

## **Παράρτημα ΙΙ**

***Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων***

## Επιστημονικά πορίσματα

### **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Tienam και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλέπε Παράρτημα I)**

Τον Μάιο του 2009 κινήθηκε διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε, για το Tienam και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας συγκλήθηκε από τη CHMP συνεδρίαση της συντακτικής ομάδας. Το Tienam είναι αντιβακτηριακός παράγοντας ευρέος φάσματος ο οποίος ανήκει στην κατηγορία των καρβαπενεμών και αποτελείται από σταθερό συνδυασμό (αναλογία 1:1) ιμιπενέμης (καρβαπενέμη που είναι παράγωγο της θειοναμικίνης) και σιλαστατίνης (αναστολέας της δεϋδροπεπτιδάσης I, ενός νεφρικού ενζύμου που μεταβολίζει και αδρανοποιεί την ιμιπενέμη). Η ιμιπενέμη είναι δραστική κατά ενός ευρέος φάσματος βακτηρίων, περιλαμβανομένων αερόβιων θετικών κατά Gram κόκκων, αερόβιων θετικών κατά Gram βακίλων, αερόβιων αρνητικών κατά Gram βακτηρίων και αναερόβιων οργανισμών. Συζητήθηκαν ως επί το πλείστον τέσσερις αποκλίνοσες ενδείξεις (γυναικολογικές λοιμώξεις, σηψαιμία, λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων και ενδοκαρδίτιδα), καθώς και η χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών. Το Tienam έλαβε άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ το 1985 και είναι επί του παρόντος εγκεκριμένο σε 28 ευρωπαϊκές χώρες (Νορβηγία, Ισλανδία, και σε όλες τις χώρες της ΕΕ εκτός από τη Δανία). Το Tienam είναι εγκεκριμένο ως σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης: Κόνις για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, 250 mg/250mg και 500 mg/500 mg.

#### **Παράγραφος 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

##### **4.1.1 Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις**

Η CHMP έκρινε ότι τα δεδομένα που παρασχέθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) περιείχαν επαρκή στοιχεία που τεκμηριώνουν ότι ο συνδυασμός ιμιπενέμης/σιλαστατίνης απέβη στην πλειονότητα των μελετών αποτελεσματικός στη θεραπεία επιπλεγμένων ενδοκοιλιακών λοιμώξεων, όπως, μεταξύ άλλων, των ενδοκοιλιακών αποστημάτων, της περιτονίτιδας, της επιπλεγμένης σκληροκοιτίτιδας και του εμπυήματος της χοληδόχου κύστεως. Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη τις συμπληρωματικές πληροφορίες υπό μορφή περιλήψεων ή συνοπτικών δημοσιεύσεων και έκρινε ότι βάσει αυτών τεκμηριωνόταν η ένδειξη για επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις. Συμπερασματικά, η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη εναρμονισμένη ένδειξη:

«επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις»

##### **4.1.2 Λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού**

Η CHMP έλαβε υπόψη την προτεινόμενη ένδειξη «λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού», αλλά έκρινε ότι δεν ήταν συγκεκριμένη και, ως εκ τούτου, ότι ήταν ακατάλληλη, βάσει της κατευθυντήριας γραμμής για τους αντιβακτηριακούς παράγοντες. Ο ΚΑΚ εξέτασε μια σειρά συγκεκριμένων ενδείξεων, περιλαμβανομένης της πνευμονίας της κοινότητας (CAP), της κυστικής ίνωσης, της νοσοκομειακής πνευμονίας ή της πνευμονίας του αναπνευστήρα. Συμπερασματικά, η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη εναρμονισμένη ένδειξη:

«σοβαρή πνευμονία, περιλαμβανομένης της νοσοκομειακής πνευμονίας και της πνευμονίας του αναπνευστήρα»

##### **4.1.3 Γυναικολογικές λοιμώξεις**

Η CHMP έλαβε υπόψη την προτεινόμενη ένδειξη «γυναικολογικές λοιμώξεις», διατυπώνοντας όμως την παρατήρηση ότι η εξέταση της διαθέσιμης τεκμηρίωσης επικεντρωνόταν ως επί το πλείστον σε λοιμώξεις κατά τη διάρκεια του τοκετού και σε επιλόχειες λοιμώξεις. Ο ΚΑΚ αναγνώρισε ότι το φάσμα του συνδυασμού ιμιπενέμης/σιλαστατίνης δεν καλύπτει το χλαμύδιο του τραχώματος (*Chlamydia trachomatis*) και ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να τεκμηριώνουν ότι η θεραπεία με τον συγκεκριμένο παράγοντα στοχεύει αποτελεσματικά στη ναϊσέρια της γονόρροιας (*Neisseria gonorrhoeae*). Αν και τα δεδομένα που υποστηρίζουν τη συγκεκριμένη ένδειξη είναι περιορισμένα, η CHMP έκρινε αποδεκτή την ακόλουθη εναρμονισμένη ένδειξη:

«λοιμώξεις κατά τη διάρκεια του τοκετού και επιλόχειες λοιμώξεις»

#### 4.1.4 Σηψαιμία

Η CHMP έλαβε υπόψη την προτεινόμενη ένδειξη «σηψαιμία», διατυπώνοντας όμως παρατήρηση σχετικά με τον περιορισμένο αριθμό και την παλαιότητα των διαθέσιμων δεδομένων από τις κλινικές δοκιμές. Στην επιστημονική βιβλιογραφία που εκδόθηκε από το 2000 έως το 2010 σχετικά με τη συγκεκριμένη ένδειξη δεν περιλαμβάνονται σχετικές κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με συγκριτικό παράγοντα, οι δε επιδημιολογικές μελέτες ήταν αμφίβολης ποιότητας και όχι επαρκώς διαφωτιστικές, ιδίως όσον αφορά τη χρησιμοποιούμενη δόση συνδυασμού ιμιπενέμης/σιλαστατίνης. Παρόλα αυτά, η CHMP έλαβε υπόψη τα υψηλά ποσοστά κλινικής ίασης που αναφέρθηκαν σε μεγάλο αριθμό ασθενών με βακτηριαία και που σχετιζόταν με τις εγκεκριμένες ενδείξεις. Συμπερασματικά, βάσει των υποβληθέντων δεδομένων, η CHMP έκρινε την ένδειξη αποδεκτή και ενέκρινε την ακόλουθη εναρμονισμένη ένδειξη:

*«Το Tienam μπορεί να χρησιμοποιείται για τη διαχείριση ασθενών με εμπύρετη ουδετεροπενία για την οποία υπάρχει υποψία ότι οφείλεται σε βακτηριακή λοίμωξη.»*

#### 4.1.5 Λοιμώξεις του ουρογεννητικού συστήματος

Η CHMP έλαβε υπόψη την προτεινόμενη ένδειξη «λοιμώξεις του ουρογεννητικού συστήματος», αλλά δήλωσε ότι ο συνδυασμός ιμιπενέμης/σιλαστατίνης πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις για τις οποίες υπάρχει υποψία ή βεβαιότητα ότι προκαλούνται από παθογόνους οργανισμούς ανθεκτικούς σε άλλες β-λακτάμες και ευαίσθητους στο συνδυασμό ιμιπενέμης/σιλαστατίνης. Επιπλέον, ο όρος «λοιμώξεις του ουρογεννητικού συστήματος» θεωρήθηκε παρωχημένος. Αν και οι περισσότερες μελέτες ήταν παρωχημένες ή/και ανεπαρκούς ποιότητας, η CHMP έκρινε δικαιολογημένη μια περιορισμένη ένδειξη και, κατά συνέπεια, ενέκρινε την ακόλουθη εναρμονισμένη ένδειξη:

*«επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος»*

#### 4.1.6 Λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων

Η CHMP έλαβε υπόψη την προτεινόμενη ένδειξη «λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων», αλλά έκρινε ανεπαρκή τα υποβληθέντα δεδομένα. Η CHMP αξιολόγησε επίσης τα περιορισμένα δεδομένα από βιβλιογραφικές πηγές και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ζητούμενη ευρεία ένδειξη για τη θεραπεία λοιμώξεων των οστών και των αρθρώσεων δεν μπορεί να υποστηριχθεί. Η CHMP εξέτασε επίσης την πιθανότητα περιορισμού της ένδειξης σε «οστεομυελίτιδα», όμως δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα για την τεκμηρίωση της συγκεκριμένης ένδειξης. Επιπλέον, πιθανή αποτυχία της θεραπείας με Tienam ενδέχεται να συνεπάγεται χειρουργική επέμβαση ή ακρωτηριασμό, τα οποία πρέπει να θεωρούνται σοβαρά ανεπιθύμητα αποτελέσματα. Συμπερασματικά, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η τεκμηρίωση της συγκεκριμένης ένδειξης ήταν ανεπαρκής και, κατά συνέπεια, διέγραψε την ένδειξη.

#### 4.1.7 Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων

Η CHMP έλαβε υπόψη την προτεινόμενη ένδειξη «λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων». Οι λοιμώξεις αυτές προκαλούνται ως επί το πλείστον από τα θετικά κατά Gram βακτήρια, εκ των οποίων ο *S. aureus* (χρυσίζων σταφυλόκοκκος) είναι το πιο σημαντικό. Ο συνδυασμός ιμιπενέμης/σιλαστατίνης δεν θεωρείται ο βέλτιστος αντισταφυλοκοκκικός παράγοντας, δεδομένου ότι άλλοι παράγοντες, όπως οι ημισυνθετικές πενικιλίνες, θεωρούνται εν γένει πιο αποτελεσματικοί. Επιπλέον, ο συνδυασμός ιμιπενέμης/σιλαστατίνης δεν είναι δραστικός κατά του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) και, κατά συνέπεια, δεν θεωρείται κατάλληλο αντιβιοτικό για την εμπειρική θεραπεία επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων που προκαλούνται από σταφυλόκοκκους, διότι ο κίνδυνος επιλογής ανθεκτικών στη μεθικιλίνη στελεχών του *Staphylococcus aureus* είναι αυξημένος. Η CHMP έλαβε υπόψη και αξιολόγησε τα διαθέσιμα κλινικά και δημοσιευμένα δεδομένα που υπεδείκνυαν ότι ο συνδυασμός ιμιπενέμης/σιλαστατίνης είναι αποτελεσματικός και καλά ανεκτός στη θεραπεία «επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων». Συμπερασματικά, η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη εναρμονισμένη ένδειξη:

*«επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων»*

#### 4.1.8 Ενδοκαρδίτιδα

Η CHMP έλαβε υπόψη την προτεινόμενη ένδειξη «ενδοκαρδίτιδα», αλλά έκρινε πως η ζητούμενη ένδειξη για τη θεραπεία της ενδοκαρδίτιδας δεν ήταν επαρκώς τεκμηριωμένη. Τα υποβληθέντα δεδομένα ήταν

σε μεγάλο βαθμό ελλιπή και ο συνδυασμός ιμιπενέμης/σιλαστατίνης δεν θεωρείται ότι είναι ένας από τους πλέον αποτελεσματικούς παράγοντες κατά των σταφυλόκοκκων, ενώ οι ανθεκτικοί στη μεθικιλλίνη σταφυλόκοκκοι είναι γνωστό ότι είναι ανθεκτικοί στον συνδυασμό ιμιπενέμης/σιλαστατίνης. Επιπλέον, η χρήση ιμιπενέμης στη διαχείριση οποιουδήποτε τύπου ενδοκαρδίτιδας δεν αναφέρεται στην κατευθυντήρια οδηγία της ΕΕ για την ενδοκαρδίτιδα το 2004. Συνεπώς, η CHMP δεν θεώρησε ότι ο συνδυασμός ιμιπενέμης/σιλαστατίνης είναι αποτελεσματικό αντιβιοτικό για την εμπειρική θεραπεία αυτής της απειλητικής για τη ζωή λοίμωξης, δεδομένου ότι ο κίνδυνος επιλογής ανθεκτικών στη μεθικιλλίνη στελεχών του *Staphylococcus aureus* (MRSA) είναι ιδιαίτερα υψηλός. Συμπερασματικά, η CHMP διέγραψε την ένδειξη.

#### **4.1.9 Προφύλαξη**

Η CHMP εξέτασε την προτεινόμενη ένδειξη «πρόληψη ορισμένων μετεγχειρητικών λοιμώξεων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μολυσμένες ή δυνητικά μολυσμένες χειρουργικές διαδικασίες ή σε διαδικασίες στις οποίες τυχόν μετεγχειρητική λοίμωξη μπορεί να είναι ιδιαίτερος σοβαρός», καθώς και τα δεδομένα που υποβλήθηκαν προς τεκμηρίωση της ένδειξης, περιλαμβανομένων αρκετών δημοσιευμένων μελετών αξιολόγησης της ιμιπενέμης ή του συνδυασμού ιμιπενέμης/σιλαστατίνης ως αντιβιοτικής προφυλακτικής θεραπείας για την πρόληψη μετεγχειρητικών λοιμώξεων κατόπιν ορθοπρωκτικής επέμβασης, σκληροκοιλεκτομής και ενδοσκοπικής σκληροθεραπείας. Η CHMP θεώρησε ότι ο συνδυασμός ιμιπενέμης/σιλαστατίνης είναι ένα αντιβιοτικό ευρέος φάσματος το οποίο πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία σοβαρών/απειλητικών για τη ζωή λοιμώξεων με συνοδό μικροβιακή αντοχή ή/και όταν η ύπαρξη μικροβιακής αντοχής είναι αποδεδειγμένη. Η αναίτια και μη τεκμηριωμένη προληπτική χρήση δεν είναι αποδεκτή. Κατά συνέπεια, η CHMP διέγραψε την ένδειξη.

#### **4.1.10 Διαχείριση βακτηριακών λοιμώξεων σε ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία**

Η CHMP διαπίστωσε ότι, συνολικά, αν και οι διπλές τυφλές μελέτες που υποβλήθηκαν σε συνδυασμό με δεδομένα από μεγάλο αριθμό τυχαιοποιημένων, συγκριτικών ανοιχτών μελετών δεν ήταν υψηλής ποιότητας, ο συνδυασμός ιμιπενέμης/σιλαστατίνης φαίνεται κατάλληλος για τη διαχείριση ουδετεροπενικών ασθενών. Συζητήθηκε επίσης το ζήτημα των κρίσεων σε παιδιατρικούς ασθενείς με συστηματικές κακοήθειες κατά τη θεραπεία με ιμιπενέμη/σιλαστατίνη και η CHMP καθυστερήθηκε από το γεγονός ότι δεν υπήρχαν στοιχεία αυξημένου κινδύνου κρίσεων στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Συμπερασματικά, η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη εναρμονισμένη ένδειξη:

*«Το Tienam μπορεί να χρησιμοποιείται για τη διαχείριση ουδετεροπενικών ασθενών με πυρετό που πιθανολογείται ότι οφείλεται σε βακτηριακή λοίμωξη»*

#### **4.1.11 Μικτές λοιμώξεις**

Η CHMP εξέτασε την προτεινόμενη ένδειξη «μικτές λοιμώξεις», αλλά ήταν της άποψης ότι η συγκεκριμένη διατύπωση δεν είναι σύμφωνη προς τις ισχύουσες αντιμικροβιακές κατευθυντήριες γραμμές και τις πρόσφατες ευρωπαϊκές νομοθετικές αποφάσεις, οι οποίες απαιτούν να διευκρινίζεται το σημείο της λοίμωξης. Κατά συνέπεια, η CHMP διέγραψε τη συγκεκριμένη ένδειξη.

#### **4.1.12 Απουσία ένδειξης στη θεραπεία της μηνιγγίτιδας**

Η CHMP δεν θεώρησε ότι η συγκεκριμένη μνεία συνιστά ένδειξη και διέγραψε την ως άνω πληροφορία από την παράγραφο 4.1.

#### **4.1.13 Παιδιατρική χρήση**

Η CHMP αξιολόγησε τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση σε παιδιά, λαμβανομένων ιδίως υπόψη 2 μεγάλων παιδιατρικών μελετών αποτελεσματικότητας/ασφάλειας (*Παιδιατρική μελέτη 1* και *Παιδιατρική μελέτη 2/3*), καθώς και τη διαθέσιμη επιστημονική ιατρική βιβλιογραφία. Η συνολική κλινική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ιμιπενέμης/σιλαστατίνης ήταν υψηλή και αξιολογήσιμη στους ασθενείς, ενώ η χορηγούμενη δοσολογία ήταν αποτελεσματική και ασφαλής. Ο ΚΑΚ παρέσχε σύνοψη των συμμετεχόντων ασθενών ταξινομημένων σε κατηγορίες ανά ηλικιακή ομάδα, με σκοπό να διαμορφωθεί μια βάση συζήτησης σχετικά με τη χρήση ιμιπενέμης/σιλαστατίνης μόνο σε παιδιά ηλικίας άνω του 1 έτους για λόγους ασφάλειας. Ο ΚΑΚ υπέβαλε συγκεντρωτική επισκόπηση των αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών που ελήφθησαν για τον συνδυασμό ιμιπενέμης/σιλαστατίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως 3 ετών, με συνολικά 163 ανεπιθύμητες ενέργειες σε 82 αναφορές. Η CHMP θεώρησε ότι η συχνότητα των κρίσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας < 1 έτους κυμάνθηκε σε μη αποδεκτά υψηλά επίπεδα, γεγονός το οποίο επιβεβαιώθηκε από αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών. Κατά συνέπεια, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για τον

συνδυασμό ιμιπενέμης/σιλαστατίνης σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους είναι αρνητική και προσέθεσε τη διατύπωση ότι τα κλινικά δεδομένα δεν είναι επαρκή για την εισήγηση δοσολογίας για παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους. Όσον αφορά την ασφάλεια, η CHMP έκρινε ότι από τη διαθέσιμη τεκμηρίωση προκύπτει ότι η εικόνα ασφάλειας του συνδυασμού ιμιπενέμης/σιλαστατίνης είναι παρεμφερής σε παιδιά και σε ενήλικες.

## 4.2 Δοσολογία και μέθοδος χορήγησης

### Ενήλικες και έφηβοι

Η CHMP ήταν της γνώμης ότι, λαμβανομένων υπόψη των υφιστάμενων κλινικών δεδομένων και των φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών δεδομένων, είναι αποδεκτή η συνήθης δόση των 500 mg κάθε 6 ώρες ή του 1g κάθε 8 ώρες, υπό την προϋπόθεση ότι στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) θα συμπεριληφθεί διατύπωση βάσει της οποίας για λοιμώξεις που πιθανολογείται ή είναι αποδεδειγμένο ότι οφείλονται σε λιγότερο ευαίσθητους οργανισμούς (π.χ. *P. aeruginosa*) και για πολύ σοβαρές λοιμώξεις (π.χ. σε εμπύρετης ουδετεροπενία), πρέπει να χορηγούνται 1000 mg τέσσερις φορές την ημέρα.

### Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας άνω του 1 έτους

Η CHMP ήταν της γνώμης ότι, λαμβανομένων των υφιστάμενων κλινικών δεδομένων και των φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών δεδομένων για ασθενείς ηλικίας  $\geq 1$  έτους, συνιστάται η χορήγηση συνήθους δόσης 15 ή 25 mg/kg/δόση κάθε 6 ώρες. Όσον αφορά λοιμώξεις που πιθανολογείται ή είναι αποδεδειγμένο ότι οφείλονται σε λιγότερο ευαίσθητα είδη βακτηρίων (π.χ. *Pseudomonas aeruginosa*) και πολύ σοβαρές λοιμώξεις (π.χ. εμπύρετη ουδετεροπενία), συστάθηκε στους ιατρούς να χορηγούν θεραπεία με 25 mg/kg κάθε 6 ώρες.

### Ηλικιωμένοι

Βάσει πληροφοριών από τις υποβληθείσες μελέτες, η CHMP δεν έκρινε απαραίτητη την προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς, με εξαίρεση περιπτώσεις ήπιας έως σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας.

### Δόσεις $\geq 4$ gm/ημέρα

Η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να διεξαγάγει σχετική ανάλυση της ασφάλειας ανά επίπεδο δόσης προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι η μη σύσταση της υψηλότερης δόσης του 1 g κάθε 6 ώρες σε αρκετές ενδείξεις δεν οφειλόταν σε πτυχές σχετικές με την ασφάλεια. Η CHMP παρατήρησε ότι, βάσει της επισκόπησης των δεδομένων των κλινικών δοκιμών στο αρχικό έγγραφο της Παγκόσμιας Ιατρικής Ένωσης (WMA), των δεδομένων επιτήρησης μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και της βιβλιογραφίας, δεν διαπιστώθηκαν νέα ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια ούτε αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών με τη χρήση δόσεων ιμιπενέμης/σιλαστατίνης  $\geq 4$  gm/ημέρα σε σύγκριση με δόσεις  $< 4$  gm/ημέρα.

Η CHMP διέγραψε επίσης τις χαμηλές δόσεις των 250 mg κάθε 6 ώρες, δεδομένου ότι οι ήπιες λοιμώξεις δεν πρέπει να αντιμετωπίζονται με συνδυασμό ιμιπενέμης/σιλαστατίνης. Συμπερασματικά, η CHMP υιοθέτησε εναρμονισμένη διατύπωση για την παράγραφο 4.2, περιλαμβανομένων των ακόλουθων συστάσεων σχετικά με τις δόσεις:

### «Ενήλικες και έφηβοι

Για ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $> 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα είναι:

500 mg κάθε 6 ώρες 'Η

1000 mg κάθε 8 ώρες 'Η κάθε 6 ώρες

Για λοιμώξεις που πιθανολογείται ή είναι αποδεδειγμένο ότι οφείλονται σε λιγότερο ευαίσθητα είδη βακτηρίων (όπως το *Pseudomonas aeruginosa*) και για πολύ σοβαρές λοιμώξεις (π.χ. εμπύρετη ουδετεροπενία) συνιστάται η χορήγηση 1000 mg κάθε 6 ώρες.

Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4000 mg/ημέρα.

### Παιδιατρικός πληθυσμός ηλικίας $\geq 1$ έτους

Για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας  $\geq 1$  έτους, η συνιστώμενη δόση είναι 15 ή 25 mg/kg/δόση χορηγούμενη κάθε 6 ώρες.

Για λοιμώξεις που πιθανολογείται ή είναι αποδεδειγμένο ότι οφείλονται σε λιγότερο ευαίσθητα είδη βακτηρίων (όπως το *Pseudomonas aeruginosa*) και για πολύ σοβαρές λοιμώξεις (π.χ. εμπύρετη ουδετεροπενία) συνιστάται η χορήγηση 25 mg/kg κάθε 6 ώρες.

Παιδιατρικός πληθυσμός ηλικίας < 1 έτους

*Τα κλινικά δεδομένα δεν επαρκούν για τη σύσταση δόσης για παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.»*

#### **Παράγραφος 4.4 – Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η CHMP εξέτασε την πρόταση του ΚΑΚ για τη συγκεκριμένη παράγραφο και προέβη σε σειρά διορθώσεων. Η CHMP υιοθέτησε εναρμονισμένη διατύπωση για την παράγραφο 4.4 και, ειδικότερα, συμπεριλήφθηκε η ακόλουθη διατύπωση σχετικά με την περιορισμένη ευαισθησία συγκεκριμένων παθογόνων και την ταυτόχρονη χρήση κατάλληλου παράγοντα κατά του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *S. aureus* (MRSA) ή αμινογλυκοσίδης:

*«Πριν από την έναρξη κάθε εμπειρικής θεραπείας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το αντιβακτηριακό φάσμα του συνδυασμού ιμιπενέμης/σιλαστατίνης, ιδίως στην περίπτωση απειλητικών για τη ζωή παθήσεων. Επιπλέον, λόγω της περιορισμένης ευαισθησίας στον συνδυασμό ιμιπενέμης/σιλαστατίνης συγκεκριμένων παθογόνων που συνδέονται με, π.χ., βακτηριακές λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων, πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή. Ο συνδυασμός ιμιπενέμης/σιλαστατίνης δεν είναι κατάλληλος για τους συγκεκριμένους τύπους λοιμώξεων εκτός εάν για το παθογόνο υπάρχει ήδη τεκμηρίωση και είναι γνωστή η ευαισθησία του ή εάν υπάρχει έντονη υποψία ότι το(α) πιθανότερο(α) παθογόνο(α) θα ανταποκριθεί(ούν) στη θεραπεία. Ενδέχεται να ενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση κατάλληλου παράγοντα κατά του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *S. aureus* (MRSA), όταν πιθανολογείται ή είναι αποδεδειγμένο ότι οι εγκεκριμένες ενδείξεις σχετίζονται με λοιμώξεις από MRSA. Η ταυτόχρονη χορήγηση αμινογλυκοσίδης ενδέχεται να ενδείκνυται όταν πιθανολογείται ή είναι αποδεδειγμένο ότι οι εγκεκριμένες ενδείξεις σχετίζονται με λοιμώξεις από *Pseudomonas aeruginosa* (βλ. παράγραφο 4.1).»*

**Παράγραφοι 4.3 – Αντενδείξεις, 4.5 – Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης, 4.6 – Γονιμότητα, εγκυμοσύνη και γαλουχία, 4.7 - Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες, 4.9 – Υπερδοσολογία, 5.1 – Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, 5.2 – Φαρμακοκινητικές ιδιότητες και 5.3 – Προκλινικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια**

Η CHMP υιοθέτησε εναρμονισμένη ένδειξη σχετικά με τις συγκεκριμένες παραγράφους.

#### **ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ 6 – ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

Στις παραγράφους 6.3 και 6.6 προστέθηκε προειδοποίηση σχετικά με το ότι τα αραιωμένα διαλύματα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως και ότι το διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ της έναρξης της ανασύστασης και του τέλους της ενδοφλέβιας έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις δύο ώρες. Επιπλέον, ως συνιστώμενα διαλύματα προσδιορίστηκαν το διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% και το ενέσιμο ύδωρ, ενώ η χορήγηση γλυκόζης 5% επιτράπηκε μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις στις οποίες δεν είναι εφικτή η χορήγηση χλωριούχου νατρίου 0,9% για κλινικούς λόγους.

#### **Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης**

Εκτιμώντας ότι

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας αξιολογήθηκαν βάσει της τεκμηρίωσης που υποβλήθηκε και της επιστημονικής συζήτησης που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

η CHMP εισηγήθηκε για το Tienam και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε παράρτημα I) την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας, των οποίων η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο παράρτημα III.