

## **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 Tienam y nombres asociados (véase Anexo I)**

En mayo de 2009 se inició un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83, modificada, para Tienam y nombres asociados. Durante el procedimiento, el CHMP convocó una reunión de su Grupo de redacción. Tienam es un antibiótico de amplio espectro perteneciente al grupo de los carbapenémicos y contiene una combinación fija (en una proporción de 1:1) de imipenem (antibiótico carbapenémico derivado de la tienamicina) y cilastatina (inhibidor de la deshidropeptidasa I, una enzima renal que metaboliza e inactiva al imipenem). El imipenem es activo frente a un amplio espectro de bacterias, entre ellas cocos grampositivos aerobios, bacilos grampositivos aerobios, bacterias gramnegativas aerobias, y anaerobios. En concreto, se consideraron cuatro indicaciones divergentes (infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones óseas y articulares y endocarditis) y el uso en pacientes pediátricos menores de 3 años. Tienam fue aprobado en la UE en 1985 y en la actualidad está autorizado en 28 países europeos (Noruega, Islandia y todos los países de la UE excepto Dinamarca). Tienam está aprobado como formulación intravenosa (IV): Polvo para solución para perfusión, 250 mg/250 mg y 500 mg/500 mg.

#### **Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas**

##### **4.1.1 Infecciones intraabdominales**

El CHMP consideró que los datos presentados por el TAC aportaban pruebas suficientes de la eficacia de imipenem/cilastatina en la mayoría de los estudios para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas, como abscesos intraabdominales, peritonitis, apendicitis complicada y empiema de la vesícula biliar. El CHMP examinó también la información adicional presentada en forma de resúmenes o publicaciones breves y consideró que la indicación de infecciones intraabdominales complicadas estaba justificada. En consecuencia, el CHMP aprobó la siguiente indicación armonizada:

*«Infecciones intraabdominales complicadas.»*

##### **4.1.2 Infecciones del tracto respiratorio inferior**

El CHMP examinó la indicación propuesta de «Infecciones del tracto respiratorio inferior» y consideró que la indicación no era específica y que, por consiguiente, ya no podía ser considerada apropiada en el ámbito de la Directriz relativa a los antibacterianos. El TAC propuso una serie de indicaciones específicas, como neumonía extrahospitalaria (NEH), fibrosis quística, neumonía hospitalaria o neumonía asociada al respirador. En conclusión, el CHMP aprobó la siguiente indicación armonizada:

*«Neumonía grave, incluida neumonía hospitalaria y neumonía asociada al respirador.»*

##### **4.1.3 Infecciones ginecológicas**

El CHMP examinó la indicación propuesta de «infecciones ginecológicas» y comentó que el análisis de la documentación presentada se había centrado principalmente en las infecciones del parto y el puerperio. El TAC reconoció que el espectro de imipenem/cilastatina no incluye a *Chlamydia trachomatis* y que no existen pruebas suficientes de que *Neisseria gonorrhoeae* sea un objetivo adecuado para el tratamiento con este medicamento. Aunque los datos presentados en apoyo de esta indicación son limitados, el CHMP consideró aceptable la siguiente indicación armonizada:

*«Infecciones del parto y el puerperio.»*

##### **4.1.4 Septicemia**

El CHMP examinó la indicación propuesta de «septicemia» y puso de relieve que los datos disponibles eran limitados y procedían de ensayos clínicos antiguos. Entre 2000 y 2010 no se había realizado ni publicado con revisión científica externa ningún ensayo clínico útil controlado con fármaco de comparación para esta indicación, y los estudios epidemiológicos eran de una calidad cuestionable y no facilitaban información suficiente, sobre todo con relación a la posología de imipenem/cilastatina. Sin embargo, el CHMP reconoció que se habían conseguido tasas muy altas de curación en muchos pacientes con bacteremias asociadas a las indicaciones aprobadas. En consecuencia, tras examinar los

datos presentados, el CHMP consideró que la indicación era aceptable y aprobó la siguiente indicación armonizada:

*«Tienam puede utilizarse para el tratamiento de pacientes con neutropenia febril presuntamente causada por una infección bacteriana.»*

#### **4.1.5 Infecciones genitourinarias**

El CHMP examinó la indicación propuesta de «infecciones genitourinarias» y consideró que imipenem/cilastatina debía utilizarse únicamente para el tratamiento de infecciones bacterianas graves cuya causa presunta o confirmada sean patógenos resistentes a otros betalactámicos y sensibles a imipenem/cilastatina. Consideró también que el término «infecciones del tracto genitourinario» se había quedado obsoleto. Aunque la mayoría de los estudios eran demasiado antiguos o tenían una calidad dudosa, el CHMP concluyó que se justificaba una indicación restringida y, en consecuencia, aprobó la siguiente indicación armonizada:

*«Infecciones complicadas del tracto urinario.»*

#### **4.1.6 Infecciones óseas y articulares**

El CHMP examinó la indicación propuesta de «infecciones óseas y articulares» y consideró que los datos presentados eran insuficientes. El CHMP evaluó asimismo los datos limitados obtenidos de fuentes bibliográficas y concluyó que la indicación general propuesta en el tratamiento de infecciones óseas y articulares no se justificaba. El CHMP consideró la posibilidad de limitar la indicación a «osteomielitis», pero los datos disponibles no eran suficientes para justificar esa indicación. Además, el posible fracaso del tratamiento con Tienam podría obligar a realizar intervenciones quirúrgicas o amputaciones que debían considerarse consecuencias adversas graves. En conclusión, el CHMP opinó que esta indicación no estaba suficientemente justificada y, por consiguiente, decidió eliminarla.

#### **4.1.7 Infecciones de la piel y tejidos blandos**

El CHMP examinó la indicación propuesta de «infecciones de la piel y tejidos blandos» (IPTB). Estas infecciones están causadas casi siempre por bacterias grampositivas, siendo *S. aureus* la más importante de todas. No se considera que imipenem/cilastatina sea el mejor tratamiento posible contra los estafilococos, porque otros antibióticos como las penicilinas semisintéticas son generalmente más eficaces. Además, imipenem/cilastatina no es activo frente a SARM y, por consiguiente, no se considera un antibiótico adecuado para el tratamiento empírico de IPTB causadas por estafilococos, ya que el riesgo de selección de SARM es bastante alto. El CHMP examinó y evaluó los datos obtenidos de ensayos clínicos y publicaciones científicas que demuestran que imipenem/cilastatina es eficaz y se tolera bien en el tratamiento de «infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos». En conclusión, el CHMP aprobó la indicación armonizada siguiente:

*«Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos.»*

#### **4.1.8 Endocarditis**

El CHMP examinó la indicación propuesta de «endocarditis» y consideró que no estaba suficientemente justificada en el tratamiento de la endocarditis. Los datos presentados eran muy escasos y no se considera que imipenem/cilastatina sea uno de los tratamientos más eficaces contra los estafilococos; se sabe, además, que los estafilococos resistentes a la meticilina son también resistentes a imipenem/cilastatina. Por otra parte, el uso de imipenem para el tratamiento de cualquier tipo de endocarditis no aparece mencionado en la Directriz europea relativa a la endocarditis de 2004. Por consiguiente, el CHMP no consideró que imipenem/cilastatina sea un antibiótico adecuado para el tratamiento empírico de esta infección potencialmente mortal, puesto que el riesgo de selección de SARM es especialmente alto. Por consiguiente, el CHMP decidió eliminar la indicación.

#### **4.1.9 Profilaxis**

El CHMP examinó la indicación propuesta de «prevención de infecciones postoperatorias en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos contaminados o potencialmente contaminados, o cuando la incidencia de infección postoperatoria pueda ser especialmente alta», así como los datos presentados en apoyo de la indicación, entre ellos los obtenidos en una serie de estudios publicados en los que se comparó imipenem o imipenem/cilastatina como tratamiento antibiótico profiláctico para la prevención de infecciones postoperatorias tras cirugía colorrectal, apendectomía y escleroterapia endoscópica. El

CHMP consideró que imipenem/cilastatina es un antibiótico de amplio espectro que debe ser utilizado en el tratamiento de infecciones graves o potencialmente mortales que se acompañen de resistencia microbiana o cuando se demuestre resistencia microbiana. El uso profiláctico es inaceptable si no se justifica ni argumenta. Por consiguiente, el CHMP decidió eliminar esta indicación.

#### **4.1.10 Tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes con neutropenia febril**

El CHMP consideró que, globalmente, aunque no fueran de gran calidad, se habían presentado estudios doble ciego conjuntamente con los datos de un número considerable de estudios aleatorizados, comparativos y abiertos, y concluyó que imipenem/cilastatina parece ser adecuado para el tratamiento de los pacientes neutropénicos. Se analizó también el problema de las crisis convulsivas en pacientes pediátricos con cáncer diseminado durante el tratamiento con imipenem/cilastatina y el CHMP consideró tranquilizadora la ausencia de datos que indiquen un aumento del riesgo de crisis convulsivas en esta población. En conclusión, el CHMP aprobó la siguiente indicación armonizada:

*«Tienam puede utilizarse para el tratamiento de pacientes con neutropenia febril presuntamente causada por una infección bacteriana.»*

#### **4.1.11 Infecciones mixtas**

El CHMP examinó la indicación propuesta de «infecciones mixtas» y concluyó que el texto no se corresponde con las directrices actuales relativas a los antimicrobianos ni con las decisiones recientes de las autoridades sanitarias europeas que requieren que se especifique un lugar de infección. En consecuencia, el CHMP decidió eliminar esta indicación.

#### **4.1.12 Rechazo de la indicación de tratamiento de la meningitis.**

El CHMP consideró que la meningitis no es una indicación y la suprimió de la sección 4.1.

#### **4.1.13 Niños y adolescentes**

El CHMP evaluó los datos presentados sobre el uso pediátrico y tuvo especialmente en cuenta dos grandes estudios pediátricos sobre eficacia y seguridad (*Estudio pediátrico 1* y *Estudio pediátrico 2/3*) y los artículos publicados con revisión científica externa. Globalmente, se demostró la gran eficacia clínica de imipenem/cilastatina en los pacientes evaluables, así como la eficacia y seguridad de las dosis administradas. El TAC presentó un resumen por categorías de los pacientes incluidos en los estudios, por grupos de edad, como base para debatir la necesidad de limitar el uso de imipenem/cilastatina a niños mayores de 1 año por motivos de seguridad. El TAC presentó una revisión de todas las notificaciones recibidas de acontecimientos adversos con imipenem/cilastatina en pacientes pediátricos de entre 3 meses y 3 años de edad, con un total de 163 acontecimientos y 82 notificaciones recibidas. El CHMP consideró que la frecuencia de las crisis convulsivas en la población pediátrica menor de 1 año era inaceptablemente elevada y que las notificaciones espontáneas de acontecimientos adversos confirmaban ese riesgo. Por consiguiente, el CHMP concluyó que la relación entre beneficio y riesgo de imipenem/cilastatina en niños menores de 1 año es desfavorable y añadió una frase en la que se dice que no se dispone de datos clínicos suficientes para hacer recomendaciones posológicas en niños menores de 1 año. Con respecto a la seguridad, el CHMP consideró que la documentación disponible indica un perfil de seguridad de imipenem/cilastatina similar en niños y adultos.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Adultos y adolescentes.

El CHMP concluyó, tras examinar los datos clínicos y los datos FC/FD presentados, que la dosis de 500 mg cada 6 horas o 1 g cada 8 horas se puede aceptar como dosis habitual siempre que se añada en el RCP la recomendación de administrar una dosis de 1 000 mg cuatro veces al día para el tratamiento de infecciones cuya causa presunta o confirmada sean organismos menos susceptibles (como *P. aeruginosa*) y para el tratamiento de infecciones muy graves (p. ej., pacientes con neutropenia febril).

#### Pacientes pediátricos mayores de 1 año

El CHMP concluyó, tras examinar los datos clínicos y los datos FC/FD presentados, que en los pacientes pediátricos de 1 o más años de edad se recomienda administrar una dosis habitual de 15 o 25 mg/kg/dosis cada 6 horas. Se incluyó una recomendación para los médicos de administrar 25 mg/kg cada 6 horas para el tratamiento de infecciones cuya causa presunta o confirmada sean

bacterias menos sensibles (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa*) y para el tratamiento de infecciones muy graves (p. ej., pacientes con neutropenia febril).

#### Pacientes de edad avanzada

Tras examinar los datos derivados de los estudios presentados, el CHMP consideró que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada, salvo cuando presenten insuficiencia renal moderada o grave.

#### Dosis $\geq 4$ g/día

El CHMP solicitó al TAC que realizara un análisis de la seguridad que incluyera todos los niveles de dosis para confirmar que el hecho de no recomendar la dosis más alta de 1 g cada 6 horas en algunas indicaciones no estaba motivado por aspectos relacionados con la seguridad. El CHMP señaló que no se habían planteado cuestiones nuevas relativas a la seguridad, ni se había observado un aumento de las RAM con el uso de dosis de imipenem/cilastatina iguales o superiores a 4 g/día, en comparación con dosis inferiores a 4 g/día, como se concluyó del análisis de los datos de ensayos clínicos presentados en la WMA original, los datos de seguridad posterior a la comercialización y las fuentes bibliográficas.

El CHMP eliminó también la dosis baja de 250 mg cada 6 horas, por considerar que las infecciones leves no deben ser tratadas con imipenem/cilastatina. En consecuencia, el CHMP aprobó un texto armonizado para la sección 4.2 que incluía las siguientes recomendaciones posológicas:

#### «Adultos y adolescentes.

*En pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina  $> 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), se recomienda las siguientes pautas posológicas:*

*500 mg cada 6 horas O*

*1 000 mg cada 8 horas O cada 6 horas*

*Se recomienda la administración de 1 000 mg cada 6 horas para el tratamiento de infecciones cuya causa presunta o confirmada sean bacterias menos sensibles (como *Pseudomonas aeruginosa*) y para el tratamiento de infecciones muy graves (p. ej., pacientes con neutropenia febril).*

*La dosis máxima diaria total no debe sobrepasar 4 000 mg.*

#### Pacientes pediátricos de 1 o más años de edad

*En pacientes pediátricos de 1 o más años de edad, se recomienda administrar una dosis de 15 o 25 mg/kg cada 6 horas.*

*Se recomienda la administración de 25 mg/kg cada 6 horas para el tratamiento de infecciones cuya causa presunta o confirmada sean bacterias menos sensibles (como *Pseudomonas aeruginosa*) y para el tratamiento de infecciones muy graves (p. ej., pacientes con neutropenia febril).*

#### Pacientes pediátricos menores de 1 año

*Los datos clínicos disponibles son insuficientes para recomendar una pauta posológica para niños menores de 1 año.»*

### **Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El CHMP examinó la propuesta del TAC para esta sección y realizó una serie de cambios. El CHMP aprobó un texto armonizado para la sección 4.4 y, en concreto, añadió la siguiente frase relativa a la sensibilidad reducida de algunos patógenos y el uso concomitante de un fármaco anti-SARM o un aminoglucósido:

*«Antes de iniciar un tratamiento empírico, se debe tener en cuenta el espectro antibacteriano de imipenem/cilastatina, especialmente en patologías potencialmente mortales. Se recomienda también precaución debido a la sensibilidad reducida a imipenem/cilastatina de algunos patógenos causantes de, por ejemplo, infecciones bacterianas de la piel y tejidos blandos. El uso de imipenem/cilastatina no es adecuado para el tratamiento de estos tipos de infecciones, salvo que se haya documentado y confirmado la sensibilidad del organismo patógeno o existan sospechas fundadas de que muy probablemente responderá al tratamiento. El uso simultáneo de un fármaco anti-SARM adecuado puede estar indicado cuando se sospeche o demuestre la presencia de infecciones por SARM en las indicaciones aprobadas. El uso concomitante de un aminoglucósido puede estar indicado cuando se sospeche o demuestre la relación con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* en las indicaciones aprobadas (ver sección 4.1).»*

**Secciones 4.3 - Contraindicaciones, 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, 4.6 - Fertilidad, embarazo y lactancia, 4.7 - Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, 4.8 - Reacciones adversas, 4.9 - Sobredosis, 5.1 - Propiedades farmacodinámicas, 5.2 - Propiedades farmacocinéticas y 5.3 - Datos preclínicos sobre seguridad**

El CHMP aprobó un texto armonizado para estas secciones.

## **SECCIÓN 6 - DATOS FARMACÉUTICOS**

En las secciones 6.3 y 6.6 se añadió las advertencias de que las soluciones diluidas deben utilizarse inmediatamente y de que el intervalo entre el inicio de la reconstitución y el final de la perfusión intravenosa no debe sobrepasar las dos horas. Se especificó además que las soluciones recomendadas son cloruro sódico al 0,9 % y agua para preparaciones inyectables, mientras que el uso de glucosa al 5 % debe restringirse a circunstancias excepcionales cuando, por motivos clínicos, no pueda usarse cloruro sódico al 0,9 %.

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

Considerando

- que el objetivo del procedimiento era la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto,
- que se han evaluado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y el debate científico en el seno del Comité,

el CHMP ha recomendado modificar las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Tienam y nombres asociados (véase Anexo I).