

## **Anexo II**

***Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos***

## Conclusões científicas

### ***Resumo da avaliação científica do Tienam e nomes associados (ver Anexo I)***

Em Maio de 2009, foi desencadeado um procedimento previsto no artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativamente ao medicamento Tienam e nomes associados. Durante o procedimento, o CHMP convocou uma reunião do Grupo de Redacção. O Tienam é um agente antibacteriano de largo espectro que pertence ao grupo dos carbapenemes e consiste numa associação fixa (proporção 1:1) de imipenem (um antibiótico derivado da tienamicina do grupo dos carbapenemes) e cilastatina (um inibidor da desidropeptidase I, uma enzima renal que metaboliza e inactiva o imipenem). O imipenem tem actividade contra uma ampla gama de bactérias, incluindo cocos aeróbicos Gram-positivos, bacilos aeróbicos Gram-positivos, bactérias aeróbicas Gram-negativas e bactérias anaeróbicas. Foram discutidas, em particular, quatro indicações divergentes (i.e. infecções ginecológicas, septicemia, infecções ósseas e articulares e endocardite) e a utilização em doentes pediátricos com idade inferior a 3 anos. O Tienam foi aprovado na UE em 1985 e encontra-se actualmente autorizado em 28 países europeus (Noruega, Islândia e todos os países da UE com excepção da Dinamarca). O Tienam encontra-se aprovado como formulação para administração intravenosa (IV): pó para solução para perfusão, 250 mg/250 mg e 500 mg/500 mg.

#### **Secção 4.1 - Indicações terapêuticas**

##### **4.1.1 Infecções intra-abdominais**

O CHMP considerou que os dados fornecidos pelo titular da AIM incluíam evidências suficientes de que o imipenem/cilastatina é eficaz, na maioria dos estudos, no tratamento de infecções intra-abdominais complicadas incluindo, p. ex., abscessos intra-abdominais, peritonite, apendicite complicada, empiema da vesícula biliar. O CHMP tomou igualmente conhecimento da informação adicional na forma de resumos ou publicações curtas, tendo considerado que a indicação relativa a infecções intra-abdominais complicadas estava fundamentada. Em conclusão, o CHMP adoptou a seguinte indicação harmonizada:

*"infecções intra-abdominais complicadas"*

##### **4.1.2 Infecções das vias respiratórias inferiores**

O CHMP notou a indicação proposta "infecções das vias respiratórias inferiores", mas considerou que era não específica e que, por conseguinte, já não podia ser considerada apropriada no âmbito da Norma orientadora sobre agentes antibacterianos. O titular da AIM discutiu várias indicações específicas, incluindo pneumonia adquirida na comunidade (PAC), fibrose quística, pneumonia nosocomial ou pneumonia associada a ventilador. Em conclusão, o CHMP adoptou as seguintes indicações harmonizadas:

*"pneumonia grave, incluindo pneumonia adquirida em ambiente hospitalar e pneumonia associada a ventilador"*

##### **4.1.3 Infecções ginecológicas**

O CHMP notou a indicação proposta "infecções ginecológicas", mas observou que a discussão da documentação disponível se focava principalmente nas infecções durante e após o parto. O titular da AIM reconheceu que o espectro do imipenem/cilastatina não abrange *Chlamydia trachomatis* e que não existem evidências suficientes que demonstrem que *Neisseria gonorrhoeae* é um alvo adequado da terapêutica com este agente. Apesar de os dados que apoiam esta indicação serem limitados, o CHMP considerou aceitável a seguinte indicação harmonizada:

*"infecções durante e após o parto"*

##### **4.1.4 Septicemia**

O CHMP notou a indicação proposta "septicemia", mas teceu uma observação acerca dos dados de ensaios clínicos limitados e antigos que se encontram disponíveis. Não existiam ensaios clínicos úteis controlados com um medicamento de comparação conduzidos e publicados na literatura científica revista por outros especialistas entre 2000 e 2010 relativamente a esta indicação, e os estudos

epidemiológicos tinham uma qualidade questionável e não eram suficientemente informativos, em particular no que respeita às dosagens de imipenem/cilastatina utilizadas. No entanto, o CHMP reconheceu que as taxas de cura clínica elevadas foram notificadas num grande número de doentes com bacteremia associada às indicações aprovadas. Em conclusão, com base nos dados apresentados, o CHMP considerou a indicação aceitável e adoptou a seguinte indicação harmonizada:

*"O Tienam pode ser utilizado na gestão de casos de doentes neutropénicos com febre que se suspeite dever-se a uma infecção bacteriana."*

#### **4.1.5 Infecções genitourinárias**

O CHMP notou a indicação proposta "infecções genitourinárias", mas afirmou que o imipenem/cilastatina apenas deve ser utilizado em infecções bacterianas graves que se suspeite serem devidas ou sejam devidas a agentes patogénicos resistentes a outros antibióticos beta-lactâmicos e sejam susceptíveis ao imipenem/cilastatina. Além disso, o termo "infecções do tracto genitourinário" foi considerado obsoleto. Apesar de a maioria dos estudos serem desactualizados e/ou de fraca qualidade, o CHMP considerou que se justificava uma indicação restrita tendo, em conclusão, adoptado a seguinte indicação harmonizada:

*"infecções complicadas do tracto urinário"*

#### **4.1.6 Infecções ósseas e articulares**

O CHMP notou a indicação proposta "infecções ósseas e articulares", mas considerou que os dados submetidos eram insuficientes. O CHMP avaliou igualmente os dados limitados de fontes bibliográficas, tendo concluído que a indicação alargada reivindicada no tratamento de infecções ósseas e articulares não podia ser apoiada. O CHMP discutiu igualmente a possibilidade de limitar a indicação a "osteomielite". No entanto, não existiam dados suficientes para justificar esta indicação. Além disso, a potencial falha da terapêutica com Tienam poderia resultar em intervenções cirúrgicas ou amputações, as quais devem ser consideradas resultados adversos graves. Em conclusão, o CHMP considerou que esta indicação não era consubstanciada de forma adequada, tendo por conseguinte eliminado a indicação.

#### **4.1.7 Infecções da pele e dos tecidos moles**

O CHMP notou a indicação proposta "infecções da pele e dos tecidos moles" (IPTM). Estas infecções são principalmente causadas por bactérias Gram-positivas, sendo *S. aureus* a mais importante. O imipenem/cilastatina não é considerado o melhor agente antiestafilococos, dado que outros agentes como as penicilinas semi-sintéticas são, em geral, considerados mais eficazes. Além disso, o imipenem/cilastatina não tem actividade contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), pelo que não se considera que seja um antibiótico apropriado para o tratamento empírico de IPTM causadas por estafilococos, uma vez que o risco de seleccionar MRSA é bastante elevado. O CHMP notou e avaliou os dados disponíveis de ensaios clínicos e publicações que demonstravam que o imipenem/cilastatina é eficaz e bem tolerado no tratamento de "infecções complicadas da pele e dos tecidos moles". Em conclusão, o CHMP adoptou a seguinte indicação harmonizada:

*"infecções complicadas da pele e dos tecidos moles"*

#### **4.1.8 Endocardite**

O CHMP notou a indicação proposta "endocardite" mas considerou que a indicação reivindicada no tratamento de endocardite não era consubstanciada de forma suficiente. Os dados apresentados são muito escassos e o imipenem/cilastatina não é considerado um dos agentes mais eficazes contra estafilococos, sabendo-se que os estafilococos resistentes à meticilina são resistentes ao imipenem/cilastatina. Além do mais, o uso de imipenem na gestão de qualquer tipo de endocardite não foi referido na Norma orientadora da UE sobre endocardite de 2004. Por conseguinte, o CHMP não considerou que o imipenem/cilastatina seja um antibiótico apropriado para o tratamento empírico desta infecção potencialmente fatal, dado que o risco de seleccionar MRSA é especialmente elevado. Por conseguinte, o CHMP eliminou a indicação.

#### **4.1.9 Profilaxia**

O CHMP notou a indicação proposta "prevenção de determinadas infecções pós-operatórias em doentes sujeitos a procedimentos cirúrgicos contaminados ou potencialmente contaminados ou quando a

ocorrência de infecção pós-operatória poderá ser considerada especialmente grave” e os dados fornecidos para apoiar a indicação, incluindo vários estudos publicados que avaliaram o imipenem ou o imipenem/cilastatina como terapêutica antibiótica profilática na prevenção de infecções pós-cirúrgicas em resultado de intervenções cirúrgicas coloreticais, apendicectomia e escleroterapia endoscópica. O CHMP considerou que o imipenem/cilastatina é um antibiótico de largo espectro que deve ser utilizado no tratamento de infecções graves/potencialmente fatais acompanhadas por resistência microbiana e/ou quando a resistência microbiana esteja demonstrada. A utilização profilática injustificada e não consubstanciada não é aceitável. Por conseguinte, o CHMP eliminou a indicação.

#### **4.1.10 Gestão de infecções bacterianas em doentes com neutropenia febril**

O CHMP notou que, em geral, embora não fossem de grande qualidade, foram submetidos estudos em dupla ocultação em conjunto com dados de um número substancial de estudos comparativos aleatorizados abertos, e concluiu que o imipenem/cilastatina parece ser adequado para a gestão de doentes neutropénicos. A questão da ocorrência de convulsões durante a terapia com imipenem/cilastatina em doentes pediátricos com malignidades sistémicas foi igualmente discutida, e o CHMP ficou tranquilizado com a ausência de evidências que apoiem o aumento do risco de convulsões nesta população. Em conclusão, o CHMP adoptou a seguinte indicação harmonizada:

*“O Tienam pode ser utilizado na gestão de casos de doentes neutropénicos com febre que se suspeite dever-se a uma infecção bacteriana.”*

#### **4.1.11 Infecções mistas**

O CHMP notou a indicação proposta “infecções mistas”, mas considerou que esta redacção não se encontra em conformidade com as normas orientadoras actuais sobre agentes antimicrobianos e as recentes decisões regulamentares europeias, que exigem que o local da infecção seja especificado. Por conseguinte, o CHMP eliminou a indicação.

#### **4.1.12 Não indicação para o tratamento de meningite**

O CHMP não considerou que esta fosse uma indicação e retirou a informação da secção 4.1.

#### **4.1.13 Utilização pediátrica**

O CHMP avaliou os dados disponíveis relativos à utilização em crianças, em particular tendo em consideração 2 estudos pediátricos de eficácia/segurança de grande dimensão (*Paediatric Study 1 e Paediatric Study 2/3*) e a literatura médica disponível revista por outros especialistas. A eficácia clínica geral do imipenem/cilastatina era elevada e possível de avaliar nos doentes, e a dosagem utilizada era eficaz e segura. O titular da AIM forneceu um resumo por categorias dos doentes integrados nos estudos, de acordo com grupos etários, de modo a proporcionar uma base para a discussão sobre a necessidade de limitar o uso de imipenem/cilastatina a crianças com mais de 1 ano de idade, por motivos de segurança. O titular da AIM forneceu uma revisão cumulativa de notificações de eventos adversos recebidas em relação ao uso de imipenem/cilastatina em doentes pediátricos entre os 3 meses e os 3 anos de idade, identificando um total de 163 eventos em 82 notificações. O CHMP considerou que a frequência de convulsões na população pediátrica < 1 ano era inaceitavelmente elevada e que este risco era confirmado pelas notificações espontâneas de eventos adversos. Por conseguinte, o CHMP considerou que o perfil de benefício-risco do imipenem/cilastatina em crianças com menos de 1 ano de idade é negativo, tendo introduzido uma declaração de que os dados clínicos são insuficientes para recomendar a dosagem em crianças com menos de 1 ano de idade. No que se refere à segurança, o CHMP considerou que a documentação disponível suporta um perfil de segurança do imipenem/cilastatina em crianças semelhante ao dos adultos.

## **4.2 Posologia e modo de administração**

### Adultos e adolescentes

O CHMP considerou que, à luz dos dados clínicos e farmacocinéticos/farmacodinâmicos actuais, uma dose padrão de 500 mg de 6 em 6 horas ou 1 g de 8 em 8 horas pode ser aceite, desde que seja introduzida uma recomendação no RCM que indique que, no caso de infecções que se suspeite ou que sejam causadas por organismos menos susceptíveis (p. ex. *P. aeruginosa*) e no caso de infecções muito graves (p. ex. doentes neutropénicos com febre), se deve utilizar a dosagem de 1000 mg q.i.d.

#### Doentes pediátricos com mais de 1 ano de idade

O CHMP considerou que, à luz dos dados clínicos e farmacocinéticos/farmacodinâmicos actuais, no caso de doentes pediátricos com idade igual ou superior a um ano de idade, é recomendada a dose padrão de 15 ou 25 mg/kg/dose administrada de 6 em 6 horas. Foi fornecido aconselhamento aos médicos relativamente a infecções que se suspeite ou que sejam devidas a espécies de bactérias menos susceptíveis (p. ex. *Pseudomonas aeruginosa*) e infecções muito graves (p. ex. doentes neutropénicos com febre), recomendando o tratamento com 25 mg/kg de 6 em 6 horas.

#### População idosa

Com base na informação dos estudos submetidos, o CHMP considerou que não era necessário o ajuste da dose em doentes idosos, excepto nos casos de insuficiência renal moderada a grave.

#### Doses $\geq$ 4 gm/dia

O CHMP solicitou ao titular da AIM que executasse uma análise relevante da segurança em relação aos diferentes níveis de dosagem, de modo a confirmar que a razão para a não recomendação da dose mais elevada de 1 g de 6 em 6 horas em várias indicações não era motivada por aspectos de segurança. O CHMP verificou que não foram observadas novas questões de segurança nem um aumento das RAM com a utilização de doses de imipenem/cilastatina  $\geq$  4 gm/dia, em comparação com doses  $<$ 4 gm/dia, com base na revisão de dados de ensaios clínicos, na média móvel ponderada (WMA) original, dados de segurança pós-comercialização (PMS) e na literatura.

O CHMP eliminou ainda as doses baixas de 250 mg de 6 em 6 horas, dado que as infecções ligeiras não devem ser tratadas com imipenem/cilastatina. Em conclusão, o CHMP adoptou uma redacção harmonizada para a secção 4.2, incluindo as seguintes recomendações de dosagem:

#### "Adultos e adolescentes

*Para doentes com função renal normal (clearance de creatinina  $>$ 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), os regimes de dosagem recomendados são:*

*500 mg de 6 em 6 horas OU*

*1000 mg de 8 em 8 horas OU de 6 em 6 horas*

*Recomenda-se que as infecções que se suspeite ou que se prove sejam devidas a espécies de bactérias menos susceptíveis (tais como *Pseudomonas aeruginosa*) e as infecções muito graves (p. ex. em doentes neutropénicos com febre) sejam tratadas com 1000 mg de 6 em 6 horas.*

*A dose máxima diária não deverá exceder os 4000 mg/dia.*

#### População pediátrica $\geq$ 1 ano de idade

*Em doentes pediátricos  $\geq$ 1 ano de idade, a dose recomendada é de 15 ou 25 mg/kg/dose administrada de 6 em 6 horas.*

*Recomenda-se que as infecções que se suspeite ou que se prove sejam devidas a espécies de bactérias menos susceptíveis (tais como *Pseudomonas aeruginosa*) e as infecções muito graves (p. ex. em doentes neutropénicos com febre) sejam tratadas com 25 mg/kg de 6 em 6 horas.*

#### População pediátrica $<$ 1 ano de idade

*Os dados clínicos são insuficientes para recomendar a dosagem em crianças com menos de 1 ano de idade."*

### **Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização**

O CHMP notou a proposta do titular da AIM para esta secção e fez várias revisões. O CHMP adoptou uma redacção harmonizada para a secção 4.4 e, em particular, incluiu a seguinte afirmação relativa à susceptibilidade limitada de agentes patogénicos específicos e ao uso concomitante de um agente anti-MRSA apropriado ou de um aminoglicósido:

*"O espectro antibacteriano do imipenem/cilastatina deve ser tido em consideração, especialmente em doenças potencialmente fatais, antes do início de qualquer tratamento empírico. Além disso, devido à susceptibilidade limitada ao imipenem/cilastatina de agentes patogénicos específicos associados, por exemplo, a infecções bacterianas da pele e dos tecidos moles, deverá agir-se com prudência. A utilização de imipenem/cilastatina não é adequada para o tratamento destas infecções, a não ser que o agente patogénico já se encontre documentado e se saiba ser susceptível, ou que se suspeite*

*fortemente que o(s) agente(s) patogénico(s) mais provável(is) é(são) adequado(s) para tratamento. Poderá ser indicada a utilização concomitante de um agente anti-MRSA adequado, quando se suspeite ou se tenha provado que uma infecção por MRSA está envolvida, nas indicações aprovadas. Poderá ser indicada a utilização concomitante de um aminoglicósido, quando se suspeite ou se tenha provado que uma infecção por Pseudomonas aeruginosa está envolvida, nas indicações aprovadas (ver secção 4.1).”*

**Secções 4.3 – Contra-indicações, 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interacção, 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento, 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, 4.8 – Efeitos indesejáveis, 4.9 – Sobredosagem, 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas, 5.2 – Propriedades farmacocinéticas e 5.3 – Dados de segurança pré-clínica**

O CHMP adoptou uma redacção harmonizada para estas secções.

## **SECÇÃO 6 – INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS**

Nas secções 6.3 e 6.6, foi adicionada uma advertência que refere que as soluções diluídas devem ser utilizadas imediatamente e que o intervalo entre o início da reconstituição e o final da perfusão intravenosa não deve exceder as duas horas. Adicionalmente, as soluções recomendadas foram especificadas como sendo solução de cloreto de sódio a 0,9 % em água para injectáveis, enquanto que o uso de glucose a 5 % foi restringido a circunstâncias excepcionais em que uma solução de cloreto de sódio a 0,9 % não possa ser utilizada por motivos clínicos.

### ***Fundamentos para a alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo***

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,
- o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da autorização de introdução no mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado para as quais o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Tienam e nomes associados (ver Anexo I).