet ansåg CHMP att tillgänglig dokumentation ger stöd för en säkerhetsprofil för imipenem/cilastatin som är likartad hos barn och vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna och ungdomar

CHMP ansåg att mot bakgrund av nuvarande kliniska och farmakokinetiska/farmakodynamiska data kan en standarddos på 500 mg var sjätte timme eller 1 g var åttonde timme accepteras, förutsatt att en rekommendation infogas i produktresumén, vilken anger att för infektioner som misstänks eller visas vara orsakade av mindre känsliga organismer (t.ex. *P. aeruginosa*) och för mycket svåra infektioner (t.ex. neutropena patienter med feber) ska 1 000 mg fyra gånger dagligen användas.

Pediatrika patienter över 1 års ålder

CHMP ansåg att mot bakgrund av nuvarande kliniska och farmakokinetiska/farmakodynamiska data rekommenderas en standarddos på 15 eller 25 mg/kg/dos var sjätte timme för pediatrika patienter ≥1 år. Råd till läkare gavs avseende infektioner som misstänks eller visas vara orsakade av mindre känsliga bakteriearter (t.ex. *Pseudomonas aeruginosa*) och mycket svåra infektioner (t.ex. neutropena patienter med feber), då behandling med 25 mg/kg var sjätte timme rekommenderas.

Äldre population

Baserat på information från inlämnade studier ansåg CHMP att ingen dosjustering krävs hos äldre patienter, förutom vid måttligt till gravt nedsatt njurfunktion.

Doser ≥ 4 g/dag

CHMP uppmanade innehavaren av godkännande för försäljning att genomföra en relevant säkerhetsanalys på alla dosnivåer för att bekräfta att skälet för att inte rekommendera den högre dosen 1 g var sjätte timme vid flera indikationer inte berodde på säkerhetsaspekter. CHMP konstaterade att inga nya säkerhetsproblem eller ökade biverkningar observerades vid användning av doser av imipenem/cilastatin på ≥ 4 g/dag jämfört med doser på < 4 g/dag, baserat på översikten över kliniska prövningsdata i den ursprungliga WMA, PMS-data och litteraturen.

CHMP strök även de låga doserna 250 mg var sjätte timme, eftersom lindriga infektioner inte bör behandlas med imipenem/cilastatin. Slutligen antog CHMP en harmoniserad formulering för avsnitt 4.2 omfattande följande dosrekommendationer:

”Vuxna och ungdomar

För patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance > 70 ml/min/1,73 m²) är de rekommenderade dosregimerna:

500 mg var sjätte timme ELLER

1 000 mg var åttonde timme ELLER var sjätte timme

Det rekommenderas att infektioner som misstänks eller visas vara orsakade av mindre känsliga bakteriearter (såsom Pseudomonas aeruginosa) och mycket svåra infektioner (t.ex. neutropena patienter med feber) behandlas med 1 000 mg var sjätte timme.

Högsta totala dagliga dosen ska inte överstiga 4 000 mg/dag.

Pediatrik population ≥ 1 års ålder

För pediatrika patienter ≥ 1 års ålder är rekommenderad dos 15 eller 25 mg/kg/dos var sjätte timme.

Det rekommenderas att infektioner som misstänks eller visas vara orsakade av mindre känsliga bakteriearter (såsom Pseudomonas aeruginosa) och mycket svåra infektioner (t.ex. neutropena patienter med feber) behandlas med 25 mg/kg var sjätte timme.

Pediatrik population < 1 års ålder

Kliniska data är otillräckliga för att rekommendera dosering för barn under 1 års ålder.”

Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet

CHMP beaktade förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning när det gällde detta avsnitt och gjorde ett antal revideringar. CHMP antog en harmoniserad formulering för avsnitt 4.4 och i synnerhet inkluderades följande uppgift om begränsad känslighet hos specifika patogener och samtidig användning av ett lämpligt läkemedel mot MRSA eller av en aminoglykosid:

”Det antibakteriella spektrumet för imipenem/cilastatin bör beaktas, i synnerhet vid livshotande tillstånd, innan empirisk behandling inleds. På grund av specifika patogens begränsade känslighet för imipenem/cilastatin i samband med t.ex. bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner bör försiktighet iakttas. Imipenem/cilastatin är inte lämpligt för behandling av dessa infektionstyper, såvida inte patogenen redan är dokumenterad och känd för att vara känslig eller om det finns en mycket stark misstanke om den/de mest sannolika patogenen/patogenerna skulle lämpa sig för behandling. Samtidig användning av ett lämpligt läkemedel mot MRSA kan vara indicerat om MRSA-infektioner misstänks eller visas vara involverade vid de godkända indikationerna. Samtidig användning av en aminoglykosid kan vara indicerat om Pseudomonas aeruginosa-infektioner misstänks eller visas vara involverade vid de godkända indikationerna (se avsnitt 4.1)”

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer, 4.5 - Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner, 4.6 – Fertilitet, graviditet och amning, 4.7 – Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, 4.8 - Biverkningar, 4.9 – Överdoser, 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper, 5.2 – Farmakokinetiska egenskaper och 5.3 – Prekliniska säkerhetsuppgifter

CHMP antog en harmoniserad formulering för dessa avsnitt.

AVSNITT 6 – FARMACEUTISKA UPPGIFTER

I avsnitt 6.3 och 6.6 tillades en varning som enligt vilken utspädda lösningar ska användas omedelbart och intervallet från när beredningen börjar till slutet av den intravenösa infusionen inte ska överstiga två timmar. Dessutom specificerades att de rekommenderade lösningarna var 0,9 procent natriumkloridlösning och vatten för injektionsvätskor, medan användning av 5 procent glukos begränsades till undantagsfall där 0,9 procent natriumklorid inte kan användas av kliniska skäl.

Skäl till ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln

CHMP har rekommenderat ändring av godkännandena för försäljning av Tienam och associerade namn (se bilaga I) för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln finns i bilaga III med beaktande av följande:

- Hänskjutningen gällde harmonisering av produktresumé, märkning och bipacksedel.
- Produktresuméer, märkning och bipacksedel, enligt förslag från innehavarna av godkännande för försäljning, har bedömts utifrån inlämnad dokumentation och vetenskaplig diskussion inom kommittén.