

## **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 Tazocin e nomes associados (ver Anexo I)**

O Tazocin foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos Resumos das Características do Medicamento (RCM) devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização do medicamento. A piperacilina sódica é uma ureidopenicilina semi-sintética com actividade antibacteriana de largo espectro, utilizada no tratamento de infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* e outras bactérias susceptíveis. O seu papel clínico foi reforçado pela adição de um inibidor irreversível da  $\beta$ -lactamase (tazobactam), que protege a piperacilina contra a degradação enzimática por bactérias que produzem  $\beta$ -lactamase, o que expandiu, por conseguinte, o seu espectro antimicrobiano. O tazobactam é um derivado sulfona do ácido penicilânico com propriedades inibidoras da  $\beta$ -lactamase semelhantes às do sulbactam, apesar de ser considerado mais potente. A associação de piperacilina e tazobactam numa proporção de 8:1 é eficaz no tratamento de infecções polimicrobianas moderadas a graves, incluindo infecções intra-abdominais, da pele e dos tecidos moles, tendo sido aprovada e introduzida no mercado para o tratamento de várias infecções causadas por organismos aeróbicos e anaeróbicos Gram-positivos e Gram-negativos.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) aproveitou a oportunidade para harmonizar o Módulo 3, tendo submetido um Resumo de Qualidade (QOS) actualizado. O CHMP decidiu remover a combinação tripla (administração intramuscular com lidocaína) do âmbito do procedimento, em conformidade com a notificação. Depois da avaliação inicial, foram discutidas várias listas de questões pendentes. Um grupo de redacção do CHMP reuniu-se em duas ocasiões.

#### **Secção 4.1 – Indicações terapêuticas**

O titular da AIM propôs uma lista de indicações harmonizadas com base nas orientações actuais (a norma orientadora da CE sobre RCM, de Setembro de 2009, e a Nota de orientação sobre a avaliação de medicamentos indicados para o tratamento de infecções bacterianas (*CPMP/EWP/558/95 rev 1 - Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections, 2004*), bem como na Folha de Dados Nuclear (*Core Data Sheet - CDS*) do titular da AIM. O CHMP forneceu comentários gerais sobre a Secção 4.1, tendo assinalado que a Nota de orientação refere que uma indicação pode ser concedida se os dados clínicos apoiarem um perfil de benefício-risco favorável e reflectirem a gama de tipos e a gravidade das infecções habitualmente encontradas. As indicações têm de ser específicas no que respeita à (localização da) infecção. No caso de um agente poder ser utilizado em determinadas subpopulações de doentes (p. ex. doentes imunocomprometidos), continua a ser necessário que as indicações sejam o mais específicas possível, com base nos dados disponíveis. As indicações específicas encontram-se discutidas abaixo, por local de infecção. Relativamente a todas as indicações, as diferenças a nível da prática clínica e das recomendações nacionais de tratamento são abordadas por meio da frase "As directrizes oficiais quanto à utilização correcta de antibióticos devem ser tidas em consideração".

##### 1. Infecções das vias respiratórias inferiores

O CHMP avaliou os dados submetidos, mas considerou que os termos "infecção das vias respiratórias" (IVR) e "infecções das vias respiratórias inferiores" (IVRI) não são específicos e que o seu significado preciso está aberto a interpretações, tendo por conseguinte dividido a discussão em pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e pneumonia adquirida em ambiente hospitalar (PAAH), incluindo pneumonia associada a ventilador (PAV).

No que se refere à PAC, o CHMP notou que os estudos não comparativos submetidos no contexto do pedido de AIM inicial foram executados envolvendo doentes com infecções das vias respiratórias, incluindo infecções das vias respiratórias inferiores e exacerbação aguda de bronquite crónica (EABC). O CHMP considerou que a EABC não podia ser aceite devido à ausência de um estudo de superioridade.

No que se refere à PAAH, o CHMP notou que os estudos comparativos apresentados incluíam doentes apenas com PAAH, PAAH incluindo PAV ou apenas PAV. Estes estudos utilizaram vários regimes diferentes de Tazocin e vários medicamentos de comparação, sendo cada um deles administrado com ou sem um aminoglicósido nos diferentes estudos. As evidências totais sugerem que 4,5 g administrados em intervalos de 8 horas, ou de preferência 6 horas, proporcionam uma eficácia satisfatória no tratamento de doentes com PAAH e PAV. Por conseguinte, o CHMP considerou as evidências suficientes para apoiar a utilização de Tazocin no tratamento de PAAH e PAV.

O CHMP concluiu que o titular da AIM forneceu evidências satisfatórias que demonstram a eficácia do Tazocin no tratamento de IVRI. O CHMP considerou que o Tazocin é um agente muito valioso devido à sua actividade antibacteriana de largo espectro, que inclui a acção sobre muitos agentes patogénicos Gram-positivos e Gram-negativos, anaeróbicos, bem como sobre vários organismos multirresistentes comuns nas infecções nosocomiais. É por esta razão que o medicamento não deve ser utilizado em infecções de menor gravidade, para as quais se encontram disponíveis outras alternativas mais apropriadas, devendo em vez disso ser utilizado em doentes graves, em casos de PAC que requeiram hospitalização. Em conclusão, em linha com a posição do grupo de redacção do CHMP, tendo em consideração a vasta experiência clínica, e apesar dos dados limitados, o CHMP considerou que o Tazocin abrange a maioria dos organismos responsáveis por PAV, PAAH e PAC grave. O CHMP adoptou a seguinte indicação harmonizada:

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

## 2. Infecções das vias urinárias

O CHMP avaliou os dados submetidos e notou que a maioria dos Estados-Membros refere as infecções das vias urinárias (IVU) como uma indicação, e que nalguns RCM a indicação se encontra limitada a IVU complicadas. Com base nos numerosos estudos clínicos, nas propriedades farmacocinéticas do Tazocin e no seu espectro antibacteriano, a eficácia do medicamento encontra-se estabelecida nesta indicação, mas o CHMP notou também que as IVU não complicadas são uma infecção muito frequente e que, de acordo com os documentos de orientação internacionais, existem várias opções de tratamento recomendadas que, regra geral, não incluem o Tazocin. Tal como já foi referido, a piperacilina-tazobactam deve ser reservada para situações em que seja realmente necessário um agente de largo espectro, i.e. não deve ser utilizada no tratamento de infecções que não sejam graves. Por conseguinte, o CHMP considerou que o Tazocin não é apropriado para o tratamento de rotina de infecções não complicadas das vias urinárias. Em vez disso, foi proposta a indicação mais restrita de IVU complicadas e pielonefrite, em linha com outros medicamentos recentemente harmonizados e também em conformidade com a prática clínica. Na sequência de discussões com o grupo de redacção do CHMP, e com base nos dados totais disponíveis, o CHMP decidiu restringir a indicação, tendo adoptado a seguinte indicação:

*"Infecções complicadas das vias urinárias (incluindo pielonefrite)"*

## 3. Infecções gastrointestinais, biliares e abdominais

O CHMP avaliou os dados submetidos e notou que todos os Estados-Membros envolvidos incluem a indicação infecções intra-abdominais, apesar de a redacção exacta ser diversa. O CHMP reviu a proposta do titular da AIM de modo a alinhá-la com as normas orientadoras actuais e considerou que as evidências disponíveis apoiam suficientemente a utilização de Tazocin 4,5 g de 8 em 8 horas para esta indicação. Na sequência de discussões com o grupo de redacção do CHMP, e com base nos dados totais disponíveis, o CHMP decidiu restringir a indicação, tendo adoptado a seguinte indicação:

*"Infecções intra-abdominais complicadas"*

## 4. Infecções da pele e dos tecidos moles

O CHMP avaliou os dados submetidos, mas notou que os estudos comparativos foram todos realizados com o regime inicialmente aprovado nos EUA de 3,375 g de 6 em 6 horas. O CHMP considerou que os estudos sugerem que o Tazocin é eficaz no tratamento de infecções complicadas da pele e dos tecidos moles, tendo considerado que a segurança e eficácia no tratamento de infecções da pele e dos tecidos moles se encontra bem justificada por numerosos estudos clínicos, normas orientadoras relativas ao tratamento elaboradas por sociedades científicas e pela experiência da prática clínica. No entanto, a redacção proposta pelo titular da AIM não estava de acordo com a terminologia europeia comum, nem com a redacção utilizada em vários procedimentos recentemente finalizados relativos a medicamentos genéricos. Na sequência de discussões com o grupo de redacção do CHMP, e com base nos dados totais disponíveis, o CHMP decidiu restringir a indicação, tendo adoptado a seguinte indicação:

*"Infecções complicadas da pele e dos tecidos moles (incluindo infecções do pé diabético)"*

## 5. Infecções em doentes neutropénicos

O CHMP tomou nota dos dados apresentados. Na sequência de discussões com o grupo de redacção do CHMP, e com base nos dados totais disponíveis, o CHMP decidiu reformular a indicação, tendo adoptado a seguinte indicação:

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

#### 6. Septicemia, bacteriemia

O CHMP tomou nota dos dados submetidos e reconheceu que vários estudos demonstraram a segurança e eficácia do Tazocin na gestão de doentes com septicemia e que, nestas situações, os agentes de largo espectro tais como a piperacilina-tazobactam são amplamente utilizados na prática clínica. O CHMP notou que a evidência de apoio é principalmente derivada de estudos de neutropenia febril e que apenas cerca de um quarto dos doentes do conjunto dos vários ensaios apresentavam “bacteriemia”. Observou-se que a piperacilina-tazobactam tinha uma eficácia semelhante ao medicamento de comparação utilizado nos estudos, e que todos os casos de “bacteriemia” ocorriam em doentes com uma ou mais das outras indicações. A análise dos dados agregados dos estudos incluiu doentes com culturas de sangue positivas. No entanto, nenhum dos estudos tinha definido prospectivamente estes doentes e, por conseguinte, é bastante provável que a maioria destes doentes não satisfizesse os critérios de sepsia. No entanto, tendo em consideração a opinião do grupo de redacção do CHMP, apesar dos dados muito limitados existentes para esta indicação e reconhecendo as dificuldades da condução de uma análise retrospectiva, o CHMP considerou que a piperacilina-tazobactam apresenta uma actividade antibacteriana de largo espectro sendo, por conseguinte, uma opção adequada para o tratamento de bacteriemia. O CHMP adoptou a seguinte indicação harmonizada:

*“Tratamento de doentes com bacteriemia que ocorra em associação com qualquer das infecções acima indicadas ou cuja ocorrência se suspeite estar associada a qualquer uma dessas infecções”.*

#### 7. Infecções ginecológicas, incluindo endometrite pós-parto e doença inflamatória pélvica

O CHMP tomou nota dos dados submetidos mas considerou que estes eram inadequados para apoiar a indicação alargada reivindicada ou qualquer versão qualificada desta indicação. Por conseguinte, o CHMP eliminou a indicação.

#### 8. Infecções ósseas e articulares

O CHMP tomou nota dos dados submetidos e do facto de a indicação infecções ósseas e articulares se encontrar aprovada em cerca de metade dos Estados-Membros da UE. No entanto, o único estudo que apoiava o pedido inicial na Europa para o Tazocin, para a indicação infecções ósseas e articulares, foi um estudo aberto e não comparativo, não tendo sido fornecidos dados adicionais de qualquer estudo comparativo. Foram fornecidos os resultados de três estudos abertos de dose única para caracterizar a penetração de piperacilina-tazobactam nos tecidos. Porém, estes dados isolados não eram suficientes para justificar a indicação reivindicada. Apesar de os dados farmacocinéticos sugerirem que as concentrações de piperacilina e tazobactam no tecido ósseo e sinovial são suficientes para tratar a maior parte das infecções causadas por organismos susceptíveis, a documentação clínica disponível foi considerada demasiado limitada e insuficiente para justificar uma indicação no tratamento de infecções ósseas e articulares. Por conseguinte, o CHMP eliminou a indicação.

#### 9. Recém-nascidos e crianças

O CHMP tomou nota dos dados submetidos e considerou que os dados relativos a adultos eram considerados relevantes e que a informação farmacocinética pode ser utilizada para extrapolar a eficácia para a população pediátrica. Uma vez que os dados clínicos em crianças são muito escassos e terão principalmente de ser derivados por extrapolação da população adulta, a aceitação das indicações nesta população será influenciada pelas indicações aceites para a população adulta. Face aos dados submetidos e à experiência clínica no que respeita à segurança e eficácia de piperacilina-tazobactam em crianças neutropénicas e não neutropénicas, o CHMP considerou que se justificava a inclusão de indicações pediátricas relativas a crianças neutropénicas. Existe uma vasta experiência clínica a nível do tratamento de adultos neutropénicos e crianças com idade superior a 2 anos com febre que se suspeita ser devida a infecções bacterianas, frequentemente em associação com um aminoglicósido; a segurança de piperacilina-tazobactam encontra-se bem documentada em doentes imunocompetentes. Da mesma forma, os dados clínicos e farmacocinéticos de estudos comparativos em adultos e crianças, bem como a ampla experiência clínica em crianças com idade superior a 2 anos, suportam a segurança e eficácia no tratamento de infecções intra-abdominais em doentes pediátricos. O CHMP reviu a redacção da indicação para reflectir a população estudada no estudo fundamental e a prática corrente, de modo a alinhá-la com a indicação em adultos. Em conclusão, o CHMP adoptou as seguintes indicações harmonizadas:

*“Crianças com 2 a 12 anos de idade  
- Infecções intra-abdominais complicadas*

*O Tazocin pode ser utilizado na gestão de casos de crianças neutropénicas com febre que se suspeite dever-se a uma infecção bacteriana"*

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

No que se refere ao modo de administração, o CHMP recomendou a perfusão intravenosa durante 30 minutos, com base na relação entre a eficácia e o tempo durante o qual a concentração sanguínea do fármaco livre (não ligado) excede a concentração inibitória mínima do organismo ( $T > CIM$ ). As infecções causadas por bactérias com valores de CIM mais elevados requerem uma dosagem mais frequente, enquanto as bactérias mais sensíveis podem ser tratadas adequadamente com dosagens menos frequentes. Em relação a doentes adultos e adolescentes ( $> 12$  anos de idade), a dosagem depende da gravidade, da localização da infecção e da indicação. O CHMP concordou com uma dosagem de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam de 6 em 6 a 8 em 8 horas. O CHMP implementou igualmente uma apresentação das doses em forma de quadro. O CHMP concordou ainda que o ajuste da dose não é necessário em doentes com insuficiência hepática. Em relação a crianças com idades compreendidas entre 2-12 anos com uma função renal normal, o CHMP concordou com uma dosagem de 80/10 mg/kg de 6 em 6 horas no caso de crianças neutropénicas e 100/12,5 mg/kg de 8 em 8 horas no caso de infecções intra-abdominais complicadas. O CHMP concordou com uma afirmação de que a duração habitual do tratamento para a maioria das indicações é da ordem dos 5-14 dias, mas que a duração do tratamento deve basear-se na gravidade da infecção, no(s) agente(s) patogénico(s) envolvidos e no progresso clínico e bacteriológico do doente. Em conclusão, o CHMP adoptou uma redacção harmonizada para a Secção 4.2.

#### **Secção 4.3 – Contra-indicações**

Foi incluída informação sobre a hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer dos componentes do medicamento e a hipersensibilidade específica à classe dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos e inibidores da  $\beta$ -lactamase, tendo o titular da AIM proposto uma redacção harmonizada em linha com a sua Folha de Dados Nuclear actual. O CHMP adoptou uma redacção harmonizada para a Secção 4.3.

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

A proposta do titular da AIM encontrava-se em linha com a sua Folha de Dados Nuclear. O CHMP concordou com a proposta do titular da AIM, mas implementou algumas adições, em particular a introdução de uma precaução relativa à utilização em doentes sem reacção de hipersensibilidade grave a antibióticos  $\beta$ -lactâmicos que não a penicilina, mas que possam ter apresentado reacções não graves e uma advertência suplementar relativa a colite pseudomembranosa. Foi incluída uma afirmação relativa ao aparecimento de organismos resistentes. O CHMP adoptou uma redacção harmonizada para a Secção 4.4.

#### **Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

O titular da AIM referiu as seguintes interações: relaxantes musculares não despolarizantes, anticoagulantes orais, metotrexato, probenecida, aminoglicósidos e vancomicina, tendo fornecido um resumo das divergências entre as redacções aprovadas a nível nacional para a Secção 4.5. O titular da AIM propôs uma Secção 4.5 harmonizada, em linha com a sua Folha de Dados Nuclear. O CHMP concordou com a informação disponível sobre os estudos de interacção, tendo adoptado uma redacção harmonizada para a Secção 4.5.

#### **Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento**

O titular da AIM afirmou que o conteúdo da Secção "4.6 Gravidez e aleitamento" era igual em todos os países, apesar de a redacção utilizada ser ligeiramente diferente. O titular da AIM apresentou uma proposta de redacção, em linha com a sua Folha de Dados Nuclear. O CHMP considerou que a justificação fornecida pelo titular da AIM era aceitável, mas incluiu uma referência a estudos animais que revelam toxicidade para o desenvolvimento. O CHMP adoptou uma redacção harmonizada para a Secção 4.6.

#### ***Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas***

O titular da AIM propôs uma redacção em linha com a sua Folha de Dados Nuclear. O CHMP adoptou uma redacção harmonizada revista para a Secção 4.7.

#### ***Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis***

No que respeita à Secção 4.8, o titular da AIM não notou diferenças importantes entre os RCM aprovados a nível nacional. Vários Estados-Membros utilizavam redacções desactualizadas das Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) e, em alguns casos, as reacções adversas ao medicamento (RAM) encontravam-se referidas com frequências diferentes. O titular da AIM forneceu um resumo das divergências existentes a nível das redacções aprovadas a nível nacional, tendo proposto uma redacção harmonizada para esta secção, actualizada de acordo com a terminologia MedDRA actual. Em todos os países, a secção 4.8 está em conformidade com a Folha de Dados Nuclear do titular da AIM. O CHMP considerou que as justificações fornecidas pelo titular da AIM para a redacção proposta eram aceitáveis e adoptou uma redacção harmonizada para a Secção 4.8.

#### ***Secção 4.9 – Sobredosagem***

O titular da AIM notou e forneceu um resumo das diferenças existentes a nível da redacção actualmente aprovada para a Secção 4.9, tendo proposto uma redacção harmonizada em linha com a sua Folha de Dados Nuclear. O CHMP considerou que as justificações fornecidas pelo titular da AIM eram aceitáveis, mas adicionou uma frase sobre a interrupção do tratamento em caso de sobredosagem e a inexistência de um antídoto. Em conclusão, o CHMP adoptou uma redacção harmonizada para a Secção 4.9.

#### ***Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas***

O titular da AIM afirmou que toda a informação requerida se encontra presente em todos os países, mas que as redacções diferem a nível do pormenor com que foram elaboradas. Todos os Estados-Membros utilizam as mesmas concentrações inibitórias mínimas (CIM) baseadas nos limites estabelecidos pelo Reino Unido. Porém, devido às aprovações nacionais e às datas de aprovação diferentes, existem divergências menores na apresentação dos dados. Também o resumo/listagem de organismos susceptíveis apresentam ligeiras variações. O titular da AIM forneceu apenas dados *in vitro* para apoiar esta secção, e identificou os agentes patogénicos contra os quais a eficácia clínica foi demonstrada em ensaios clínicos. O CHMP solicitou uma alteração completa da redacção desta secção, em conformidade estrita com a norma orientadora actual (Nota de orientação sobre a avaliação de medicamentos indicados para o tratamento de infecções bacterianas - CPMP/EWP/558/95 rev 1 - NfG on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections) e sem uma listagem excessiva de espécies. A lista resultante apresentava apenas os limites de CIM estabelecidos pelo EUCAST, e apenas as espécies relevantes para a indicação aprovada. O titular da AIM reviu o quadro de espécies habitualmente susceptíveis. O CHMP concordou com a proposta revista e adoptou uma redacção harmonizada para a Secção 5.1.

#### ***Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas***

O titular da AIM afirmou que, apesar de toda a informação requerida se encontrar presente em todos os Estados-Membros, as suas redacções diferem a nível do pormenor com que foram elaboradas. O titular da AIM propôs uma redacção em linha com a sua Folha de Dados Nuclear e os dados de apoio fornecidos. Foi adoptada uma redacção harmonizada para a Secção 5.2.

#### ***Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica***

O titular da AIM afirmou que, apesar da informação requerida se encontrar presente em todos os Estados-Membros, as suas redacções diferem a nível do pormenor com que foram elaboradas. O titular da AIM propôs uma redacção harmonizada, em linha com a sua Folha de Dados Nuclear. O CHMP incluiu apenas a informação pré-clínica relevante para os prescritores e também os conhecimentos actuais sobre a toxicidade reprodutiva do medicamento, em linha com o texto aprovado em procedimentos recentes da UE relativos a genéricos de piperacilina-tazobactam, e incluindo um resumo dos dados publicados sobre os testes de toxicidade reprodutiva da piperacilina e tazobactam. O titular da AIM concordou e o CHMP adoptou uma redacção harmonizada para a Secção 5.3.

## **Secção 6 – INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

O CHMP concordou com as propostas do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para a Secção 6.1 – Lista dos excipientes, Secção 6.2 Incompatibilidades, Secção 6.3 Prazo de validade, Secção 6.4 – Precauções especiais de conservação, Secção 6.5 – Natureza e conteúdo do recipiente e Secção 6.6 – Precauções especiais de eliminação e manuseamento.

### **Módulo 3**

O titular da AIM forneceu um documento de “Resumo de divergências do CMC” em que se descrevem as alterações implementadas em todos os dossiês nacionais existentes. Em relação a cada um dos três fabricantes das substâncias activas (os dois fabricantes distintos da piperacilina e o fabricante de tazobactam), o titular da AIM apresentou e discutiu a informação geral, o fabrico, o controlo da substância activa, o padrão ou os materiais de referência, o sistema de fecho do recipiente e a estabilidade. Relativamente ao medicamento, o titular da AIM apresentou e discutiu a descrição e composição do medicamento, o desenvolvimento farmacêutico, o fabrico, o controlo dos excipientes, o controlo das substâncias activas, o padrão de referência, o sistema de fecho do recipiente e a estabilidade. Na sequência de várias clarificações, a proposta do titular da AIM foi aceite, tendo o CHMP adoptado um Módulo 3 harmonizado. O Módulo 2 (QOS) foi também actualizado em linha com o Módulo 3.

### **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 Tazocin e nomes associados (ver Anexo I).