

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice présentés par l'Agence européenne des médicaments

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Tienam et noms associés (voir Annexe I)

Une saisine au titre de l'article 30 de la Directive 2001/83, telle que modifiée, a été lancée en mai 2009 pour Tienam et noms associés. Au cours de la procédure, un groupe de rédaction a été réuni par le CHMP. Tienam est un antibiotique à large spectre appartenant au groupe des carbapénèmes qui est constitué d'une association fixée (rapport 1:1) d'imipénème (un antibiotique de la classe des carbapénèmes qui est un dérivé de la thiénamycine) et de cilastatine (un inhibiteur de la déhydropeptidase I, une enzyme rénale qui métabolise et inactive l'imipénème). L'imipénème possède une activité vis-à-vis d'une grande variété de bactéries, notamment des coques gram-positif aérobies, des bactéries aérobies gram-positif, des bactéries aérobies gram-négatif et des organismes anaérobies. Quatre indications divergentes, en particulier (à savoir, les infections gynécologiques, la septicémie, les infections des os et des articulations et l'endocardite), ainsi que l'utilisation chez des patients pédiatriques de moins de trois ans ont été examinées. Tienam qui est approuvé au sein de l'UE depuis 1985 est actuellement autorisé dans 28 pays européens (Norvège, Islande ainsi que tous les pays de l'UE à l'exception du Danemark). Tienam est approuvé sous la forme d'une formulation intraveineuse (IV): Poudre pour solution injectable, 250 mg/250 mg et 500 mg/500 mg.

Section 4.1 – Indications thérapeutiques

4.1.1 Infections intra-abdominales

Le CHMP estimait que les informations fournies par le TAMM apportaient des preuves suffisantes de l'efficacité de l'association imipénème/cilastatine dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées, notamment des abcès intra-abdominaux, de la péritonite, de l'appendicite compliquée, de l'empyème vésiculaire, qui a été démontrée dans la plupart des études. Le CHMP a également noté les informations supplémentaires présentées sous la forme de résumés ou de publications courtes et il a estimé qu'une indication visant les infections intra-abdominales compliquées était justifiée. En conclusion, le CHMP a adopté l'indication harmonisée suivante:

«infections intra-abdominales compliquées»

4.1.2 Infections respiratoires basses

Le CHMP a pris note de l'indication proposée «infections respiratoires basses» mais il estimait que l'indication était non-spécifique et n'était donc plus appropriée au vu des lignes directrices relatives aux agents antibactériens. Le TAMM a examiné un certain nombre d'indications spécifiques, y compris la pneumonie extrahospitalière (PEH), la fibrose kystique, la pneumonie nosocomiale ou la pneumonie acquise sous ventilation. En conclusion, le CHMP a adopté l'indication harmonisée suivante:

«pneumonie sévère incluant la pneumonie nosocomiale et la pneumonie acquise sous ventilateur»

4.1.3 Infections gynécologiques

Le CHMP a pris note de l'indication proposée «infections gynécologiques» mais signalé que la documentation disponible était principalement focalisée sur les infections contractées pendant et après l'accouchement. Le TAMM admettait que le spectre d'activité de l'association imipénème/cilastatine ne couvrait pas *Chlamydia trachomatis*, et qu'il n'était pas suffisamment démontré que *Neisseria gonorrhoeae* constitue une bonne cible pour un traitement à l'aide de cet agent. Malgré les limites des données fournies à l'appui de cette indication, le CHMP estimait que l'indication harmonisée suivante est acceptable:

«infections contractées pendant et après l'accouchement»

4.1.4 Septicémie

Le CHMP a pris note de l'indication proposée «septicémie» mais il a constaté que les données disponibles provenant des études cliniques étaient limitées et anciennes. Aucune étude clinique utile contrôlée versus un comparateur n'a été conduite et publiée dans la littérature soumise à l'évaluation des pairs entre 2000 et 2010 pour cette indication et les études épidémiologiques, outre leur qualité

douteuse, n'étaient pas suffisamment informatives, en particulier à l'égard de la dose d'imipénème/cilastatine utilisée. Le CHMP a toutefois reconnu que des taux de guérison clinique élevés ont été signalés chez un grand nombre de patients présentant une bactériémie associée aux indications approuvées. En conclusion, le CHMP, se fondant sur les données présentées, estimait que cette indication est acceptable et a adopté l'indication harmonisée suivante:

«Tienam peut être utilisé dans la gestion des patients neutropéniques présentant un état fébrile suspecté d'être dû à une infection bactérienne.»

4.1.5 Infections génito-urinaires

Le CHMP a pris note de l'indication proposée «infections génito-urinaires» mais a stipulé que l'association imipénème/cilastatine ne doit être utilisée qu'en cas d'infections bactériennes sévères dues, ou suspectées de l'être, à des agents pathogènes résistants aux autres bêta-lactames et sensibles à l'association imipénème/cilastatine. De plus, le terme «infections génito-urinaires» était considéré comme obsolète. Bien que la plupart des études étaient obsolètes et/ou de mauvaise qualité, le CHMP était d'avis qu'une indication restreinte serait justifiée et a, en conclusion, adopté l'indication harmonisée suivante:

«infections urinaires compliquées»

4.1.6 Infections des os et des articulations

Le CHMP a pris note de l'indication proposée «infection des os et des articulations» mais estimait que les données communiquées étaient insuffisantes. Le CHMP a également évalué les données limitées provenant de la littérature et conclu que l'indication large alléguée dans le traitement des infections des os et des articulations ne pouvait pas être confirmée. Le CHMP a également examiné la possibilité de limiter l'indication à l'«ostéomyélite», mais les données étaient insuffisantes pour confirmer cette indication. De plus, un échec éventuel dû traitement par Tienam pourrait aboutir à des interventions chirurgicales ou à des amputations qui doivent être considérées comme des résultats indésirables sérieux. En conclusion, le CHMP était d'avis que cette indication n'était pas justifiée de manière appropriée et l'a par conséquent supprimée.

4.1.7 Infections de la peau et des tissus mous

Le CHMP a pris note de l'indication proposée «infections de la peau et des tissus mous (IPTM)». Ces infections sont le plus souvent dues à des bactéries gram-positif, parmi lesquelles *S. aureus* occupe la première place. L'association imipénème/cilastatine n'est pas considérée comme le meilleur agent anti-staphylocoque, puisque l'on estime généralement que d'autres agents comme les pénicillines semi-synthétiques sont plus efficaces. De plus, l'association imipénème/cilastatine n'a pas d'activité vis-à-vis des SARM et n'est de ce fait pas considérée comme un antibiotique approprié pour le traitement empirique des IPTM à staphylocoques puisque le risque de sélectionner des SARM est assez élevé. Le CHMP a pris note des études cliniques disponibles, ainsi que des données publiées montrant que l'association imipénème/cilastatine est efficace et bien tolérée dans le traitement des «infections de la peau et des tissus mous compliquées» qu'il a examinées. En conclusion, le CHMP a adopté l'indication harmonisée suivante:

«infections de la peau et des tissus mous compliquées»

4.1.8 Endocardite

Le CHMP a pris note de l'indication «endocardite» proposée mais estimait que l'indication alléguée dans le traitement de l'endocardite n'était pas suffisamment justifiée. Les données présentées étaient très peu nombreuses et l'association imipénème/cilastatine n'est pas considérée comme l'un des agents les plus efficaces contre les staphylocoques et il est notoire que les streptocoques résistants à la méthicilline sont résistants à l'association imipénème/cilastatine. De plus, l'utilisation de l'imipénème dans la gestion des endocardites, tous types confondus, n'est pas mentionnée dans les lignes directrices de l'UE relatives à l'endocardite, 2004. Dès lors, le CHMP n'estimait pas que l'association imipénème/cilastatine soit un antibiotique approprié pour le traitement de cette infection mettant la vie en danger puisque le risque de sélectionner des SARM est particulièrement élevé. En conclusion, le CHMP a supprimé l'indication.

4.1.9 Prophylaxie

Le CHMP a pris note de l'indication proposée «prévention de certaines infections postopératoires chez des patients soumis à des procédures chirurgicales contaminées ou éventuellement contaminées ou dans le cas où une infection post-opératoire pourrait être particulièrement grave» ainsi que des informations communiquées à l'appui de cette indication, notamment de plusieurs études publiées portant sur l'évaluation d'imipénème ou de l'association imipénème/cilastatine en tant que traitement antibiotique prophylactique destiné à éviter les infections post-chirurgicales consécutives à une intervention chirurgicale colorectale, une appendectomie et une sclérothérapie endoscopique. Le CHMP considérait que l'association imipénème/cilastatine est un antibiotique à large spectre qui doit être utilisé dans le traitement des infections sévères/dangereuses accompagnées d'une résistance bactérienne et/ou dans le cas où une résistance microbienne est démontrée. Une utilisation injustifiée et non motivée n'est pas acceptable. Dès lors, le CHMP a supprimé cette indication.

4.1.10 Gestion des infections bactériennes chez des patients atteints de neutropénie fébrile

Le CHMP a remarqué que, globalement, bien que de mauvaise qualité, des études en double aveugle ont été soumises accompagnées des résultats d'un nombre important d'études ouvertes randomisées comparatives et il a conclu que l'association imipénème/cilastatine semble appropriée pour la gestion des patients neutropéniques. Le problème des crises d'épilepsie chez les patients pédiatriques atteints d'une malignité systémique sous traitement par imipénème/cilastatine a également été examiné et le CHMP a été rassuré par l'absence de preuves étayant un risque accru de crises d'épilepsie dans cette population. En conclusion, le CHMP a adopté l'indication harmonisée suivante:

«Tienam peut être utilisé dans la gestion des patients neutropéniques dont l'état fébrile est suspecté d'être dû à une infection bactérienne».

4.1.11 Infections mixtes

Le CHMP a pris note de l'indication proposée «infections mixtes» mais il était d'avis que cette formulation n'est conforme, ni aux lignes directrices actuelles relatives aux agents antimicrobiens, ni aux décisions européennes récentes en matière de réglementation, selon lesquelles un site d'infection doit être précisé. Dès lors, le CHMP a supprimé cette indication.

4.1.12 Non-indication dans le traitement de la méningite

Le CHMP n'estimait pas que cela constitue une indication et a donc supprimé cette information de la section 4.1.

4.1.13 Utilisation pédiatrique

Le CHMP a évalué les données concernant l'utilisation chez l'enfant, en particulier en prenant en compte 2 études pédiatriques de sécurité/efficacité de grande envergure (*Étude pédiatrique 1 et Étude pédiatrique 2/3*) ainsi que la littérature médicale soumise à l'évaluation des pairs disponibles. L'efficacité clinique globale de l'association imipénème/cilastatine était élevée et pouvait être évaluée chez les patients et la dose utilisée était efficace et sûre. Le TAMM a fourni un récapitulatif des patients inclus dans l'étude, classé par catégories en fonction des groupes d'âge, afin de fournir une base pour une discussion sur la nécessité de limiter l'utilisation de l'association imipénème/cilastatine aux enfants de plus d'un an pour des raisons de sécurité. Le TAMM a fourni un compte rendu cumulatif des rapports d'événements indésirables reçus pour l'association imipénème/cilastatine chez les patients pédiatriques âgés de 3 mois à 3 ans, qui identifiait un nombre total de 163 événements mentionnés dans 82 rapports. Le CHMP estimait que la fréquence élevée des crises d'épilepsie dans la population pédiatrique âgée de moins d'un an était d'un niveau inacceptable et que ce risque était confirmé par les rapports spontanés d'effets indésirables. Le CHMP a par conséquent estimé que le rapport bénéfice/risque de l'association imipénème/cilastatine chez les enfants âgés de moins d'un an était négatif et a inséré un texte précisant que les données cliniques sont insuffisantes pour recommander l'administration du médicament aux enfants âgés de moins d'un an. En ce qui concerne la sécurité, le CHMP estimait que la documentation disponible confirme que le profil de sécurité de l'association imipénème/cilastatine est similaire chez l'enfant et chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes et adolescents.

Le CHMP était d'avis qu'à la lumière des informations cliniques et concernant les PK/PD actuellement disponibles, une dose standard de 500 mg administrée toutes les 6 heures ou de 1 g toutes les 8 heures peut être acceptée, à condition qu'une recommandation soit insérée dans le RCP, stipulant que

s'il est montré ou suspecté que l'infection est due à un organisme moins sensible (comme *P. aeruginosa*) et dans le cas d'infections très sévères (par exemple chez les patients neutropéniques fébriles), une dose de 1000 mg administrée quatre fois par jour est recommandée.

Population pédiatrique de plus d'un an

Le CHMP était d'avis qu'à la lumière des informations cliniques et concernant les PK/PD actuellement disponibles, pour les patients pédiatriques âgés d'un an ou plus, une dose standard de 5 ou 25 mg/kg/dose administrée toutes les 6 heures est recommandée. Une information destinée aux médecins précisait que s'il est montré ou suspecté que l'infection est due à un organisme moins sensible (comme *P. aeruginosa*) et dans le cas d'infections très sévères (par exemple chez les patients neutropéniques fébriles), une dose de 25 mg/kg administrée toutes les 6 heures est recommandée.

Population âgée

D'après les informations provenant des études fournies, le CHMP estimait qu'un ajustement de la dose chez les patients âgés était inutile, sauf en cas d'insuffisance rénale légère à modérée.

Doses \geq 4 g/jour

Le CHMP a prié le TAMM d'effectuer une analyse de la sécurité pertinente à toutes les doses afin de confirmer que la raison pour laquelle la dose plus élevée de 1 g administrée toutes les 6 heures dans plusieurs indications n'était pas recommandée n'était pas motivée par des aspects de sécurité. Le CHMP a observé qu'aucun nouveau problème de sécurité, ou qu'aucune majoration des effets indésirables, n'a été observé en utilisant des doses d'imipénème/cilastatine supérieures ou égales à 4 g/jour par rapport aux doses inférieures à 4 g/jour, en se fondant sur l'évaluation des données provenant des études cliniques de l'AMM initiale, des données de surveillance post-commercialisation et de la littérature.

Le CHMP a également supprimé les faibles doses de 250 mg administrées toutes les 6 heures attendu que les infections légères ne doivent pas être traitées avec l'association imipénème/cilastatine. En conclusion, le CHMP a adopté une formulation harmonisée pour la section 4.2, incluant les recommandations suivantes à propos de la dose:

«Adultes et adolescents

Pour les patients présentant une fonction rénale normale (clairance de créatinine supérieure à 70 ml/min/1,73 m²), les posologies recommandées sont les suivantes:

*500 mg administrés toutes les 6 heures OU
1000 mg toutes les 8 heures OU toutes les 6 heures*

*S'il est prouvé ou suspecté que l'infection est due à des espèces bactériennes moins sensibles (comme *Pseudomonas aeruginosa*) et dans le cas d'infections très sévères (par exemple chez des patients neutropéniques fébriles), il est recommandé d'administrer des doses de 1000 mg toutes les 6 heures.*

La dose journalière totale maximale ne doit pas excéder 4000 mg/jour.

Population pédiatrique de plus d'un an

Pour les patients pédiatriques d'un âge \geq 1 an, la dose recommandée est de 15 ou 25 mg/kg/dose administrée toutes les 6 heures.

*S'il est prouvé ou suspecté que l'infection est due à des espèces bactériennes moins sensibles (comme *Pseudomonas aeruginosa*) et dans le cas d'infections très sévères (par exemple chez des patients neutropéniques fébriles), il est recommandé d'administrer des doses de 25 mg/kg toutes les 6 heures.*

Population pédiatrique de moins d'un an

Les données cliniques sont insuffisantes pour recommander une administration à des enfants âgés de moins d'un an.»

Section 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le CHMP a pris note de la proposition du TAMM pour cette section et apporté un certain nombre de modifications. Le CHMP a adopté un texte harmonisé pour la section 4.4 et, en particulier, le texte suivant concernant la sensibilité limitée de certains agents pathogènes particuliers ainsi que l'utilisation concomitante d'un agent anti-SARM ou d'un aminoglycoside approprié a été inclus:

«Il faut tenir compte du spectre d'activité antibactérienne de l'association imipénème/cilastatine avant d'entreprendre un traitement empirique, en particulier dans les conditions où la vie du patient est en danger. De surcroît, du fait de la sensibilité limitée de certains agents pathogènes particuliers associés, par exemple, aux infections bactériennes de la peau et des tissus mous, à l'association imipénème/cilastatine, il convient d'être prudent. L'utilisation de l'association imipénème/cilastatine n'est pas appropriée pour le traitement des infections de ce type à moins que l'agent pathogène ait déjà été identifié et soit connu pour être sensible ou en cas de suspicion très élevée que le (les) pathogène(s) le(s) plus probable (s) serai(en)t sensible(s) au traitement. L'utilisation concomitante d'un agent anti-SARM approprié peut être indiquée s'il est suspecté ou prouvé que des infections à SARM sont concernées par les indications approuvées. L'utilisation concomitante d'un aminoglycoside peut être indiquée s'il est suspecté ou prouvé que des infections à Pseudomonas aeruginosa sont concernées par les indications approuvées (voir section 4.1).»

Sections 4.3 – Contre-indications, 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction, 4.6 – Fertilité, grossesse et allaitement, 4.7 - Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, 4.8 - Effets indésirables, 4.9 – Surdosage, 5.1 - Propriétés pharmacodynamiques, 5.2 - Propriétés pharmacocinétiques et 5.3 - Données de sécurité précliniques

Le CHMP a adopté un texte harmonisé pour ces sections.

SECTION 6 – DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Dans les sections 6.3 et 6.6, une mise en garde a été ajoutée afin de préciser que les solutions diluées doivent être utilisées immédiatement et que l'intervalle entre le début de la reconstitution et la fin de la perfusion ne doit pas dépasser deux heures. De plus, les solutions recommandées ont été décrites. Il s'agit d'une solution composée de chlorure de sodium à 0,9 % et d'eau pour injection, alors que l'utilisation d'une solution de glucose à 5 % est réservée à des circonstances exceptionnelles où le chlorure de sodium à 0,9 % ne peut pas être utilisé pour des raisons cliniques.

Motifs de modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice du médicament

Considérant que

- la saisine avait pour objectif l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice du médicament
- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché ont été examinés en se fondant sur la documentation présentée ainsi que sur les discussions scientifiques qui ont eu lieu au sein du Comité

le CHMP a recommandé la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour Tienam et noms associés, dont le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice du médicament figurent à l'Annexe III (voir Annexe I).