

Anexa II

***Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului
caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului prezentate de
Agenția Europeană pentru Medicamente***

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Tienam și denumirile asociate (vezi Anexa I)

O procedură de sesizare în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83, astfel cum a fost modificată, a fost inițiată în mai 2009 pentru Tienam și denumirile asociate. În cursul procedurii, o reuniune a grupului de redactare a fost convocată de CHMP. Tienam este un agent antibacterian cu spectru larg care aparține grupei de carbapeneme și constă într-o combinație fixă (proporție de 1:1) de imipenem (un antibiotic carbapenemic care este un derivat al tienamicinei) și cilastatin (un inhibitor de dehidropeptidază I, o enzimă renală care metabolizează și inactivează imipenemul). Imipenemul acționează împotriva unei mari varietăți de bacterii, incluzând coci aerobi gram-pozitivi, bacili aerobi gram-pozitivi, bacterii aerobe gram-negative și organisme anaerobe. În special, au fost discutate patru indicații divergente (respectiv, infecții ginecologice, septicemie, infecții osoase și articulare și endocardită) și utilizarea la copii cu vârsta sub 3 ani. Tienam a fost aprobat în UE în 1985 și este în prezent autorizat în 28 de țări europene (Norvegia, Islanda și toate țările UE cu excepția Danemarcei). Tienam este aprobat ca formulă intravenoasă (i.v.): pulbere pentru soluție perfuzabilă, 250 mg/250 mg și 500 mg/500 mg.

Punctul 4.1 - Indicații terapeutice

4.1.1 Infecții intra-abdominale

CHMP a considerat că datele prezentate de DAPP includeau suficiente dovezi potrivit cărora imipenem/cilastatin prezintă eficacitate în majoritatea studiilor în tratamentul infecțiilor intra-abdominale complicate, incluzând, de exemplu, abcese intra-abdominale, peritonită, apendicită complicată, empiem colecistic. De asemenea, CHMP a luat notă de informațiile suplimentare prezentate sub formă de extrase sau scurte publicații și a considerat că este justificată o indicație pentru infecții intra-abdominale complicate. În concluzie, CHMP a adoptat următoarea indicație armonizată:

„infecții intra-abdominale complicate”

4.1.2 Infecții ale căilor respiratorii inferioare

CHMP a luat notă de indicația propusă „infecții ale căilor respiratorii inferioare”, dar a considerat că indicația este nespecifică și, prin urmare, nu mai este adecvată, potrivit Orientărilor privind agenții antibacterieni. DAPP a discutat o serie de indicații specifice, inclusiv pneumonia comunitară (PC), fibroza chistică, pneumonia nozocomială sau pneumonia asociată aparatelor de respirație artificială. În concluzie, CHMP a adoptat următoarea indicație armonizată:

„pneumonie severă, inclusiv pneumonie nozocomială și asociată aparatelor de respirație artificială”

4.1.3 Infecții ginecologice

CHMP a luat notă de indicația propusă „infecții ginecologice”, dar a observat că discuția pe marginea documentației disponibile s-a axat în primul rând pe infecții intra- și post-partum. DAPP a recunoscut că spectrul combinației imipenem/cilastatin nu include *Chlamydia trachomatis* și că nu există dovezi suficiente potrivit cărora *Neisseria gonorrhoeae* reprezintă o țintă adecvată pentru terapia cu acest agent. Deși datele care confirmă această indicație sunt limitate, CHMP a considerat că următoarea indicație armonizată este acceptabilă:

„infecții intra- și post-partum”

4.1.4 Septicemie

CHMP a luat notă de indicația propusă „septicemie”, dar a atras atenția asupra datelor disponibile vechi și limitate din studiile clinice. Nu au existat studii clinice utile controlate prin produse comparatoare realizate și publicate în literatura de evaluare comparativă în perioada 2000-2010 pentru această indicație, iar studiile epidemiologice au fost de o calitate îndoielnică și nu suficiente de informative, în special în ceea ce privește dozajul de imipenem/cilastatin utilizat. Cu toate acestea, CHMP a recunoscut că s-au raportat rate ridicate de vindecare clinică la un mare număr de pacienți cu bacteriemie asociată

indicațiilor aprobate. În concluzie, pe baza datelor prezentate, CHMP a considerat că indicația este acceptabilă și a adoptat următoarea indicație armonizată:

„Tienam poate fi utilizat în abordarea terapeutică a pacienților cu neutropenie care prezintă febră suspectată a se datora unei infecții bacteriene.”

4.1.5 Infecții urogenitale

CHMP a luat notă de indicația propusă „infecții urogenitale”, dar a afirmat că imipenem/cilastatin trebuie să se utilizeze doar în infecții bacteriene severe suspectate a se datora sau cauzate de agenți patogeni rezistenți la alte beta-lactame și susceptibile la imipenem/cilastatin. În plus, termenul „infecții urogenitale” a fost considerat învechit. Deși majoritatea studiilor erau învechite și/sau de slabă calitate, CHMP a fost de părere că o indicație limitată ar fi justificată și, în concluzie, a adoptat următoarea indicație armonizată:

„infecții complicate ale căilor urinare”

4.1.6 Infecții osoase și articulare

CHMP a luat notă de indicația propusă „infecții osoase și articulare”, dar a considerat că datele prezentate sunt insuficiente. De asemenea, CHMP a evaluat datele limitate din surse provenite din literatura de specialitate și a concluzionat că indicația extinsă solicitată în tratamentul infecțiilor osoase și articulare nu poate fi justificată. CHMP a discutat, de asemenea, posibilitatea limitării indicației la „osteomielită”, însă nu existau suficiente date care să justifice această indicație. În plus, potențialul eșec al terapiei cu Tienam ar putea duce la intervenții chirurgicale sau amputări care trebuie considerate efecte adverse grave. În concluzie, CHMP a fost de părere că această indicație nu este justificată suficient și, prin urmare, a eliminat indicația.

4.1.7 Infecții ale pielii și ale țesuturilor moi

CHMP a luat notă de indicația propusă „infecții ale pielii și ale țesuturilor moi” (IPTM). Aceste infecții sunt cauzate de cele mai multe ori de bacterii gram-pozitive, *S. aureus* fiind cea mai importantă. Combinația imipenem/cilastatin nu este considerată drept cel mai bun agent antistafilococic, întrucât alți agenți, precum penicilinele semisintetice, sunt, în general, considerate mai eficiente. De asemenea, imipenem/cilastatin nu acționează împotriva MRSA și, prin urmare, produsul nu este considerat un antibiotic adecvat pentru tratamentul empiric al infecțiilor IPTM cauzate de stafilococi, deoarece riscul de selecție pentru MRSA este destul de ridicat. CHMP a reținut și evaluat datele disponibile din studii clinice și publicații care demonstrează că imipenem/cilastatin prezintă eficacitate și o bună tolerabilitate în tratamentul „infecțiilor complicate ale pielii și ale țesuturilor moi”. În concluzie, CHMP a adoptat următoarea indicație armonizată:

„infecții complicate ale pielii și ale țesuturilor moi”

4.1.8 Endocardită

CHMP a luat notă de indicația propusă „endocardită”, dar a considerat că indicația solicitată în tratamentul endocarditei nu este suficient justificată. Datele prezentate au fost foarte limitate, iar combinația de imipenem/cilastatin nu este considerată drept unul dintre cei mai eficienți agenți împotriva stafilococilor, cunoscându-se faptul că stafilococii rezistenți la metilicilină prezintă rezistență la imipenem/cilastatin. Mai mult, utilizarea imipenemului în abordarea terapeutică a oricărui tip de endocardită nu a fost menționată în Orientările UE privind endocardita din 2004. Prin urmare, CHMP nu a considerat imipenem/cilastatin drept un antibiotic adecvat pentru tratamentul empiric al acestei infecții cu potențial letal, întrucât riscul de selecție pentru MRSA este deosebit de ridicat. Prin urmare, CHMP a eliminat această indicație.

4.1.9 Profilaxie

CHMP a luat notă de indicația propusă „prevenirea anumitor infecții postoperatorii la pacienții care suferă proceduri chirurgicale contaminate sau potențial contaminate sau în cazurile în care apariția infecției postoperatorii ar putea fi deosebit de gravă” și de datele prezentate în sprijinul indicației, inclusiv mai multe studii publicate care au evaluat imipenem sau imipenem/cilastatin ca antibioterapie profilactică pentru a preveni infecțiile postoperatorii în urma intervențiilor chirurgicale colorectale, apendectomiei și scleroterapiei endoscopice. CHMP a considerat că imipenem/cilastatin este un antibiotic cu spectru larg care trebuie utilizat în tratamentul infecțiilor severe/cu potențial letal însoțite

de rezistență microbiană și/sau atunci când rezistența microbiană a fost demonstrată. Utilizarea profilactică nejustificată și nedovedită nu este acceptabilă. Prin urmare, CHMP a eliminat această indicație.

4.1.10 Abordarea terapeutică a infecțiilor bacteriene la pacienții cu neutropenie febrilă

CHMP a remarcat că, în general, deși nu au fost prezentate studii dublu-oarbe de calitate superioară împreună cu date dintr-un număr substanțial de studii randomizate, comparative, cu medicație cunoscută, a concluzionat că produsul pe bază de imipenem/cilastatin pare să fie adecvat pentru abordarea terapeutică a pacienților neutropenici. Problema convulsiilor la pacienții pediatrici cu neoplazii sistemice în timpul terapiei cu imipenem/cilastatin a fost, de asemenea, discutată, iar motivele de îngrijorare ale CHMP au fost eliminate datorită absenței dovezilor în sprijinul unui risc crescut de convulsii la această populație. În concluzie, CHMP a adoptat următoarea indicație armonizată:

„Tienam poate fi utilizat în abordarea terapeutică a pacienților cu neutropenie care prezintă febră suspectată a se datora unei infecții bacteriene.”

4.1.11 Infecții mixte

CHMP a luat notă de indicația propusă „infecții mixte”, dar a fost de părere că această formulare nu este în concordanță cu orientările antimicrobiene actuale și cu recente decizii europene de reglementare, care prevăd specificarea unei localizări a infecției. Prin urmare, CHMP a eliminat această indicație.

4.1.12 Non-indicație în tratamentul meningitei.

CHMP nu a considerat că aceasta este o indicație și a eliminat aceste informații de la punctul 4.1.

4.1.13 Utilizare la copii

CHMP a evaluat datele disponibile privind utilizarea la copii, luând în considerare în special 2 ample studii pediatrice de evaluare a eficacității/siguranței (*studiul pediatric 1 și studiul pediatric 2/3*) și literatura medicală disponibilă de evaluare comparativă. Eficacitatea clinică globală a combinației imipenem/cilastatin a fost ridicată, pacienții au fost evaluabili, iar dozajul utilizat a fost eficace și sigur. DAPP a prezentat un rezumat clasificat al pacienților înscriși, pe grupe de vârstă, pentru a asigura o bază de discuție privind necesitatea limitării utilizării combinației imipenem/cilastatin la copiii cu vârsta peste 1 an din considerente de siguranță. DAPP a prezentat o evaluare cumulativă a rapoartelor privind reacțiile adverse primite pentru imipenem/cilastatin la copiii cu vârsta între 3 luni și 3 ani, care a identificat în total 163 de evenimente în 82 de rapoarte. CHMP a considerat că frecvența convulsiilor la copiii cu vârsta < 1 an este inacceptabil de ridicată și că acest risc este confirmat de raportările spontane de reacții adverse. CHMP a considerat deci că raportul risc/beneficiu pentru imipenem/cilastatin la copiii cu vârsta sub 1 an este negativ și a introdus o afirmație potrivit căreia datele clinice nu sunt suficiente pentru a recomanda dozarea la copiii cu vârsta sub 1 an. În ceea ce privește siguranța, CHMP a considerat că documentația disponibilă confirmă un profil de siguranță similar pentru imipenem/cilastatin la copii și adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți și adolescenți.

CHMP a fost de părere că, având în vedere datele clinice și farmacocinetice/farmacodinamice actuale, poate fi acceptată o doză standard de 500 mg la fiecare 6 ore sau de 1 g la fiecare 8 ore cu condiția să fie introdusă o recomandare în RCP prin care să se afirme că, pentru infecțiile suspectate sau dovedite a se datora unor organisme mai puțin susceptibile (de exemplu, *P. aeruginosa*) și pentru infecțiile foarte severe (de exemplu, la pacienți neutropenici cu febră), trebuie utilizată doza de 1 000 mg q.i.d. (de patru ori pe zi).

Pacienți pediatrici cu vârsta peste 1 an

CHMP a fost de părere că, având în vedere datele clinice și farmacocinetice/farmacodinamice actuale, pentru copiii cu vârsta ≥ 1 an, se recomandă o doză standard de 15 sau 25 mg/kg/doză administrată la fiecare 6 ore. Medicilor le-au fost furnizate recomandări privind infecțiile suspectate sau dovedite a se datora unor specii bacteriene mai puțin susceptibile (de exemplu, *Pseudomonas aeruginosa*) și infecțiile foarte severe (de exemplu, la pacienți neutropenici cu febră), sugerând tratamentul cu 25 mg/kg la fiecare 6 ore.

Populație vârstnică

Pe baza informațiilor din studiile prezentate, CHMP a considerat că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici, exceptând cazurile de insuficiență renală moderată până la severă.

Doze \geq 4 g/zi

CHMP a solicitat DAPP să efectueze o analiză de siguranță relevantă asupra tuturor nivelurilor de doză pentru a confirma că motivul pentru care nu se recomandă doza mai mare de 1 g la fiecare 6 ore în mai multe indicații nu este determinat de aspectele de siguranță. CHMP a remarcat că nu au fost observate noi probleme legate de siguranță sau o creștere a reacțiilor adverse la medicament (RAM) la utilizarea unor doze de imipenem/cilastatin \geq 4 g/zi în comparație cu doze $<$ 4 g/zi, pe baza evaluării datelor de studiu clinic din documentele WMA inițiale, a datelor privind siguranța în perioada ulterioară punerii pe piață și celor din literatura de specialitate.

De asemenea, CHMP a eliminat dozele mici de 250 mg la fiecare 6 ore, întrucât infecțiile ușoare nu ar trebui tratate cu imipenem/cilastatin. În concluzie, CHMP a adoptat o formulare armonizată pentru punctul 4.2, incluzând următoarele recomandări de dozare:

„Adulți și adolescenți

Pentru pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei $>$ 70 ml/min/1,73 m²), regimurile de dozare recomandate sunt:

500 mg la fiecare 6 ore SAU

1 000 mg la fiecare 8 ore SAU la fiecare 6 ore

Se recomandă ca infecțiile suspectate sau dovedite a se datora unor specii bacteriene mai puțin susceptibile (precum Pseudomonas aeruginosa) și infecțiile foarte severe (de exemplu, la pacienți neutropenici cu febră) să fie tratate cu 1 000 mg administrate la fiecare 6 ore.

Doza zilnică totală maximă nu trebuie să depășească 4 000 mg/zi.

Copii cu vârsta \geq 1 an

Pentru copiii cu vârsta \geq 1 an, doza recomandată este de 15 sau 25 mg/kg/doză administrată la fiecare 6 ore.

Se recomandă ca infecțiile suspectate sau dovedite a se datora unor specii bacteriene mai puțin susceptibile (precum Pseudomonas aeruginosa) și infecțiile foarte severe (de exemplu, la pacienți neutropenici cu febră) să fie tratate cu 25 mg/kg administrate la fiecare 6 ore.

Copii cu vârsta $<$ 1 an

Datele clinice nu sunt suficiente pentru a recomanda dozarea la copiii cu vârsta sub 1 an.”

Punctul 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

CHMP a luat notă de propunerea DAPP pentru acest punct și a efectuat o serie de revizui. CHMP a adoptat o formulare armonizată pentru punctul 4.4, fiind inclusă în special următoarea afirmație privind susceptibilitatea limitată a agenților patogeni specifici și utilizarea concomitentă a unui agent anti-MRSA adecvat sau a unei aminoglicozide:

„Spectrul antibacterian al imipenem/cilastatin trebuie luat în considerare mai ales în afecțiunile cu potențial letal înaintea inițierii unui tratament empiric. De asemenea, datorită susceptibilității limitate a agenților patogeni specifici asociați cu, de exemplu, infecțiile bacteriene ale pielii și ale țesuturilor moi la imipenem/cilastatin, trebuie dat dovadă de prudență. Utilizarea imipenem/cilastatin nu este indicată pentru tratamentul acestor tipuri de infecții cu excepția cazului în care agentul patogen este deja documentat și cunoscut a fi susceptibil sau există o suspiciune foarte mare că agentul sau agenții patogeni cei mai probabili ar fi indicați pentru tratament. Utilizarea concomitentă a unui agent anti-MRSA adecvat poate fi indicată atunci când se suspectează sau se dovedește că infecțiile cu MRSA sunt implicate în indicațiile aprobate. Utilizarea concomitentă a unei aminoglicozide poate fi indicată atunci când se suspectează sau se dovedește că infecțiile cu Pseudomonas aeruginosa sunt implicate în indicațiile aprobate (vezi pct. 4.1).”

Punctele 4.3 – Contraindicații, 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune, 4.6 – Fertilitatea, sarcina și alăptarea, 4.7 - Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, 4.8 – Reacții adverse, 4.9 – Supradozaj, 5.1 – Proprietăți farmacodinamice, 5.2 – Proprietăți farmacocinetice și 5.3 – Date preclinice de siguranță

CHMP a adoptat o formulare armonizată pentru aceste puncte.

PUNCTUL 6 – PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

La punctele 6.3 și 6.6 a fost adăugată o atenționare prin care se afirmă că soluțiile diluate trebuie utilizate imediat și că intervalul dintre începerea reconstituirii și sfârșitul perfuziei intravenoase nu trebuie să depășească două ore. În plus, soluțiile recomandate care au fost specificate sunt soluția de clorură de sodiu 0,9% și apa pentru preparate injectabile, în timp ce utilizarea glucozei 5% a fost limitată la situațiile excepționale în care nu se poate utiliza clorură de sodiu 0,9% din considerente clinice.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Întrucât

- domeniul de aplicare al procedurii de sesizare a constat în armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului
- rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației prezentate și a dezbaterii științifice din cadrul comitetului

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în Anexa III pentru Tienam și denumirile asociate (vezi Anexa I).