

## **Anness II**

***Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikketta u fuljett ta' tagħrif ippreżentanti mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini***

## Konklużjonijiet xjentifiċi

### **Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Tienam u l-ismijiet assoċjati (ara l-Anness I)**

F'Mejju 2009, inbeda riferiment skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83, kif emendata għal Tienam u l-ismijiet assoċjati. Matul il-proċedura, tlaqqgħet laqgħa tal-Grupp tal-Abbozzar mis-CHMP. Tienam hija sustanza antibatterjali bi spettro wiesa' li tappartjeni għall-grupp ta' carbapenems u tikkonsisti f'kombinazzjoni fissa (proporzjon 1:1) ta' imipenem (antibijotiku carbapenem li huwa derivattiv ta' thienamycin) u cilastatin (inibitur ta' dehydropeptidase I, enzima renali li timmetabolizza imipenem u tagħmlu inattiv). Imipenem jaħdem kontra firxa wiesgħa ta' batterji, inkluż kokki ajrobiċi Gram-pożittivi, baċilli ajrobiċi Gram-pożittivi, batterji ajrobiċi Gram-negattivi, u anajrobiċi. B'mod partikolari, ġew diskussi erba' indikazzjonijiet diverġenti (jiġifieri, infezzjonijiet ġinekoloġiċi, settiċemija, infezzjonijiet tal-għadam u tal-gogi u endokardite) u l-użu f'pazjenti pedjatriċi iżgħar minn 3 snin. Tienam ġie approvat fl-UE fl-1985 u bħalissa huwa awtorizzat fi 28 pajjiż Ewropew (in-Norveġja, l-Islanda u fil-pajjiżi kollha tal-UE bl-eċċezzjoni tad-Danimarka). Tienam huwa approvat bħala formolazzjoni għal ġol-vini (IV): Trab għal soluzzjoni għal infużjoni, 250 mg/250 mg u 500 mg/500 mg.

#### **Sezzjoni 4.1 - Indikazzjonijiet terapewtiċi**

##### **4.1.1 Infezzjonijiet intra-addominali**

Is-CHMP qies li d-dejta pprovduta mill-MAH inkludiet evidenza biżżejjed li imipenem/cilastatin huwa effikaċi fil-biċċa l-kbira tal-istudji dwar il-kura ta' infezzjonijiet intra-addominali kkumplikati inkluż eż. axxeži intra-addominali, peritonite, appendicite kkumplikata, empyema tal-bużżejqa tal-marrara. Is-CHMP innota wkoll l-informazzjoni addizzjonali fil-forma ta' astratti jew pubblikazzjonijiet qosra u kkunsidra li kienet appoġġata indikazzjoni għal infezzjonijiet intra-addominali kkumplikati. Finalment, is-CHMP adotta l-indikazzjoni armonizzata li ġejja:

*"infezzjonijiet intra-addominali kkumplikati"*

##### **4.1.2 Infezzjonijiet fin-naħa t'isfel tal-apparat respiratorju**

Is-CHMP innota l-indikazzjoni proposta "infezzjonijiet fin-naħa t'isfel tal-apparat respiratorju" iżda kkunsidra l-indikazzjoni bħala waħda li hija mhux speċifika u għaldaqstant mhux aktar xierqa, skont il-Linja gwida dwar sustanzi Antibatterjali. Il-MAH iddiskuta għadd ta' indikazzjonijiet speċifiċi, inkluż pnemonja akkwistata mill-komunità (CAP), fibrozi ċistika, pnemonja nosokomjali jew pnemonja assoċjata ma' ventilatur. Finalment, is-CHMP adotta l-indikazzjoni armonizzata li ġejja:

*"pnemonja severa inkluż pnemonja assoċjata ma' sptar jew ventilatur"*

##### **4.1.3 Infezzjonijiet ġinekoloġiċi**

Is-CHMP innota l-indikazzjoni proposta "infezzjonijiet ġinekoloġiċi" iżda kkummenta li d-diskussjoni dwar id-dokumentazzjoni disponibbli iffokat primarjament fuq infezzjonijiet waqt u wara t-twelid. Il-MAH għaraf li l-ispettru ta' imipenem/cilastatin ma jkoprix *Chlamydia trachomatis*, u li ma hemmx evidenza biżżejjed li *Neisseria gonorrhoeae* huwa mira tajba għal terapija b'din is-sustanza. Għalkemm it-tagħrif li jappoġġa din l-indikazzjoni huwa limitat, is-CHMP qies li l-indikazzjoni armonizzata li ġejja hija aċċettabbli:

*"infezzjonijiet waqt u wara t-twelid"*

##### **4.1.4 Settiċemija**

Is-CHMP innota l-indikazzjoni proposta "settiċemija" iżda rrimarka dwar id-dejta klinika limitata u antika disponibbli. Ma kien hemm ebda prova klinika kkontrollata minn komparatur utli li tmexxiet u li ġiet ippubblikata fir-riċensjoni ta' reviżjoni fost il-pari mill-2000 sal-2010 f'din l-indikazzjoni u l-istudji epidemjoloġiċi kienu ta' kwalità kwestjonabbli u mhux informativi biżżejjed, b'mod partikolari fir-rigward tad-dożaġġ imipenem/cilastatin użat. Madankollu, is-CHMP għaraf li rati ta' kura klinika għoljin ħafna ġew irrapportati f'għadd kbir ta' pazjenti b'batteremija assoċjata mal-indikazzjonijiet approvati. Finalment, fuq il-bażi tad-dejta pprezentata, is-CHMP qies li l-indikazzjoni hija waħda aċċettabbli u adotta l-indikazzjoni armonizzata li ġejja:

*"Tienam jista' jintuza fil-ġestjoni ta' pazjenti newtropeniċi b'deni li huwa suspettat li huwa dovut għal infezzjoni batterjali."*

#### **4.1.5 Infezzjonijiet ġenitourinarji**

Is-CHMP innota l-indikazzjoni proposta "infezzjonijiet ġenitourinarji" iżda ddikjara li imipenem/cilastatin għandu jintuza biss f'infezzjonijiet batterjali severi suspettati jew dovuti għal patoġeni rezistenti għal beta-lactams oħrajn u suxxettibbli għal imipenem/cilastatin. Barra minn hekk, it-terminu "infezzjonijiet tal-passaġġ ġenitourinarju" tqies antikwat. Għalkemm ħafna mill-istudji kienu antikwati u/jew ta' kwalità dgħajfa, is-CHMP kien tal-opinjoni li indikazzjoni ristretta tkun iġġustifikata u bħala konklużjoni, adotta l-indikazzjoni armonizzata li ġejja:

*"infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ tal-awrina"*

#### **4.1.6 Infezzjonijiet fl-għadam u fil-ġogi**

Is-CHMP innota l-indikazzjoni proposta "infezzjonijiet fl-għadam u fil-ġogi" iżda qies li d-dejta sottomessa ma kinitx biżżejjed. Is-CHMP ivvaluta wkoll id-dejta limitata minn sorsi tar-riċensjoni u kkonkluda li l-indikazzjoni wiesgħa kklejmjata fil-kura ta' infezzjonijiet tal-għadam u tal-ġogi ma tistax tiġi appoġġata. Is-CHMP iddiskuta wkoll il-possibbiltà li l-indikazzjoni tiġi limitata għal "Osteomajelite", madankollu ma kienx hemm dejta biżżejjed biex jappoġġa din l-indikazzjoni. Barra minn hekk, jekk it-terapija b'Tienam ma tirnexxiex, dan jista' jwassal għal interventi kirurġiċi jew amputazzjonijiet li għandhom jitqiesu bħala riżultati avversi serji. Finalment, is-CHMP kien tal-opinjoni li din l-indikazzjoni ma ġietx sostanzjata biżżejjed, u għaldaqstant neħħa l-indikazzjoni.

#### **4.1.7 Infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessut artab**

Is-CHMP innota l-indikazzjoni proposta "infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessut artab" (SSTI). Dawn l-infezzjonijiet huma kkawżati l-iktar minn batterji Gram-pożittivi, *S. aureus* li huma l-iktar importanti. Imipenem/cilastatin mhuwiex meqjus bħala l-aqwa aġent anti-stafilokokkali, minħabba li aġenti oħrajn bħalma huma penicillini semi-sintetiċi huma meqjusin b'mod ġenerali bħala iktar effikaċi. Barra minn hekk, imipenem/cilastatin ma għandu ebda attività kontra l-MRSA u għaldaqstant mhuwiex meqjus bħala antibijotiku xieraq għall-kura empirika ta' SSTIs ikkawżati minn stafilokokki minħabba li r-riskju ta' teħid ta' MRSA huwa pjuttost għoli. Is-CHMP innota u vvaluta t-tagħrif minn provi kliniċi u minn pubblikazzjoni disponibbli li juri li imipenem/cilastatin huwa effikaċi u ttollerat sew fil-kura ta' "Infezzjonijiet ikkumplikati tal-ġilda u tat-tessut artab". Finalment, is-CHMP adotta l-indikazzjoni armonizzata li ġejja:

*"infezzjonijiet ikkumplikati tal-ġilda u tat-tessut artab"*

#### **4.1.8 Endokardite**

Is-CHMP innota l-indikazzjoni proposta "endokardite" iżda qies li l-indikazzjoni kklejmjata fil-kura tal-endokardite ma kinitx issostanzjata biżżejjed. Id-dejta pprezentata kienet skarsa ħafna u imipenem/cilastatin mhuwiex meqjus bħala wieħed mill-iktar aġenti effikaċi kontra stafilokokki u stafilokokki rezistenti għall-metiċillina huma magħrufin li huma rezistenti għal imipenem/cilastatin. Barra minn hekk, l-użu ta' imipenem fil-ġestjoni ta' kwalunkwe tip ta' endokardite ma ssemmiex fil-Linja Gwida tal-endokardite tal-UE, 2004. Għaldaqstant, is-CHMP ma qiesx li imipenem/cilastatin huwa antibijotiku xieraq għall-kura empirika ta' din l-infezzjoni ta' theddida għall-ħajja minħabba li r-riskju ta' teħid ta' MRSA huwa speċjalment għoli. Finalment, għaldaqstant, is-CHMP neħħa l-indikazzjoni.

#### **4.1.9 Profilassi**

Is-CHMP innota l-indikazzjoni proposta "prevenzjoni ta' ċerti infezzjonijiet ta' wara operazzjoni f'pazjenti li jkunu għaddejjin minn proċeduri kirurġiċi kkontaminati jew potenzjalment ikkontaminati jew fejn l-okkorrenza ta' infezzjoni wara operazzjoni tista' tkun speċjalment serja" u d-dejta pprovduta biex tappoġġa l-indikazzjoni, inkluż bosta studji ppubblikati li jevalwaw imipenem jew imipenem/cilastatin bħala kura antibijotika profilassi biex timpedixxi infezzjonijiet wara kirurġija bħala riżultat ta' kirurġija kolorettali, appendettomija u skleroterapija endoskopika. Is-CHMP qies li imipenem/cilastatin huwa antibijotiku ta' spettru wiesa' li għandu jintuza fil-kura ta' infezzjonijiet severi/ta' theddida għall-ħajja li jkunu akkompanjati b'reżistenza mikrobijali u/jew meta tkun intweriet

reżistenza mikrobijali. Użu profilattiku mhux iġġustifikat jew mhux issostanzjat mhuwiex aċċettabbli. Għaldaqstant, is-CHMP neħħa din l-indikazzjoni.

#### **4.1.10 Ġestjoni ta' infezzjonijiet batterjali f'pazjenti b'newtropenja febrili**

Is-CHMP innota li, b'mod ġenerali, għalkemm ma ġie sottomess ebda studju double-blind ta' kwalità għolja flimkien mad-dejta minn għadd sostanzjali ta' studji bit-tikketta mikxufa randomizzati, komparattivi, ikkonkluda li imipenem/cilastatin jidher li huwa xieraq għall-ġestjoni ta' pazjenti newtropeniċi. Il-kwistjoni ta' aċċessjonijiet f'pazjenti pedjatriċi b'malinni sistemici matul terapija b'imipenem/cilastatin ġiet diskussa wkoll u s-CHMP serraħ rasu minħabba n-nuqqas ta' evidenza ta' appoġġ għal żieda fir-riskju ta' aċċessjonijiet f'din il-popolazzjoni. Finalment, is-CHMP adotta l-indikazzjoni armonizzata li ġejja:

*"Tienam jista' jintuża fil-ġestjoni ta' pazjenti newtropeniċi b'deni li huwa ssuspettat li huwa dovut għal infezzjoni batterjali."*

#### **4.1.11 Infezzjonijiet imħallta**

**Is-CHMP innota l-indikazzjoni proposta "infezzjonijiet imħallta" iżda kien tal-opinjoni li din il-formulazzjoni ma kinitx konformi mal-linji gwida antimikrobjali attwali u mad-deċiżjonijiet regolatorji Ewropej reċenti, li jeħtieġu li jiġi speċifikat sit ta' infezzjoni. Għaldaqstant, is-CHMP neħħa din l-indikazzjoni.**

#### **4.1.12 Nuqqas ta' indikazzjoni fil-kura tal-meningite.**

Is-CHMP ma qiesx li din hija indikazzjoni u neħħa din l-informazzjoni mis-sezzjoni 4.1.

#### **4.1.13 Użu pedjatriku**

Is-CHMP ivvaluta d-dejta disponibbli rigward l-użu fit-tfal, b'mod partikolari qies 2 studji pedjatriċi kbar tal-effikaċja/sigurtà (*Studju Pedjatriku 1* u *Studju Pedjatriku 2/3*) u r-riċensjoni medika ta' reviżjoni tal-pari disponibbli. L-effikaċja klinika ġenerali ta' imipenem/cilastatin kienet għolja u l-pazjenti evalwabbli u d-dożagġ użat kienu effikaċi u bla periklu. Il-MAH ipprova sommarju kategorizzat tal-pazjenti rreġistrati, skont il-gruppi ta' età sabiex jipprova bażi għal diskussjoni dwar il-ħtieġa li jiġi limitat l-użu ta' imipenem/cilastatin għal tfal li għandhom iktar minn sena għal raġunijiet ta' sigurtà. Il-MAH ipprova reviżjoni kumulattiva ta' rapporti ta' episodji avversi riċevuti għal imipenem/cilastatin f'pazjenti pedjatriċi ta' bejn 3 xhur u 3 snin, li identifika total ta' 163 episodju fi 82 rapport. Is-CHMP qies li l-frekwenza tal-aċċessjonijiet fil-popolazzjoni pedjatrika < 1 sena kienet għolja b'mod mhux aċċettabbli u li dan ir-riskju ġie kkonfermat b'rapporti ta' episodji avversi spontani. Għaldaqstant, is-CHMP ikkunsidra li l-benefiċċju-riskju għal imipenem/cilastatin fi tfal iżgħar minn sena huwa wiehed negattiv u daħħal dikjarazzjoni li d-dejta klinika mhijiex biżżejjed biex jiġi rrakkomandat dożagġ għal tfal iżgħar minn sena. Fir-rigward tas-sigurtà, is-CHMP qies li d-dokumentazzjoni disponibbli tappoġġa profil ta' sigurtà simili ta' imipenem/cilastatin fit-tfal meta mqabbel mal-adulti.

## **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

### Adulti u adoloxxenti.

Is-CHMP kien tal-opinjoni li fid-dawl tad-dejta klinika u PK/PD attwali, doża standard ta' 500 mg kull 6 sigħat jew 1g kull 8 sigħat tista' tiġi aċċettata, diment li tiddaħħal rakkomandazzjoni fl-SPC li tiddikjara li għal infezzjonijiet suspettati jew ipprovati li huma dovuti għal organiżmi inqas suxxettibbli (eż. *P. aeruginosa*) u għal infezzjonijiet severi ħafna (eż. f'pazjenti newtropeniċi b'deni), għandha tintuża 1000 mg q.i.d.

### Pazjenti pedjatriċi li għandhom aktar minn sena

Is-CHMP kien tal-opinjoni li fid-dawl tad-dejta klinika u PK/PD attwali, għal pazjenti pedjatriċi ≥sena, hija rakkomandata doża standard ta' 15 jew 25 mg/kg/doża amministrata kull 6 sigħat. Ġie pprovdut parir lit-tobba fir-rigward ta' infezzjonijiet suspettati jew ipprovati li huma dovuti għal speċi batterjali inqas suxxettibbli (eż. *Pseudomonas aeruginosa*) u infezzjonijiet severi ħafna (eż. f'pazjenti newtropeniċi bid-deni), li jirrakkomanda kura b'25 mg/kg kull 6 sigħat.

### Popolazzjoni anzjana

Fuq il-baži tal-informazzjoni mill-istudji sottomessi, is-CHMP qies li ebda aġġustamenti tad-doża ma huwa meħtieġ f'pazjenti anzjani, għajr f'każijiet ta' indeboliment renali moderat għal sever.

#### Doži $\geq 4$ gm/kuljum

Is-CHMP talab lill-MAH sabiex iwettaq analiżi tas-sigurtà rilevanti tul il-livelli tad-doži kollha biex jikkonferma li r-raġuni talli ma għietx rakkomandata d-doża oġġla ta' 1 g q6h f'bosta indikazzjonijiet ma kinitx xprunata minn aspetti relatati mas-sigurtà. Is-CHMP ma osserva ebda kwistjoni ġdida dwar is-sigurtà u lanqas ma osserva ADRs miżjudin bl-użu ta' doži ta' imipenem/cilastatin ta'  $\geq 4$  gm/kuljum meta mqabbel ma' doži  $<4$  gm/kuljum, fuq il-bażi tar-reviżjoni tad-dejta tal-provi kliniċi fid-dejta u r-riċensjoni tal-WMA, PMS oriġinali.

Is-CHMP ħassar ukoll id-doži l-baxxi ta' 250 mg kull 6 sigħat minħabba li infezzjonijiet ħfief ma għandhomx jiġu kkurati b'imipenem/cilastatin. Bħala konklużjoni, is-CHMP adotta formulazzjoni armonizzata għas-sezzjoni 4.2, inkluż ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin għad-doži:

#### "Adulti u adoloxxenti

*Għal pazjenti b'funzjoni renali normali (tneħħija tal-kreatinina ta'  $>70$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), ir-regimens tad-doża rakkomandata huma:*

*500 mg kull 6 sigħat JEW*

*1000 mg kull 8 sigħat JEW kull 6 sigħat*

*Huwa rakkomandat li infezzjonijiet suspettati jew iġġu iġġu iġġu li huma dovuti għal speċi batterjali inqas suxxettibbli (bħal Pseudomonas aeruginosa) u infezzjonijiet severi ħafna (eż. f'pazjenti newtropeniċi bid-deni) għandhom jiġu kkurati b'1000 mg mogħtija kull 6 sigħat.*

*Id-doża massima totali ta' kuljum ma għandhiex taqbeż 4000 mg/jum.*

#### Popolazzjoni pedjatrika $\geq$ sena

*Għal pazjenti pedjatriċi  $\geq 1$  sena, id-doża rakkomandata hija 15 jew 25 mg/kg/doża mogħtija kull 6 sigħat.*

*Huwa rakkomandat li infezzjonijiet suspettati jew iġġu iġġu iġġu li huma dovuti għal speċi batterjali inqas suxxettibbli (bħal Pseudomonas aeruginosa) u infezzjonijiet severi ħafna (eż. f'pazjenti newtropeniċi bid-deni) għandhom jiġu kkurati b'25 mg/kg mogħtija kull 6 sigħat.*

#### Popolazzjoni pedjatrika $<$ sena

*Dejta klinika mhijiex biżżejjed biex jiġi rakkomandat dożaġġ għal tfal iżgħar minn sena."*

### **Sezzjoni 4.4 - Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Is-CHMP innota l-proposta tal-MAH għal din is-sezzjoni u aġġmel għadd ta' reviżjonijiet. Is-CHMP adotta formulazzjoni armonizzata għas-sezzjoni 4.4 u b'mod partikolari għet inkluża d-dikjarazzjoni li ġejja dwar is-suxxettibilità limitata ta' patoġeni speċifiċi u l-użu fl-istess ħin ta' sustanza xierqa kontra l-MRSA jew aminoglycoside:

*"L-ispettru antibatterjali ta' imipenem/cilastatin għandu jiġi kkunsidrat b'mod speċjali f'kundizzjonijiet ta' theddid għall-ħajja qabel ma jingħata bidu għal xi kura empirika. Barra minn hekk, minħabba s-suxxettibilità limitata tal-patoġeni speċifiċi assoċjati ma' pereżempju infezzjonijiet batterjali tal-ġilda jew tat-tessut artab, għal imipenem/cilastatin, għandha tiġi eżerċitata l-kawtela. L-użu ta' imipenem/cilastatin mhuwiex xieraq għall-kura ta' dawn it-tipi ta' infezzjonijiet sakemm il-patoġenu ma jkunx diġà ġie ddokumentat u magħruf bħala suxxettibbli jew ikun hemm suspett kbir ħafna li l-aktar patoġenu(i) probabbli jkun(u) adegwat(i) għall-kura. L-użu konkormittanti ta' sustanza kontra l-MRSA xierqa jista' jkun indikat meta jkun hemm suspett jew ikun ġie iġġu iġġu iġġu li infezzjonijiet tal-MRSA huma involuti fl-indikazzjonijiet approvati. L-użu konkormittanti ta' aminoglycoside jista' jkun indikat meta jiġi suspettat jew iġġu iġġu iġġu li infezzjonijiet ta' Pseudomonas aeruginosa jkunu involuti fl-indikazzjonijiet approvati (see sezzjoni 4.1)."*

**Sezzjonijiet 4.3 – Kontra-indikazzjonijiet, 4.5 – Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni, 4.6 – Fertilità, Tqala u Treddiġħ, 4.7 - Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni, 4.8 - Effetti mhux mixtieqa, 4.9 – Doża eċċessiva, 5.1 - Tagħrif farmakodinamiku, 5.2 - Tagħrif farmakokinetiku u 5.3 - Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Is-CHMP adotta formulazzjoni armonizzata għal dawn is-sezzjonijiet.

## **SEZZJONI 6 – TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

Fis-sezzjonijiet 6.3 u 6.6, ġiet miżjuda twissija biex jiġi ddikjarat li soluzzjonijiet dilwiti għandhom jintużaw minnufih u li l-intervall bejn il-bidu tar-rikostituzzjoni u t-tmiem tal-infużjoni ġol-vini ma għandux jaqbez sagħtejn. Barra minn hekk, is-soluzzjonijiet rakkomandati ġew speċifikati bħala li huma soluzzjoni ta' 0.9% kloridu tas-sodju u ilma għall-injezzjoni, filwaqt li l-użu ta' 5% glukozju ġie ristrett għal ċirkostanzi eċċezzjonali fejn soluzzjoni ta' 0.9% kloridu tas-sodju ma tistax tintuża għal raġunijiet kliniċi.

### ***Raġunijiet għall-emendar tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikkettar u fuljett ta' tagħrif***

Billi

- l-iskop tar-riferiment kien l-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif
- is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif proposti mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ġew ivvalutati abbażi tad-dokumentazzjoni sottomessa u tad-diskussjoni xjentifika fi ħdan il-Kumitat

is-CHMP irrakkomanda l-emenda tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif għalihom huma mniżżla fl-Anness III għal Tienam u l-ismijiet assoċjati (ara l-Anness I).