

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo presentati dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di Tienam e delle denominazioni associate (cfr. Allegato I)

Nel maggio 2009 è stata avviata una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83 e successive modifiche per Tienam e denominazioni associate. Nel corso della procedura, il CHMP ha convocato una riunione del gruppo di redazione. Tienam è un agente antibatterico ad ampio spettro che appartiene al gruppo dei carbapenemi ed è costituito da una combinazione fissa (rapporto 1:1) di imipenem (un antibiotico carbapenemico derivato di tienamicina) e cilastatina (un inibitore di deidropeptidasi 1, un enzima renale che metabolizza e inattiva imipenem). Imipenem è attivo contro un'ampia gamma di batteri, compresi cocci Gram-positivi aerobi, bacilli Gram-positivi aerobi, batteri Gram-negativi aerobi e anaerobi. In particolare, sono state valutate quattro diverse indicazioni (ossia infezioni ginecologiche, setticemia, infezioni delle ossa e delle articolazioni ed endocardite) e l'utilizzo in pazienti pediatrici al di sotto dei 3 anni di età. Tienam è stato approvato nell'UE nel 1985 e attualmente è autorizzato in 28 paesi europei (Norvegia, Islanda e tutti gli Stati membri dell'UE ad eccezione della Danimarca). Tienam è approvato come formulazione endovenosa (EV): polvere per soluzione per infusione, 250 mg/250 mg e 500 mg/500 mg.

Sezione 4.1 - Indicazioni terapeutiche

4.1.1 Infezioni intra-addominali

Il CHMP ha ritenuto che i dati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio contenevano sufficiente evidenza dell'efficacia di imipenem/cilastatina nella maggior parte degli studi per il trattamento di infezioni intra-addominali complicate, compresi, per esempio, ascessi intra-addominali, peritonite, appendicite complicata, empiema della cistifellea. Il CHMP ha esaminato anche altre fonti di informazione sotto forma di compendi o brevi pubblicazioni e ha rilevato che vi erano riscontri riguardo all'indicazione per le infezioni intra-addominali complicate. In conclusione, il CHMP ha adottato la seguente indicazione armonizzata:

"infezioni intra-addominali complicate"

4.1.2 Infezioni delle basse vie respiratorie

Il CHMP ha esaminato l'indicazione proposta "infezioni delle basse vie respiratorie", ma ha ritenuto che tale indicazione è non specifica e pertanto non più appropriata, secondo quanto espresso dalle linee guida sugli agenti antibatterici. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha valutato una serie di indicazioni specifiche, compresa polmonite acquisita in comunità (CAP), fibrosi cistica, polmonite nosocomiale o polmonite in ventilazione assistita. In conclusione, il CHMP ha adottato la seguente indicazione armonizzata:

"polmonite grave, compresa polmonite nosocomiale e in ventilazione assistita"

4.1.3 Infezioni ginecologiche

Il CHMP ha esaminato l'indicazione proposta "infezioni ginecologiche", ma ha rilevato che l'esame della documentazione disponibile riguardava principalmente infezioni intra e post-partum. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha riconosciuto che lo spettro di imipenem/cilastatina non copre *Chlamydia trachomatis* e che non vi sono sufficienti evidenze che *Neisseria gonorrhoeae* sia sensibile alla terapia con questo agente. Anche se i dati a sostegno di questa indicazione sono limitati, il CHMP ha ritenuto accettabile la seguente indicazione armonizzata:

"infezioni intra e post-partum"

4.1.4 Setticemia

Il CHMP ha esaminato l'indicazione proposta "setticemia", ma ha evidenziato la portata limitata e obsoleta dei dati degli studi clinici disponibili. Nella letteratura scientifica soggetta a revisione paritetica dal 2000 al 2010 non sono stati condotti o pubblicati studi clinici, controllati da comparatore, utili per questa indicazione e gli studi epidemiologici sono di qualità discutibile e non sufficientemente esaustiva, in particolare riguardo al dosaggio di imipenem/cilastatina utilizzato. Tuttavia, il CHMP ha

riconosciuto che elevate percentuali di guarigione clinica sono state segnalate in un ampio numero di pazienti con batteriemia associata alle indicazioni approvate. In conclusione, sulla base dei dati presentati, il CHMP ha ritenuto accettabile l'indicazione e ha adottato la seguente indicazione armonizzata:

"Tienam può essere utilizzato nella gestione di pazienti neutropenici con febbre causata da probabile infezione batterica."

4.1.5 Infezioni genito-urinarie

Il CHMP ha esaminato l'indicazione proposta "infezioni genito-urinarie", ma ha dichiarato che imipenem/cilastatina deve essere utilizzato soltanto nel caso di infezioni batteriche gravi che si sospetta siano causate o sono causate da patogeni resistenti ad altri beta-lattamici e sensibili a imipenem/cilastatina. Inoltre, la dicitura "infezioni del tratto genito-urinario" è stata considerata obsoleta. Anche se la maggior parte degli studi sono risultati datati e/o di scarsa qualità, il CHMP ha ritenuto che un'indicazione limitata sarebbe stata giustificata e quindi ha adottato la seguente indicazione armonizzata:

"infezioni delle vie urinarie complicate"

4.1.6 Infezioni delle ossa e delle articolazioni

Il CHMP ha esaminato l'indicazione proposta "infezioni delle ossa e delle articolazioni", ma ha evidenziato che i dati presentati erano insufficienti. Il CHMP ha altresì valutato i dati limitati presenti nella letteratura e ha concluso che l'ampia indicazione rivendicata nella cura delle infezioni delle ossa e delle articolazioni non poteva essere supportata. Il CHMP ha altresì considerato la possibilità di limitare l'indicazione a "osteomielite", ma i dati a sostegno di questa indicazione non erano sufficienti. Inoltre, un eventuale insuccesso della terapia con Tienam potrebbe condurre a interventi chirurgici o amputazioni che devono essere reputati come eventi avversi gravi. In conclusione, il CHMP ha ritenuto che tale indicazione non era adeguatamente comprovata e l'ha pertanto eliminata.

4.1.7 Infezioni della cute e dei tessuti molli

Il CHMP ha esaminato l'indicazione proposta "infezioni della cute e dei tessuti molli" (SSTI). Queste infezioni sono principalmente causate da batteri Gram-positivi, il più importante è lo *S. aureus*. Imipenem/cilastatina non è considerato il migliore agente antistafilococcico poiché altri agenti come le penicilline semi-sintetiche sono generalmente ritenuti più efficaci. Inoltre, imipenem/cilastatina non è attivo contro MRSA e non è quindi considerato come un antibiotico adeguato per il trattamento empirico di SSTI causate da stafilococchi in quanto il rischio di selezionare MRSA è piuttosto elevato. Il CHMP ha esaminato e valutato i dati disponibili degli studi clinici e delle pubblicazioni che evidenziano l'efficacia e la buona tollerabilità di imipenem/cilastatina nella cura di "infezioni della cute e dei tessuti molli complicate". In conclusione, il CHMP ha adottato la seguente indicazione armonizzata:

"infezioni della cute e dei tessuti molli complicate"

4.1.8 Endocardite

Il CHMP ha esaminato l'indicazione proposta "endocardite", ma ha ritenuto che l'indicazione rivendicata nel trattamento dell'endocardite non era sufficientemente comprovata. I dati presentati erano molto scarsi e imipenem/cilastatina non è considerato uno degli agenti più efficaci contro gli stafilococchi e gli stafilococchi resistenti alla meticillina sono noti per essere resistenti a imipenem/cilastatina. Inoltre, l'impiego di imipenem nella gestione di qualsiasi tipo di endocardite non è stato menzionato nelle linee guida sull'endocardite dell'UE del 2004. Pertanto, il CHMP ha convenuto che imipenem/cilastatina non è un antibiotico appropriato per il trattamento empirico di questa infezione pericolosa per la sopravvivenza dal momento che il rischio di selezionare MRSA è particolarmente elevato. In conclusione, il CHMP ha pertanto eliminato l'indicazione.

4.1.9 Profilassi

Il CHMP ha esaminato l'indicazione proposta "prevenzione di talune infezioni post-operatorie in pazienti che hanno subito interventi chirurgici contaminati o potenzialmente contaminati o in cui l'insorgenza di infezioni post-operatorie potrebbe essere particolarmente grave" e i dati forniti a sostegno di tale indicazione, compresi diversi studi pubblicati in cui si indicava imipenem o imipenem/cilastatina come terapia antibiotica profilattica per prevenire infezioni post-chirurgiche in seguito a chirurgia coloretale,

appendicectomia e scleroterapia endoscopica. Il CHMP ha ritenuto che imipenem/cilastatina è un antibiotico ad ampio spettro che deve essere utilizzato nel trattamento di infezioni gravi/pericolose per la sopravvivenza accompagnate da resistenza microbica e/o quando la resistenza microbica è dimostrata. Non è accettabile l'impiego profilattico ingiustificato e non comprovato. Il CHMP ha pertanto eliminato questa indicazione.

4.1.10 Gestione di infezioni batteriche in pazienti con neutropenia febbrile

Il CHMP ha evidenziato che studi in doppio cieco generali, anche se non di elevata qualità, sono stati presentati unitamente a dati derivati da un numero considerevole di studi in aperto, comparativi, randomizzati e ha concluso che imipenem/cilastatina sembra essere appropriato per la gestione di pazienti neutropenici. L'insorgenza di attacchi epilettici in pazienti pediatrici con tumori maligni sistemici durante la terapia con imipenem/cilastatina è stata altresì presa in esame e il CHMP ha però rilevato che non vi erano evidenze a sostegno di un aumentato rischio di attacchi epilettici in questa popolazione. In conclusione, il CHMP ha adottato la seguente indicazione armonizzata:

“Tienam può essere utilizzato nella gestione di pazienti neutropenici con febbre causata da probabile infezione batterica.”

4.1.11 Infezioni miste

Il CHMP ha esaminato l'indicazione proposta "infezioni miste", ma ha ritenuto che tale dicitura non è conforme alle attuali linee guida sugli antimicrobici e le recenti decisioni regolamentari europee che richiedono la specificazione del sito di infezione. Il CHMP ha pertanto eliminato questa indicazione.

4.1.12 Nessuna indicazione per il trattamento della meningite.

Il CHMP ha ritenuto che questa non fosse un'indicazione e ha quindi rimosso tale informazione dalla sezione 4.1.

4.1.13 Uso pediatrico

Il CHMP ha valutato i dati disponibili riguardanti l'impiego nei bambini, prendendo in esame in particolare 2 ampi studi pediatrici su efficacia/sicurezza (*Studio pediatrico 1* e *Studio pediatrico 2/3*) nonché la disponibile letteratura medica soggetta a revisione paritetica. L'efficacia clinica globale di imipenem/cilastatina è risultata elevata nei pazienti valutabili e il dosaggio utilizzato si è dimostrato efficace e sicuro. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito un riassunto suddiviso per categorie dei pazienti arruolati secondo gruppi di età per fornire la base per una valutazione in merito all'esigenza di limitare l'impiego di imipenem/cilastatina ai bambini al di sopra di 1 anno di età per motivi di sicurezza. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito una revisione cumulativa delle segnalazioni di eventi avversi ricevute per imipenem/cilastatina nei pazienti pediatrici compresi tra i 3 mesi e i 3 anni di età, per un totale di 163 eventi in 82 segnalazioni. Il CHMP ha ritenuto che la frequenza degli attacchi epilettici nella popolazione pediatrica inferiore a 1 anno di età era troppo elevata e che tale rischio era confermato da segnalazioni spontanee di eventi avversi. Pertanto, il CHMP ha giudicato che il rapporto rischio-beneficio per imipenem/cilastatina nei bambini al di sotto di 1 anno di età è negativo e ha incluso una dichiarazione ove si evidenzia che i dati clinici sono insufficienti per raccomandarne la somministrazione nei bambini al di sotto di 1 anno di età. Riguardo alla sicurezza, il CHMP ha convenuto che la documentazione disponibile sostiene un profilo di sicurezza di imipenem/cilastatina nei bambini simile a quello degli adulti.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Adulti e adolescenti.

Il CHMP ha ritenuto che, alla luce degli attuali dati clinici e di farmacocinetica/farmacodinamica, una dose standard di 500 mg ogni 6 ore o 1 g ogni 8 ore può essere accettata purché nell'SPC sia inserita una raccomandazione in cui si dichiara che per le infezioni che si sospetta o è certo che sono causate da organismi meno sensibili (per es. *P. aeruginosa*) e per le infezioni molto gravi (per es. in pazienti neutropenici con febbre) deve essere utilizzata la dose di 1000 mg quattro volte al giorno.

Pazienti pediatrici di età superiore a 1 anno

Alla luce degli attuali dati clinici e di farmacocinetica/farmacodinamica, il CHMP ha ritenuto che, per i pazienti pediatrici di età eguale o superiore a 1 anno, è raccomandata una dose standard di 15 o 25 mg/kg/dose somministrata ogni 6 ore. In merito alle infezioni che si sospetta o è certo che

sono causate da specie batteriche meno sensibili (per es. *Pseudomonas aeruginosa*) e infezioni molto gravi (per es. in pazienti neutropenici con febbre) è stato raccomandato ai medici di effettuare il trattamento con la dose di 25 mg/kg ogni 6 ore.

Popolazione anziana

Sulla base delle informazioni degli studi presentati, il CHMP ha sostenuto che non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani, tranne nei casi di insufficienza renale da moderata a grave.

Dosi \geq 4 gm/die

Il CHMP ha chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di condurre un'analisi pertinente sulla sicurezza nell'ambito dei livelli di dosaggio per confermare che la dose più elevata di 1 g q 6 h in diverse indicazioni non era raccomandata non per aspetti correlati alla sicurezza. Il CHMP ha osservato che non sono state rilevate nuove questioni sulla sicurezza o un aumento delle reazioni avverse ai farmaci con l'impiego di dosi di imipenem/cilastatina \geq 4 gm/die rispetto alle dosi $<$ 4 gm/die sulla base della revisione dei dati degli studi clinici nei dati originali WMA, PMS e nella letteratura.

Il CHMP ha altresì eliminato i bassi dosaggi di 250 mg ogni 6 ore in quanto le infezioni lievi non devono essere trattate con imipenem/cilastatina. In conclusione, il CHMP ha adottato una formulazione armonizzata per la sezione 4.2, inserendo le seguenti raccomandazioni sui dosaggi:

“Adulti e adolescenti

Per i pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina $>$ 70 ml/min/1,73 m²), i regimi di dosaggio raccomandati sono:

500 mg ogni 6 ore OPPURE

1000 mg ogni 8 ore OPPURE ogni 6 ore

*Si raccomanda di trattare con dose di 1000 mg somministrata ogni 6 ore le infezioni che si sospetta o è certo che sono causate da specie batteriche meno sensibili (quali *Pseudomonas aeruginosa*) e le infezioni molto gravi (per es. in pazienti neutropenici con febbre).*

La dose giornaliera totale massima non deve superare i 4000 mg/die.

Popolazione pediatrica di età eguale o superiore a 1 anno

Per i pazienti pediatrici di età eguale o superiore a 1 anno, la dose raccomandata è di 15 o 25 mg/kg/dose somministrata ogni 6 ore.

*Si raccomanda di trattare con dose di 25 mg/kg somministrata ogni 6 ore le infezioni che si sospetta o è certo che sono causate da specie batteriche meno sensibili (quali *Pseudomonas aeruginosa*) e le infezioni molto gravi (per es. in pazienti neutropenici con febbre).*

Popolazione pediatrica di inferiore a 1 anno

I dati clinici sono insufficienti per raccomandare un dosaggio per i bambini di età inferiore a 1 anno.”

Sezione 4.4 - Avvertenze e precauzioni speciali per l'impiego

Il CHMP ha esaminato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per questa sezione e ha apportato alcune revisioni. Il CHMP ha adottato una formulazione armonizzata per la sezione 4.4 e, in particolare, è stata inserita la seguente indicazione riguardante la limitata sensibilità di patogeni specifici e l'impiego concomitante di un adeguato agente anti-MRSA o di un aminoglicoside:

“Lo spettro antibatterico di imipenem/cilastatina deve essere preso in considerazione specialmente in condizioni pericolose per la sopravvivenza prima di attuare qualsiasi trattamento empirico. Inoltre, a causa della limitata sensibilità di patogeni specifici associati ad esempio a infezioni batteriche della cute e dei tessuti molli a imipenem/cilastatina, occorre avere cautela. L'utilizzo di imipenem/cilastatina non è adatto per la cura di questo tipo di infezioni a meno che il patogeno non sia già documentato e noto per la sua sensibilità o vi sia un elevato sospetto che il/i patogeno/i più probabile/i potrebbe/ro essere appropriato/i per il trattamento. L'impiego concomitante di un adeguato agente anti-MRSA può essere opportuno quando si sospetta o si è certi che le infezioni da MRSA sono inserite nelle indicazioni approvate. L'impiego concomitante di un aminoglicoside può essere indicato quando si sospetta o si è

certi che le infezioni da Pseudomonas aeruginosa sono inserite nelle indicazioni approvate (cfr. sezione 4.1)."

Sezioni 4.3 – Controindicazioni, 4.5 – Interazione con altri farmaci e altre forme di interazione, 4.6 – Fertilità, gravidanza e allattamento, 4.7 – Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari, 4.8 – Effetti indesiderati, 4.9 – Sovradosaggio, 5.1 – Proprietà farmacodinamiche, 5.2 – Proprietà farmacocinetiche e 5.3 – Dati di sicurezza preclinici

Il CHMP ha adottato una formulazione armonizzata per queste sezioni.

SEZIONE 6 – INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Nelle sezioni 6.3 e 6.6, è stato aggiunto un avvertimento per segnalare che le soluzioni diluite devono essere utilizzate immediatamente e che l'intervallo tra l'inizio della ricostituzione e la fine dell'infusione endovenosa non deve superare le due ore. Inoltre, è stata fornita un'indicazione precisa sulle soluzioni raccomandate, ovvero soluzione di cloruro di sodio da 0,9% e acqua per iniezione, mentre l'utilizzo di glucosio 5% è stato limitato a circostanze eccezionali ove il cloruro di sodio da 0,9% non può essere utilizzato per motivi clinici.

Motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Considerato che:

- lo scopo del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), dell'etichettatura e del foglio illustrativo,
- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati in base alla documentazione presentata e all'esame scientifico all'interno del comitato,

Il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono definiti nell'allegato III per Tienam e denominazioni associate (cfr. Allegato I).