

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos
das Autorizações de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Zinnat e nomes associados (ver Anexo I)

O Zinnat contém cefuroxima axetil, que é um pró-medicação oral da cefuroxima, um agente antibacteriano de cefalosporina de segunda geração. A cefuroxima exerce uma ação bactericida ao inibir as enzimas bacterianas necessárias à síntese da parede celular (síntese do peptidoglicano), provocando assim a morte das células. O Zinnat foi aprovado pela primeira vez na Europa em finais da década de 1980 e existe sob a forma de formulações orais. O Zinnat 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. Por conseguinte, foi desencadeado um procedimento de consulta nos termos do n.º 2 do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE como forma de resolver as divergências e, deste modo, harmonizar a Informação do Medicamento (IM) na UE.

Secção 4.1 - Indicações terapêuticas

O CHMP registou o elevado grau de divergência nas indicações nacionais aprovadas, pelo que analisou os dados disponíveis que fundamentavam cada indicação individual.

Amigdalite e faringite estreptocócicas agudas

Tendo analisado os dados apresentados, incluindo estudos realizados por Aujard, 1995, Gooch, 1993 e Scholz, 2004, bem como estudos da Sociedade Alemã de Doenças Pediátricas Infeciosas e um estudo aberto de grupos paralelos patrocinado pelo titular da AIM, realizado em centros de clínica geral no Reino Unido, França e Alemanha em 1989, o CHMP considerou que os dados fundamentavam a indicação proposta.

Sinusite bacteriana aguda

O CHMP registou que a sinusite bacteriana aguda é difícil de diferenciar da sinusite viral, muito mais comum, e que, muitas vezes, o tratamento antibacteriano não está comprovado. Porém, tendo analisado os dados apresentados, incluindo estudos realizados por Kristo, 2005, Falagas, 2008, Zervos, 2003, bem como a análise sistemática da Cochrane realizada por Ahovuo-Saloranta, 2008, uma meta-análise de Young, 2008 e uma análise sistemática realizada por Ip, 2005, o CHMP considerou aceitável a indicação proposta.

Otite média aguda

Com base nos dados apresentados, incluindo os estudos de Hoberman, 2011, Tähtinen, 2011, Pessey, 1999, Gooch, 1996, McLinn, 1994, McLinn, 1990, Schwarz, 1991, Brodie, 1990 e Pichichero, 1990, o CHMP considerou aceitável a indicação proposta.

Pneumonia adquirida na comunidade

O CHMP analisou todos os dados disponíveis e também registou que agentes patogénicos menos suscetíveis não podem ser tratados com doses de cefuroxima axetil superiores à dose diária máxima de 500 mg devido aos produtos de degradação tóxica da cefuroxima axetil e à falta de dados de segurança. Tendo analisado as distribuições das concentrações inibitórias mínimas (CIM) para agentes patogénicos respiratórios comuns, como o *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis* de suscetibilidade intermédia à penicilina (Bulitta *et al*, 2009), o CHMP considerou que as alterações nas distribuições das CIM nas últimas décadas têm afetado a adequação da cefuroxima axetil a esta indicação. O CHMP considerou que não era possível identificar qualquer regime posológico adequado para proporcionar uma proteção adequada contra agentes patogénicos menos suscetíveis que tenham uma CIM até 1 mg/l. Por conseguinte, o CHMP concluiu que a cefuroxima axetil não é um agente adequado para o tratamento empírico da pneumonia adquirida na comunidade e recomenda a eliminação desta indicação.

Exacerbações agudas de bronquite crónica

Tendo analisado a documentação clínica apresentada, que consistia em quatro estudos comparativos em dupla ocultação relativamente grandes (>300 doentes) e adequadamente concebidos, o CHMP considerou aceitável a indicação proposta.

Infeções do trato urinário

O CHMP registou que não foi apresentado nenhum estudo que fundamente a indicação "uretrite", pelo que recomenda a eliminação desta indicação. Tendo analisado os dados disponíveis, o CHMP concluiu que a cefuroxima pode ser uma opção de tratamento valiosa nas indicações "pielonefrite" e "cistite", incluindo em crianças e mulheres grávidas, pelo que considerou aceitáveis estas indicações.

Gonorreia

O CHMP considerou que o tratamento com cefuroxima axetil poderá não restringir a transmissão da infeção. O CHMP também registou que a orientação europeia de 2009 relativa ao diagnóstico e tratamento de gonorreia em adultos (2009 European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults) não inclui a cefuroxima na lista de antibióticos recomendados para esta indicação devido às suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas (PK/PD) subótimas, que poderão levar a uma pior eficácia e à seleção das estirpes bacterianas resistentes (Aison *et al*, 2004). Com base nos dados disponíveis, o CHMP concluiu que a cefuroxima axetil não é adequada para o tratamento da gonorreia não complicada (uretrite e cervicite), pelo que recomenda a eliminação da indicação proposta.

Infeções cutâneas e dos tecidos moles

O CHMP concluiu que as espécies bacterianas mais frequentemente envolvidas em infeções cutâneas e dos tecidos moles (i.e., os *staphylococci* e os *streptococci*) são sensíveis à cefuroxima. Com base nos dados disponíveis, incluindo um estudo em dupla ocultação e vários estudos de apoio, o CHMP concluiu que existem dados suficientes que apoiam a indicação "infeções cutâneas e dos tecidos moles não complicadas".

Doença de Lyme

O CHMP reviu os dados de cinco estudos aleatorizados controlados, dois dos quais incluíam doentes com mais de 12 anos de idade (Nadelman 1995; Lugar 1995), um que incluía doentes com mais de 15 anos de idade (Cerar 2010), um que incluía crianças com menos de 15 anos de idade (Arnez 1995) e um estudo que incluía crianças entre os 6 meses e os 12 anos de idade. Com base nos dados dos estudos apresentados, o CHMP considerou aceitável a indicação para o tratamento da doença de Lyme precoce.

Em conclusão, o CHMP adotou as seguintes indicações harmonizadas e redação para a secção 4.1:

"O Zinnat está indicado para o tratamento das infeções a seguir indicadas em adultos e crianças a partir dos 3 meses e idade (ver secções 4.4 e 5.1):

- *Amigdalite e faringite estreptocócicas agudas;*
- *Sinusite bacteriana aguda;*
- *Otite média aguda;*
- *Exacerbações agudas de bronquite crónica;*
- *Cistite;*
- *Pielonefrite;*
- *Infeções cutâneas e dos tecidos moles não complicadas;*
- *Tratamento da doença de Lyme precoce.*

Devem ter-se em consideração as diretrizes oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos."

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

O CHMP registou o elevado grau de divergência nas posologias e recomendações nacionais aprovadas, pelo que analisou os dados disponíveis para fundamentar uma secção 4.2 harmonizada. O CHMP considerou que os dados clínicos e PK/PD disponíveis confirmam que um regime duas vezes ao dia de cefuroxima axetil é uma dosagem eficaz e que a utilização da cefuroxima axetil administrada três vezes ao dia não é sustentada pelos dados clínicos e de segurança. O CHMP analisou as recomendações de dosagem para cada indicação individual e concluiu que as infeções com origem, suspeita ou comprovada, em espécies bacterianas menos suscetíveis (como a *S. pneumonia*, *M. catarrhalis* e *H. influenzae* de suscetibilidade intermédia à penicilina) devem ser tratadas com 500 mg, administrados a cada 12 horas. Relativamente à indicação da cistite, o CHMP recomendou um regime de dosagem para adultos de 250 mg BID, com vista a assegurar concentrações urinárias adequadas de cefuroxima e, por conseguinte, a erradicação dos principais agentes uropatogénicos implicados. Nas crianças, o CHMP recomendou igualmente uma dosagem de 15 mg/kg BID (250 mg duas vezes ao dia até 500 mg diariamente) para a indicação da cistite. Relativamente à doença de Lyme, o CHMP considerou que os dados clínicos existentes fundamentavam o tratamento durante 14 dias, com um intervalo de 10 a 21 dias (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis, 2010), em doentes adultos e pediátricos. Para a população pediátrica, o CHMP concluiu que a dosagem deve ser de 15 mg/kg duas vezes ao dia, até um máximo de 250 mg duas vezes ao dia. A secção sobre doentes pediátricos foi extensamente analisada, incluindo uma análise da tabela de recomendações de dosagem para crianças com menos de 40 kg, de modo a descrever a dosagem e a duração por cada indicação, bem como os cálculos de dosagem em função da massa corporal do doente. O CHMP decidiu igualmente pela determinação de uma idade limite, declarando que não existe qualquer experiência com a utilização do Zinnat em crianças com menos de 3 meses de idade. Em conclusão, o CHMP adotou recomendações posológicas harmonizadas para adultos e crianças.

O CHMP introduziu uma afirmação que adverte para o facto de a formulação em suspensão da cefuroxima axetil não ser bioequivalente à formulação em comprimidos e que não são intersubstituíveis numa base de miligrama a miligrama devido às diferenças na biodisponibilidade e na curva tempo-concentração. O CHMP eliminou a opção da terapêutica sequencial parentérica-para-oral para todos os doentes devido à redução significativa da exposição ao medicamento ativo ao passar para a formulação oral.

Relativamente aos doentes com insuficiência renal, o CHMP analisou os dados e considerou aceitáveis as diretrizes posológicas. Relativamente aos doentes com insuficiência hepática, o CHMP concluiu que não existem dados disponíveis. Em conclusão, o CHMP adotou uma redação harmonizada para a secção 4.2.

Divergências menores noutras secções do RCM, rotulagem e folheto informativo

O CHMP também adotou uma redação harmonizada para as restantes secções do RCM do Zinnat e alinou a rotulagem e o folheto informativo com o RCM harmonizado adotado.

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

A base para este procedimento de consulta foi uma harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo. Tendo analisado os dados submetidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado, os relatórios de avaliação do relator e do correlator e as discussões científicas em sede do Comité, o CHMP considerou que a relação risco-benefício do Zinnat e nomes associados é favorável.

Considerando que:

- o Comité teve em linha de conta o procedimento de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE;

- o Comité teve em linha de conta as divergências identificadas para o Zinacef e nomes associados relativamente às secções das indicações terapêuticas e da posologia e modo de administração, bem como nas restantes secções do RCM;
- o Comité analisou os dados apresentados pelo titular da AIM, incluindo dados de ensaios clínicos, literatura publicada e documentação clínica, justificando a Informação do Medicamento harmonizada proposta;
- o Comité decidiu pela harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo proposta pelos titulares das autorizações de introdução no mercado,

o CHMP recomendou a alteração dos termos 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 Zinacef e nomes associados (ver Anexo I).