

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto presentados por la Agencia Europea de Medicamentos

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Tazocin y denominaciones asociadas (Ver Anexo I)

Tazocin se incluyó en la lista de productos cuyo resumen de las características del producto (RCP) debía ser armonizado, debido a las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros sobre su autorización. La piperacilina sódica es una ureidopenicilina semisintética con amplio espectro de actividad antibacteriana, que se usa para el tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y otras bacterias sensibles. Su importancia clínica se ha reforzado al añadirle un inhibidor de la betalactamasa irreversible (tazobactam), que la protege contra la degradación enzimática de las bacterias productoras de betalactamasas, con lo que se amplía el espectro antimicrobiano. Tazobactam es un derivado sulfona del ácido penicilánico con propiedades inhibitoras de la betalactamasa similares a las de sulbactam, aunque se considera más potente. La combinación de piperacilina y tazobactam en una proporción 8:1 es eficaz en el tratamiento de infecciones polimicrobianas moderadas a graves intraabdominales, de la piel y de tejidos blandos, y está aprobada y comercializada para el tratamiento de diversas infecciones causadas por microorganismos grampositivos y gramnegativos aerobios y anaerobios.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) aprovechó la ocasión para armonizar el módulo 3 y presentar un resumen global de la calidad (RGC) actualizado. De conformidad con la notificación, el CHMP decidió retirar del procedimiento la combinación triple (administración intramuscular con lidocaína). Tras la evaluación inicial se abordaron varias listas de cuestiones relevantes. Se reunió en dos ocasiones un grupo de redacción del CHMP.

Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas

El TAC propuso una lista de indicaciones armonizadas basándose en las directrices actuales (directriz de la CE sobre el RCP, de septiembre de 2009, y CPMP/EWP/558/95 rev 1 – *Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections, 2004*) y en su propia ficha técnica básica. El CHMP hizo unas observaciones generales sobre la sección 4.1, señalando que en la *Note for Guidance* se afirma que se puede conceder la indicación si los datos clínicos respaldan una relación beneficio/riesgo favorable y reflejan el rango del tipo y gravedad de las infecciones que se observan habitualmente. Las indicaciones deben ser específicas de la infección (foco). Cuando un agente puede usarse en determinadas subpoblaciones de pacientes (p. ej., pacientes inmunodeprimidos), sigue siendo necesario que las indicaciones sean lo más específicas posible de acuerdo con los datos disponibles. Seguidamente se examinan algunas indicaciones específicas, agrupándolas por focos de infección. Para todas las indicaciones, las diferencias entre la práctica clínica y las recomendaciones de tratamiento nacionales se tienen en cuenta con la frase «*Deben tomarse en cuenta las directrices oficiales sobre el uso correcto de los antibióticos*».

1. Infecciones de las vías respiratorias bajas

El CHMP examinó los datos presentados, pero consideró que los términos «infección de las vías respiratorias» (IVR) e «infecciones de las vías respiratorias bajas» (IVRB) son inespecíficos y su significado preciso está abierto a interpretación, por lo que diferenció entre neumonía extrahospitalaria (NEH) y neumonía intrahospitalaria (NIH), incluyendo en esta última la neumonía asociada al respirador (NAR).

En relación con la NEH, el CHMP consideró que los estudios no comparativos presentados en el contexto de la solicitud de AC inicial se realizaron en pacientes con infecciones respiratorias entre las que se incluían las infecciones de las vías respiratorias bajas y las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica (EABC). El CHMP consideró que no eran aceptables las AECB, debido a la inexistencia de un estudio de superioridad.

En relación con la NEH, el CHMP tuvo en cuenta los estudios comparativos presentados en los que participaron pacientes con NEH sola, NEH con NAR o NAR sola. En ellos se utilizaron diversas pautas de Tazocin y varios agentes de comparación, cada uno de ellos administrado con o sin un aminoglucósido en diferentes estudios. El conjunto de datos indican que la administración de 4,5 g cada 8 horas (o mejor, cada 6 horas) tuvo una eficacia satisfactoria en el tratamiento de los pacientes con NIH y NAR. Por consiguiente, el CHMP consideró que los datos eran suficientes para respaldar el uso de Tazocin en el tratamiento de la NIH y la NAR.

El CHMP llegó a la conclusión de que el TAC había aportado pruebas satisfactorias que demostraban la eficacia de Tazocin en el tratamiento de las IVRB. Consideró que Tazocin es un agente muy valioso debido a su amplia actividad antibacteriana, que incluye muchos patógenos grampositivos y gramnegativos, anaerobios y algunos microorganismos multirresistentes frecuentes en las infecciones hospitalarias. Por ello, no debe usarse en infecciones menos graves, para las cuales existen opciones más adecuadas, y en su lugar ha de emplearse en pacientes graves con NEH que requieran hospitalización. En conclusión, de conformidad con la posición de su grupo de redacción, teniendo en cuenta la amplia experiencia clínica y aunque considerando limitados los datos, el CHMP consideró que Tazocin cubre la mayor parte de los microorganismos responsables de la NEH, NIH y NAR graves. El CHMP aprobó la indicación armonizada siguiente:

«Neumonía grave, incluidas la neumonía intrahospitalaria y la neumonía asociada al respirador»

2. Infecciones urinarias

El CHMP examinó los datos presentados y observó que la mayor parte de los Estados miembros incluían como indicación las infecciones urinarias (IU) y que en algunos RCP esta indicación se limitaba a las IU complicadas. A tenor de los numerosos ensayos clínicos realizados, de las propiedades farmacocinéticas de Tazocin y de su espectro antibacteriano, está establecida su eficacia en esta indicación, pero el CHMP advirtió también que la IU no complicada es una infección muy frecuente y que, según las guías internacionales, para ella se recomiendan varias opciones terapéuticas que, en general, no incluyen Tazocin. Como ya se ha dicho, la combinación de piperacilina-tazobactam debe reservarse para las situaciones en las que se precise un agente de amplio espectro, es decir, no para el tratamiento de infecciones no graves. Por eso, el CHMP consideró que Tazocin no es adecuado para el tratamiento habitual de las infecciones urinarias no complicadas. En su lugar, se propuso la indicación más limitada de IU complicadas y pielonefritis, coincidiendo con otros productos recientemente armonizados y con la práctica clínica. Tras mantener conversaciones con su grupo de redacción y basándose en la totalidad de los datos disponibles, el CHMP decidió limitar la indicación y aprobó la indicación siguiente:

«Infecciones urinarias complicadas (incluida la pielonefritis)»

3. Infecciones digestivas, biliares y abdominales

El CHMP examinó los datos presentados y señaló que todos los Estados miembros consultados incluían como indicación las infecciones intraabdominales, aunque diferían en el texto. El CHMP revisó la propuesta del TAC de adaptarse a las guías actuales y consideró que los datos disponibles respaldan suficientemente el uso de 4,5 g de Tazocin cada 8 horas para esta indicación. Tras mantener conversaciones con su grupo de redacción y basándose en la totalidad de los datos disponibles, el CHMP decidió limitar la indicación y aprobó la indicación siguiente:

«Infecciones intraabdominales complicadas»

4. Infecciones de la piel y tejidos blandos

El CHMP examinó los datos presentados, pero advirtió que todos los estudios comparativos se habían realizado con la pauta inicial aprobada en los Estados Unidos, esto es, 3,375 g cada 6 horas. Consideró que los estudios indican que Tazocin es eficaz en el tratamiento de las IPTBc y señaló que su seguridad y eficacia en el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos están bien justificadas por numerosos estudios clínicos, por las guías terapéuticas de sociedades científicas y por la experiencia de la práctica clínica. Sin embargo, el texto propuesto por el TAC no coincidía con la terminología común europea ni con el texto utilizado en varios procedimientos de genéricos recientemente finalizados. Tras mantener conversaciones con su grupo de redacción y basándose en la totalidad de los datos disponibles, el CHMP decidió limitar la indicación y aprobó la indicación siguiente:

«Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (incluidas las infecciones del pie diabético)»

5. Infecciones en pacientes neutropénicos

El CHMP examinó los datos presentados. Tras mantener conversaciones con su grupo de redacción y basándose en la totalidad de los datos disponibles, el CHMP decidió modificar el texto y aprobó la indicación siguiente:

«Tazocin puede utilizarse para el tratamiento de pacientes con neutropenia febril cuya causa se sospeche que es una infección bacteriana».

6. Sepsis, bacteriemia

El CHMP examinó los datos presentados y aceptó que en varios estudios se habían demostrado la seguridad y la eficacia de Tazocin en el tratamiento de los pacientes con sepsis y que los antibióticos de amplio espectro como piperacilina-tazobactam se usan ampliamente en la práctica clínica en estas situaciones. Observó que los datos de apoyo procedían fundamentalmente de estudios realizados sobre la neutropenia febril y que sólo cerca de una cuarta parte de los pacientes de los diferentes ensayos presentaban «bacteriemia». Se observó que la combinación de piperacilina-tazobactam tenía una eficacia similar a la del agente de comparación utilizado en los estudios, y que todos los casos de «bacteriemia» se habían dado en pacientes con una o más de las otras indicaciones. En el análisis conjunto se había incluido a pacientes con hemocultivos positivos, si bien en ninguno de los estudios se había hecho una definición prospectiva de estos pacientes, por lo que resultaba muy probable que la mayoría de ellos no cumplieran los criterios de sepsis. Con todo, teniendo en cuenta el punto de vista de su grupo de redacción, a pesar de la existencia de datos muy limitados para esta indicación y reconociendo la dificultad de realizar un análisis retrospectivo, el CHMP entendió que la combinación de piperacilina-tazobactam tiene actividad antibacteriana de amplio espectro y es una opción adecuada para tratar la bacteriemia. El CHMP aprobó la indicación armonizada siguiente:

«Tratamiento de pacientes con bacteriemia que se produzca asociada, o se sospeche que está asociada, a cualquiera de las infecciones anteriores».

7. Infecciones ginecológicas, incluidas la endometritis puerperal y la enfermedad inflamatoria pélvica

El CHMP examinó los datos presentados, pero los consideró insuficientes para respaldar la amplia indicación solicitada o cualquier versión matizada de la misma. Por consiguiente el CHMP eliminó la indicación.

8. Infecciones óseas y articulares

El CHMP examinó los datos presentados y observó que en cerca de la mitad de los Estados miembros de la UE estaba aprobada la indicación de infecciones óseas y articulares. Sin embargo, el único estudio aislado presentado en apoyo de la solicitud europea inicial de Tazocin para la indicación en las infecciones óseas y articulares había sido un estudio abierto y no comparativo, y no se habían facilitado datos adicionales de estudios de comparación. Se habían presentado los resultados de tres estudios abiertos y con dosis únicas para caracterizar la penetración tisular de piperacilina-tazobactam, pero estos datos no podían justificar la indicación solicitada por sí solos. Aunque los datos farmacocinéticos indican que las concentraciones de piperacilina y de tazobactam que se alcanzan en los tejidos óseo y sinovial son suficientes para tratar la mayoría de las infecciones causadas por microorganismos sensibles, se considera que la documentación clínica disponible es demasiado escasa e insuficiente para justificar la indicación de infecciones óseas y articulares. Por consiguiente, el CHMP eliminó la indicación.

9. Recién nacidos y niños

El CHMP examinó los datos presentados y consideró que se habían estimado relevantes los datos correspondientes a adultos y que podía utilizarse la información farmacocinética para extrapolar la eficacia a la población pediátrica. Como los datos clínicos en niños son muy escasos y se obtienen principalmente por extrapolación de la población adulta, la aceptación de las indicaciones en esa población pediátrica está muy influida por las indicaciones aceptadas para la población adulta. A la vista de los datos presentados y de la experiencia clínica de la seguridad y la eficacia de piperacilina-tazobactam en niños con y sin neutropenia, el CHMP consideró justificada la inclusión de las indicaciones pediátricas en niños con neutropenia. Existe una gran experiencia clínica en el tratamiento de adultos neutropénicos y en niños de >2 años de edad con fiebre que se sospecha debida a infecciones bacterianas, a menudo combinados con un aminoglucósido, y la seguridad de piperacilina-tazobactam está bien documentada en pacientes inmunocompetentes. Análogamente, los datos clínicos y farmacocinéticos de los estudios comparativos en adultos y niños, así como la experiencia clínica en niños de >2 años de edad, respaldan la seguridad y la eficacia en el tratamiento de las infecciones intraabdominales en pacientes pediátricos. El CHMP revisó el texto de la indicación para reflejar la población utilizada en el estudio fundamental y en la práctica actual, y lo hizo coincidir con la indicación en adultos. En conclusión, aprobó las indicaciones armonizadas siguientes:

«Niños de 2 a 12 años de edad

- Infecciones intraabdominales complicadas

Tazocin puede utilizarse para el tratamiento de pacientes con neutropenia febril cuya causa se sospeche que es una infección bacteriana».

Sección 4.2 Posología y forma de administración

En relación con la forma de administración, el CHMP recomendó la infusión intravenosa durante 30 minutos, basándose en la relación entre la eficacia y el tiempo durante el cual la concentración de fármaco libre (no ligado) en sangre es superior a la CIM del microorganismo ($T > CMI$). Las infecciones causadas por bacterias con valores de la CIM más altos precisarán una administración más frecuente, mientras que las bacterias más sensibles pueden combatirse con una administración menos frecuente. En el caso de los pacientes adultos y adolescentes (> 12 años de edad), la dosis dependerá de la gravedad y localización de la infección y de la indicación. El CHMP aprobó una dosis de 4 g de piperacilina/0,5 g de piperacilina cada 6 a 8 horas. Aprobó también una presentación de las dosis en tablas. El CHMP se mostró asimismo de acuerdo en que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. En el caso de los niños de 2 a 12 años de edad con función renal normal, el CHMP se mostró de acuerdo en una dosis de 80/10 mg/kg cada 6 horas en niños neutropénicos y de 100/12,5 mg/kg cada 8 horas para las infecciones intraabdominales complicadas. El CHMP aceptó una declaración según la cual la duración habitual del tratamiento para la mayoría de las indicaciones debe ser de 5 a 14 días, pero dependerá de la gravedad de la infección, del patógeno y de la evolución clínica y bacteriológica del paciente. En conclusión, el CHMP aprobó un texto armonizado para la sección 4.2.

Sección 4.3 - Contraindicaciones

Se incluyó información sobre la hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los demás componentes y sobre la hipersensibilidad específica de clase a los betalactámicos y a los inhibidores de la betalactamasas, y el TAC propuso un texto armonizado, acorde con su ficha técnica básica actual. El CHMP aprobó un texto armonizado para la sección 4.3.

Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo

La propuesta del TAC estaba en concordancia con su ficha técnica básica. El CHMP aceptó esa propuesta, pero impuso algunas adiciones, en concreto la inclusión de una precaución sobre el uso en pacientes sin reacciones graves de hipersensibilidad a los betalactámicos no penicilinas pero que hayan tenido reacciones no intensas, y la intensificación de la advertencia sobre la colitis pseudomembranosa. Se añadió una frase sobre la aparición de microorganismos resistentes. El CHMP aprobó un texto armonizado para la sección 4.4.

Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El TAC enumeró las siguientes interacciones: relajantes musculares no despolarizantes, anticoagulantes orales, metotrexato, probenecida, aminoglucósidos y vancomicina, y presentó una visión de conjunto de las divergencias entre los textos aprobados a escala nacional sobre la sección 4.5. El TAC propuso una sección 4.5 armonizada acorde con su ficha técnica básica. El CHMP se mostró de acuerdo con los datos disponibles sobre los estudios de interacción y aprobó un texto armonizado para la sección 4.5.

Sección 4.6 – Fertilidad, embarazo y lactancia

El TAC señaló que el contenido de la sección «4.6 Embarazo y lactancia» era el mismo en todos los países, aunque el texto fuese ligeramente diferente. Propuso un texto acorde con su ficha técnica básica. El CHMP consideró aceptable la justificación ofrecida por el TAC, pero incluyó una mención de los estudios que han demostrado toxicidad para el desarrollo en animales. El CHMP aprobó un texto armonizado para la sección 4.6.

Sección 4.7 - Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El TAC propuso un texto acorde con su ficha técnica básica. El CHMP aprobó un texto armonizado para la sección 4.7.

Sección 4.8 – Reacciones adversas

El TAC no apreció en la sección 4.8 diferencias importantes en los RCP aprobados a escala nacional. Algunos Estados miembros empleaban una redacción obsoleta de las clases de órganos y sistemas (SOC), y en determinados casos las RAM figuraban con diferentes frecuencias. El TAC presentó un resumen de las divergencias en los textos aprobados a escala nacional y propuso un texto armonizado para esta sección, actualizado de acuerdo con la terminología del MedDRA actual. La sección 4.8 es

coherente con la ficha técnica básica del TAC en todos los países. El CHMP consideró aceptables las justificaciones ofrecidas por el TAC para el texto propuesto y aprobó un texto armonizado para la sección 4.8.

Sección 4.9 - Sobredosis

El TAC observó y resumió las diferencias existentes en el texto aprobado para la sección 4.9, y propuso un texto armonizado acorde con su ficha técnica básica. El CHMP consideró aceptable la justificación del TAC, pero añadió una frase sobre la retirada del tratamiento en caso de sobredosis y en ausencia de un antídoto. En conclusión, el CHMP aprobó un texto armonizado para la sección 4.9.

Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas

El TAC señaló que en todos los países se recogía toda la información necesaria, pero que había diferencias en el grado de elaboración. Todos los Estados miembros utilizaban la misma concentración inhibitoria mínima (CIM) basada en los puntos de corte del Reino Unido, pero, debido al carácter nacional de las aprobaciones y a las diferencias en la fecha de aprobación, había divergencias menores en la presentación de los datos y también variaba ligeramente el resumen/lista de microorganismos sensibles. El TAC sólo aportó datos de estudios *in vitro* para respaldar esta sección e identificó los patógenos contra los que se había demostrado eficacia clínica en los ensayos clínicos. El CHMP exigió que se volviera a redactar la sección en su integridad, para mantener la plena conformidad con la Note for Guidance vigente (*NfG on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections CPMP/EWP/558/95 rev 1*) y sin listas excesivas de especies. Sólo se enumeraron los puntos de corte de la CIM definidos por el EUCAST y las especies importantes para la indicación aprobada. El TAC revisó la tabla de especies que suelen ser sensibles. El CHMP aceptó la propuesta revisada y aprobó un texto armonizado para la sección 5.1.

Sección 5.2 – Propiedades farmacocinéticas

El TAC señaló que se recogía la información necesaria en todos los Estados miembros, pero que había diferencias en el grado de elaboración. Propuso un texto acorde con su ficha técnica básica y aportó datos de apoyo. Se aprobó un texto armonizado para la sección 5.2.

Sección 5.3 – Datos preclínicos sobre seguridad

El TAC señaló que, aunque se recogía la información necesaria en todos los Estados miembros, había diferencias en el grado de elaboración. Propuso un texto armonizado, acorde con su ficha técnica básica. El CHMP incluyó sólo la información preclínica relevante para los médicos prescriptores, así como la situación actual de los conocimientos sobre la toxicidad del producto para la reproducción, de conformidad con el texto aprobado para los procedimientos UE recientes relativos a medicamentos genéricos de piperacilina-tazobactam, así como un resumen de los datos publicados sobre la evaluación de la toxicidad de piperacilina y de tazobactam para la reproducción. El TAC se mostró de acuerdo y el CHMP adoptó un texto armonizado para la sección 5.3.

Sección 6 - DATOS FARMACÉUTICOS

El CHMP se mostró de acuerdo con las propuestas del TAC y adoptó textos armonizados para las secciones 6.1–Lista de excipientes, 6.2 Incompatibilidades, 6.3 Período de validez, 6.4 Precauciones especiales de conservación, 6.5 Naturaleza y contenido del envase y 6.6 - Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Módulo 3

El TAC presentó una «Visión de conjunto de las divergencias», en la que se describieron los cambios realizados en todos los registros nacionales vigentes. En relación con cada uno de los tres fabricantes del principio activo (los dos que fabricaban piperacilina y el que fabricaba tazobactam), el TAC presentó y comentó la información general, la fabricación, el control del principio activo, los estándares o materiales de referencia, el sistema de cierre del envase y la estabilidad. En relación con el medicamento, el TAC presentó y comentó la descripción y composición del medicamento, el desarrollo farmacéutico, la fabricación, el control de los excipientes, el control del producto terminado, el estándar de referencia, el sistema de cierre del envase y la estabilidad. Después de diversas aclaraciones, la propuesta del TAC fue aceptada y el CHMP adoptó un Módulo 3 armonizado. El Módulo 2 (RGB) también se actualizó de acuerdo con el Módulo 3.

Motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Considerando que

- se solicitó el arbitraje en relación con la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto,
- se evaluaron el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización a partir de la documentación presentada y del debate científico en el seno del Comité,

el CHMP recomendó que se modifiquen las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Tazocin y denominaciones asociadas (Ver Anexo I).