

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter, opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau

Wetenschappelijke conclusies

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Tienam en aanverwante namen (zie bijlage I)

In mei 2009 werd een verwijzing voor Tienam en aanverwante namen gestart krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83, zoals gewijzigd. In de loop van de procedure werd door het CHMP een vergadering van de redactiegroep bijeengeroepen. Tienam is een breed spectrum antibacterieel middel dat behoort tot de groep carbapenems en bestaat uit een vaste combinatie (verhouding 1:1) van imipenem (een carbapenem-antibioticum dat een derivaat is van thienamycine) en cilastatine (een remmer van dehydropeptidase-I, een nierenzym dat imipenem metaboliseert en inactieveert). Imipenem vertoont een werking tegen een groot aantal verschillende bacteriën, waaronder grampositieve aerobe kokken, grampositieve aerobe bacillen, gramnegatieve aerobe bacteriën, en anaerobe bacteriën. In het bijzonder werden vier uiteenlopende indicaties (gynaecologische infecties, sepsis, bot- en gewrichtsinfecties, en endocarditis) en de toepassing bij pediatrische patiënten jonger dan 3 jaar besproken. Tienam werd in 1985 goedgekeurd in de EU en is op dit moment toegelaten in 28 Europese landen (Noorwegen, IJsland en alle EU-landen met uitzondering van Denemarken). Tienam is goedgekeurd als een intraveneuze toedieningsvorm: poeder voor oplossing voor infusie, 250 mg/250 mg en 500 mg/500 mg.

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

4.1.1 Intra-abdominale infecties

Het CHMP was van oordeel dat de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte gegevens voldoende aantoonde dat imipenem/cilastatine werkzaam is in de meeste onderzoeken naar de behandeling van gecompliceerde intra-abdominale infecties, waaronder intra-abdominale abcessen, peritonitis, gecompliceerde appendicitis en galblaasempyeem. Het CHMP nam daarnaast kennis van de aanvullende informatie in de vorm van samenvattingen of korte publicaties, en was van oordeel dat een indicatie voor gecompliceerde intra-abdominale infecties werd ondersteund. Uiteindelijk keurde het CHMP de volgende geharmoniseerde indicatie goed:

"gecompliceerde intra-abdominale infecties"

4.1.2 Ondersteluchtweginfecties

Het CHMP nam kennis van de voorgestelde indicatie "ondersteluchtweginfecties", maar was van oordeel dat de indicatie niet-specifiek en daarom niet langer passend was, overeenkomstig het richtsnoer voor antibacteriële middelen. De vergunninghouder besprak een aantal specifieke indicaties, waaronder buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking (community-acquired pneumonia, CAP), cystische fibrose, nosocomiale en beademingsgerelateerde pneumonie. Uiteindelijk keurde het CHMP de volgende geharmoniseerde indicatie goed:

"ernstige pneumonie, waaronder nosocomiale en beademingsgerelateerde pneumonie"

4.1.3 Gynaecologische infecties

Het CHMP nam kennis van de voorgestelde indicatie "gynaecologische infecties", maar merkte op dat de bespreking van de beschikbare documentatie zich hoofdzakelijk concentreerde op intra- en postpartuminfecties. De vergunninghouder erkende dat het spectrum van imipenem/cilastatine niet *Chlamydia trachomatis* omvat en dat er onvoldoende bewijs is dat dit middel een goede behandeling vormt voor *Neisseria gonorrhoeae*. Hoewel gegevens ter ondersteuning van deze indicatie beperkt zijn, was het CHMP van oordeel dat de volgende geharmoniseerde indicatie aanvaardbaar was:

"intra- en postpartuminfecties"

4.1.4 Sepsis

Het CHMP nam kennis van de voorgestelde indicatie "sepsis", maar maakte een opmerking over de beperkte en oude klinische onderzoeksgegevens die beschikbaar waren. Er werden van 2000 tot en met 2010 voor deze indicatie geen bruikbare comparatorgecontroleerde klinische onderzoeken uitgevoerd en gepubliceerd in de peer-reviewed literatuur, en de epidemiologische onderzoeken waren van twijfelachtige kwaliteit en onvoldoende informatief, met name wat betreft de gebruikte dosering van imipenem/cilastatine. Het CHMP erkende echter dat er onder een groot aantal patiënten met bacteriëmie gerelateerd aan de goedgekeurde indicaties hoge percentages voor klinische genezing werden gemeld. Uiteindelijk oordeelde het CHMP op grond van de gepresenteerde gegevens dat de indicatie aanvaardbaar was en keurde de volgende geharmoniseerde indicatie goed:

"Tienam kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropene patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie."

4.1.5 Urogenitale infecties

Het CHMP nam kennis van de voorgestelde indicatie "urogenitale infecties", maar verklaarde dat imipenem/cilastatine uitsluitend zou mogen worden gebruikt bij ernstige bacteriële infecties die vermoedelijk of zeker zijn veroorzaakt door pathogenen die resistent zijn voor andere bètalactamantibiotica en die gevoelig zijn voor imipenem/cilastatine. Daarnaast werd term "urogenitale infecties" als verouderd beschouwd. Hoewel de meeste onderzoeken verouderd en/of van slechte kwaliteit waren, was het CHMP van oordeel dat een beperkte indicatie gerechtvaardigd zou zijn en keurde uiteindelijk de volgende geharmoniseerde indicatie goed:

"gecompliceerde urineweginfecties"

4.1.6 Bot- en gewrichtsinfecties

Het CHMP nam kennis van de voorgestelde indicatie "bot- en gewrichtsinfecties", maar oordeelde dat de overgelegde gegevens onvoldoende waren. Het CHMP beoordeelde daarnaast de beperkte gegevens uit literatuurbronnen en concludeerde dat de geclaimde brede indicatie bij de behandeling van bot- en gewrichtsinfecties niet kon worden ondersteund. Het CHMP besprak daarnaast de mogelijkheid van beperking van de indicatie tot "*osteomyelitis*"; er waren echter onvoldoende gegevens die deze indicatie ondersteunen. Daarnaast kan het potentiële falen van behandeling met Tienam leiden tot chirurgisch ingrijpen of amputaties, die moeten worden beschouwd als ernstige ongewenste gevolgen. Uiteindelijk was het CHMP van oordeel dat deze indicatie onvoldoende was onderbouwd; daarom werd deze indicatie geschrapt.

4.1.7 Infecties van huid en weke delen

Het CHMP nam kennis van de voorgestelde indicatie "infecties van huid en weke delen". Deze infecties worden voornamelijk veroorzaakt door grampositieve bacteriën, waarvan *S. aureus* de belangrijkste is. Imipenem/cilastatine wordt niet beschouwd als het beste middel tegen stafylokokken, aangezien andere middelen als semisynthetische penicillinesoorten in het algemeen als werkzamer worden beoordeeld. Daarbij vertoont imipenem/cilastatine geen werking tegen MRSA en wordt het daarom niet als een passend antibioticum beschouwd voor de empirische behandeling van infecties van huid en weke delen veroorzaakt door stafylokokken, aangezien het risico van MRSA tamelijk hoog is. Het CHMP nam kennis van en beoordeelde het beschikbare klinische onderzoek en de gepubliceerde gegevens waaruit blijkt dat imipenem/cilastatine werkzaam is en goed wordt verdragen bij de behandeling van "gecompliceerde infecties van huid en weke delen". Uiteindelijk keurde het CHMP de volgende geharmoniseerde indicatie goed:

"gecompliceerde infecties van huid en weke delen"

4.1.8 Endocarditis

Het CHMP nam kennis van de voorgestelde indicatie "*endocarditis*", maar was van oordeel dat de geclaimde indicatie bij de behandeling van endocarditis onvoldoende was onderbouwd. De gepresenteerde gegevens waren zeer beperkt en imipenem/cilastatine wordt niet beschouwd als een van de meest werkzame middelen tegen stafylokokken; daarbij is bekend dat meticillineresistente stafylokokken ook resistent zijn tegen imipenem/cilastatine. Bovendien is de toepassing van imipenem in de Europese richtlijn van 2004 voor endocarditis bij de behandeling van geen enkel type endocarditis vermeld. Daarom vond het CHMP imipenem/cilastatine geen geschikt antibioticum voor de empirische behandeling van deze levensbedreigende infectie aangezien het risico van MRSA bijzonder hoog is. Daarom schrapte het CHMP uiteindelijk deze indicatie.

4.1.9 Profylaxe

Het CHMP nam kennis van de voorgestelde indicatie "preventie van bepaalde postoperatieve infecties bij patiënten die een gecontamineerde of potentieel gecontamineerde operatieve ingreep ondergaan of in gevallen waar het optreden van een postoperatieve infectie uitermate ernstig zou kunnen zijn" en van de gegevens verstrekt ter ondersteuning van de indicatie, waaronder een aantal gepubliceerde onderzoeken waarin imipenem of imipenem/cilastatine werd beoordeeld als profylactische antibiotische behandeling voor de preventie van postoperatieve infecties na colorectale chirurgie, appendectomie en endoscopische sclerotherapie. Het CHMP was van oordeel dat imipenem/cilastatine een breedspectrum antibioticum is dat moet worden gebruikt bij de behandeling van ernstige/levensbedreigende infecties waarbij sprake is van microbiële resistentie en/of wanneer microbiële resistentie is aangetoond. Onrechtmatige en niet-onderbouwde profylactische toepassing is niet aanvaardbaar. Daarom schrapte het CHMP deze indicatie.

4.1.10 Behandeling van bacteriële infecties bij patiënten met febriële neutropenie

Het CHMP merkte op dat er over het algemeen dubbelblinde, zij het niet kwalitatief goede onderzoeken werden overgelegd, samen met gegevens afkomstig van een aanzienlijk aantal gerandomiseerde, vergelijkende open-label onderzoeken en concludeerde dat imipenem/cilastatine geschikt lijkt te zijn voor de behandeling van neutropene patiënten. Het probleem van epileptische aanvallen bij pediatrische patiënten met systemische maligniteiten tijdens behandeling met imipenem/cilastatine werd eveneens besproken; het CHMP werd gerustgesteld door het ontbreken van bewijs voor een verhoogd risico van epileptische aanvallen in deze populatie. Uiteindelijk heeft het CHMP de volgende geharmoniseerde indicatie goedgekeurd:

"Tienam kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropene patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie."

4.1.11 Gemengde infecties

Het CHMP nam kennis van de voorgestelde indicatie "gemengde infecties", maar was van oordeel dat deze formulering niet conform de huidige antimicrobiële richtsnoeren en recente Europese regelgevende besluiten is, die vereisen dat de plaats van de infectie wordt gespecificeerd. Daarom schrapte het CHMP deze indicatie.

4.1.12 Non-indicatie bij de behandeling van meningitis.

Het CHMP beschouwde dit niet als een indicatie en verwijderde de informatie uit rubriek 4.1.

4.1.13 Gebruik bij pediatrische patiënten

Het CHMP beoordeelde de beschikbare gegevens over toepassing bij kinderen en hield daarbij in het bijzonder rekening met 2 grootschalige pediatrische onderzoeken naar werkzaamheid/veiligheid (*pediatriesch onderzoek 1* en *pediatriesch onderzoek 2/3*) en de beschikbare peer-reviewed medische literatuur. De algehele klinische werkzaamheid van imipenem/cilastatine was hoog en beoordeelbare patiënten en de gebruikte dosering was werkzaam en veilig. De vergunninghouder verstrekke een naar leeftijdsgroep ingedeelde samenvatting van de aan de onderzoeken deelnemende patiënten om een basis te bieden voor een discussie over de noodzaak om bij kinderen ouder dan 1 jaar om veiligheidsredenen de toepassing van imipenem/cilastatine te beperken. De vergunninghouder verstrekke een cumulatieve beoordeling van meldingen van ongewenste voorvallen met imipenem/cilastatine bij pediatrische patiënten van 3 maanden tot 3 jaar oud, waarin sprake was van 82 meldingen met in totaal 163 gebeurtenissen. Het CHMP was van oordeel dat de frequentie van epileptische aanvallen bij de pediatrische populatie <1 jaar onaanvaardbaar hoog was en dat dit risico werd bevestigd door spontane meldingen van ongewenste voorvallen. Daarom was het CHMP van oordeel dat de baten-risicoverhouding voor imipenem/cilastatine bij kinderen jonger dan 1 jaar negatief is en voegde een verklaring toe dat de klinische gegevens onvoldoende zijn om een dosering bij kinderen jonger dan 1 jaar aan te bevelen. Ten aanzien van veiligheid was het CHMP van oordeel dat de beschikbare documentatie voor kinderen een veiligheidsprofiel voor imipenem/cilastatine ondersteunt dat vergelijkbaar is met dat voor volwassenen.

4.2 – Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en adolescenten.

Het CHMP was van mening dat in het licht van de huidige klinische en farmacokinetische/farmacodynamische gegevens een standaarddosis van 500 mg elke 6 uur of 1 g elke 8 uur aanvaardbaar is, mits in de samenvatting van de productkenmerken een aanbeveling wordt opgenomen dat voor infecties waarvan wordt vermoed of is bewezen dat ze zijn veroorzaakt door minder gevoelige organismen (bijv. *P. aeruginosa*), en voor zeer ernstige infecties (bijv. bij neutropene patiënten met koorts) de dosering 1 000 mg viermaal daags dient te worden gebruikt.

Pediatrische patiënten ouder dan 1 jaar

Het CHMP was van mening dat in het licht van de huidige klinische en farmacokinetische/farmacodynamische gegevens voor pediatrische patiënten ≥ 1 jaar een standaarddosis van 15 of 25 mg/kg/dosis elke 6 uur aan te bevelen is. Er werd aan artsen advies verstrekt inzake infecties waarvan wordt vermoed of is bewezen dat ze zijn veroorzaakt door minder gevoelige bacteriesoorten (bijv. *Pseudomonas aeruginosa*), en zeer ernstige infecties (bijv. bij neutropene patiënten met koorts) waarin behandeling met 25 mg/kg elke 6 uur wordt aanbevolen.

Ouderen

Op grond van informatie afkomstig uit de overgelegde onderzoeken was het CHMP van oordeel dat bij ouderen geen dosisaanpassing vereist is, met uitzondering van gevallen van matige tot ernstige nierfunctiestoornis.

Doses ≥ 4 g/dag

Het CHMP verzocht de vergunninghouder een relevante veiligheidsanalyse uit te voeren van de verschillende dosisniveaus om te bevestigen dat veiligheidsaspecten niet de reden waren dat er voor een aantal indicaties geen hogere dosis dan 1 g elke 6 uur werd aanbevolen. Het CHMP merkte op dat er op grond van het overzicht van gegevens uit klinische onderzoeken in de oorspronkelijke WMA-gegevens, de postmarketing-veiligheidsgegevens en de literatuur geen nieuwe veiligheidsproblemen of verergering van bijwerkingen werden waargenomen bij de toepassing van imipenem/cilastatine in doses van ≥ 4 g/dag vergeleken met doses van <4 g/dag.

Het CHMP schrapt daarnaast de lage doses van 250 mg om de 6 uur, aangezien lichte infecties niet moeten worden behandeld met imipenem/cilastatine. Uiteindelijk heeft het CHMP een geharmoniseerde formulering voor rubriek 4.2 goedgekeurd met de volgende aanbevelingen voor de dosering:

"Volwassenen en adolescenten

Voor patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring van >70 ml/min/1,73 m²) zijn de aanbevolen behandelingschema's:

500 mg elke 6 uur OF

1 000 mg elke 8 uur OF 6 uur.

Aanbevolen wordt infecties waarvan wordt vermoed of is bewezen dat ze zijn veroorzaakt door minder gevoelige bacteriesoorten (bijv. Pseudomonas aeruginosa), en zeer ernstige infecties (bijv. bij neutropene patiënten met koorts) te behandelen met 1 000 mg elke 6 uur.

De maximale totale dagdosis mag niet hoger zijn dan 4 000 mg/dag.

Pediatrische patiënten ≥ 1 jaar

Voor pediatrische patiënten ≥ 1 jaar bedraagt de aanbevolen dosis 15 of 25 mg/kg/dosis toegediend elke 6 uur.

Aanbevolen wordt infecties waarvan wordt vermoed of is bewezen dat ze zijn veroorzaakt door minder gevoelige bacteriesoorten (bijv. Pseudomonas aeruginosa), en zeer ernstige infecties (bijv. bij neutropene patiënten met koorts) te behandelen met 25 mg/kg elke 6 uur.

Pediatrische patiënten < 1 jaar

Klinische gegevens zijn ontoereikend om bij kinderen jonger dan 1 jaar een dosering aan te bevelen."

Rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het CHMP nam kennis van het voorstel van de vergunninghouder voor deze rubriek en bracht een aantal wijzigingen aan. Het CHMP keurde een geharmoniseerde formulering voor rubriek 4.4 goed en in het bijzonder de toevoeging van de volgende verklaring inzake de beperkte gevoeligheid van specifieke pathogenen en het gelijktijdige gebruik van een geschikt middel tegen MRSA of een aminoglycoside:

"Er moet rekening worden gehouden met het antibacteriële spectrum van imipenem/cilastatine, met name in levensbedreigende situaties, voordat wordt overgegaan op empirische behandeling. Bovendien is voorzichtigheid geboden in verband met de beperkte gevoeligheid voor imipenem/cilastatine van specifieke pathogenen die in verband worden gebracht met bijv. bacteriële infecties van huid en weke delen. De toepassing van imipenem/cilastatine is niet geschikt voor behandeling van deze typen infecties, tenzij de pathogeen reeds is beschreven en er sprake is van een bekende gevoeligheid, of in geval van een zeer sterk vermoeden dat de waarschijnlijkste pathogeen (pathogenen) voor behandeling in aanmerking komt (komen). Gelijktijdig gebruik van een geschikt middel tegen MRSA kan geïndiceerd zijn wanneer MRSA-infecties vermoedelijk of aantoonbaar een rol spelen binnen de goedgekeurde indicaties. Gelijktijdig gebruik van een aminoglycoside kan geïndiceerd zijn wanneer infecties met Pseudomonas aeruginosa vermoedelijk of aantoonbaar een rol spelen binnen de goedgekeurde indicaties (zie rubriek 4.1)."

Rubrieken 4.3 – Contra-indicaties, 4.5 - Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie, 4.6 – Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding, 4.7 - Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, 4.8 – Bijwerkingen, 4.9 – Overdosering, 5.1 – Farmacodynamische eigenschappen, 5.2 – Farmacokinetische eigenschappen en 5.3 – Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het CHMP keurde een geharmoniseerde formulering voor deze rubrieken goed.

RUBRIEK 6 – FARMACEUTISCHE GEGEVENS

In de rubrieken 6.3 en 6.6 werd een waarschuwing toegevoegd dat verdunde oplossingen onmiddellijk dienen te worden gebruikt en dat het interval tussen het begin van de reconstitutie en het einde van de intraveneuze infusie niet langer mag zijn dan 2 uur. Tevens werden de aanbevolen oplossingen gespecificeerd als 0,9 % natriumchlorideoplossing en water voor injectie, terwijl de toepassing van 5 % glucose werd beperkt tot uitzonderlijke omstandigheden waarin 0,9 % natriumchloride om klinische redenen niet kan worden gebruikt.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Overwegende dat

- de verwijzing de harmonisatie van de samenvatting van de productenkenmerken, de etikettering en de bijsluiter tot doel had;
- de door de vergunninghouders voorgestelde samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter werden beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het CHMP;

adviseerde het CHMP tot wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter voor Tienam en aanverwante namen zijn weergegeven in bijlage III (zie bijlage I).