Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Zinacef y las denominaciones asociadas (véase el anexo I)

Zinacef contiene cefuroxima sodio, un agente antibacteriano del grupo de las cefalosporinas de segunda generación. La cefuroxima ejerce su acción bactericida inhibiendo las enzimas bacterianas necesarias para la síntesis de la pared celular (síntesis de peptidoglicanos), lo que provoca la muerte celular. Zinacef se aprobó por primera vez en Europa a principios de la década de 1980 y se encuentra disponible en formulaciones parenterales. Zinacef se incluyó en la lista para la armonización del resumen de las características del producto (RCP) debido a las divergencias constatadas entre las decisiones nacionales tomadas por los Estados miembros con respecto a la autorización del producto arriba mencionado. Se decidió, por tanto, aplicar un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30, apartado 2, de la Directiva 2001/83/CE con el fin de resolver dichas divergencias y armonizar la información sobre el producto (IP) en toda la UE.

Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas

El CHMP apreció divergencias importantes entre las indicaciones aprobadas por los procedimientos nacionales y, en consecuencia, revisó la información disponible en apoyo de cada indicación individual y los grupos de edad de los pacientes.

Neumonía adquirida en la comunidad

El CHMP observó que, a pesar de que solo se presentó un estudio doble ciego, se presentó un determinado número de estudios aleatorizados y controlados con un comparador, varios de los cuales realizados recientemente y que demostraban una eficacia adecuada de la cefuroxima. Concluyó, por tanto, que se dispone de los datos suficientes como para apoyar la indicación en adultos y que la información sobre la eficacia en adultos puede extrapolarse a la población pediátrica. El CHMP consideró la indicación aceptable para todas las poblaciones.

Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica

El CHMP examinó el estudio doble ciego, comparativo y aleatorizado presentado, y consideró que su diseño era adecuado. Dado que el estudio demostraba la no inferioridad de cefuroxima, consideró la indicación aceptable.

Infecciones de las vías respiratorias superiores

El CHMP consideró que el redactado para la indicación propuesta era demasiado general y observó que muchas infecciones de las vías respiratorias superiores responden bien al tratamiento oral o se curan de forma espontánea. Revisó los estudios clínicos presentados, pero juzgó los datos insuficientes. También observó que no se disponía de estudios no comparativos, controlados con placebo y doble ciego, para la indicación restringida de infecciones otorrinolaringológicas graves. Recomendó, por tanto, suprimir esta indicación.

Infecciones de las vías urinarias

El CHMP consideró la información presentada, que consistía en 11 pequeños estudios no comparativos y 2 estudios comparativos abiertos. Observó la gran cantidad de experiencias clínicas que apoyan el uso de cefuroxima para esta indicación. Tuvo en cuenta también las pocas opciones terapéuticas disponibles para mujeres embarazadas con pielonefritis. En definitiva, consideró que la indicación "*infecciones complicadas de las vías urinarias, incluyendo pielonefritis*" era aceptable.

Infecciones de la piel y los tejidos blandos

El CHMP revisó la información presentada y coincidió en que los estafilococos y estreptococos, las bacterias asociadas con más frecuencia a las infecciones de la piel y los tejidos blandos, eran sensibles a la cefuroxima. Basándose en los datos aportados, consideró que la indicación "*infecciones de los tejidos blandos: celulitis, erisipela e infecciones de heridas*" era aceptable.

Infecciones osteoarticulares

Tras revisar la información disponible, que consistía en pequeños estudios no comparativos, el CHMP consideró que era muy limitada, y la metodología de los estudios cuestionable. Juzgó que los datos de penetración ósea no compensaban la falta de información clínica de apoyo. Recomendó, por tanto, suprimir esta indicación.

Infecciones obstétricas y ginecológicas

El CHMP revisó los dos estudios abiertos presentados, pero llegó a la conclusión de que la cefuroxima no es activa frente a muchas de las especies bacterianas aisladas en las infecciones obstétricas y ginecológicas, ya sea por su resistencia inherente o adquirida. Consideró que esta indicación no estaba adecuadamente sustentada y, en consecuencia, recomendó suprimirla.

Gonorrea

El CHMP revisó los estudios presentados, en la mayoría de los cuales se utilizó cefuroxima combinada con probenecid, en lugar de cefuroxima sola. Observó también que, a pesar de ser *Chlamydia trachomatis* el patógeno más común que coinfecta a los pacientes con gonorrea, no se presentaron datos sobre tratamientos de combinación (cefuroxima con otro antibiótico) en pacientes coinfectados por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*, así como tampoco por *N. gonorrhoeae* y bacterias anaerobias. Consideró que la información disponible no era suficiente para avalar esta indicación y, por tanto, recomendó suprimirla.

Septicemia y meningitis

El CHMP revisó los estudios sobre septicemia y observó que eran antiguos, no comparativos e incluían un pequeño número de pacientes. Los estudios se llevaron a cabo en un período en el que la resistencia adquirida no era un problema importante. Con respecto a la meningitis, el CHMP se percató de que, en la mayoría los estudios, se identificaban *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* y *S. aureus* (no resistente a la metilina) como las especies bacterianas predominantes, lo cual no representa la situación actual en la UE, donde los bacilos aerobios gramnegativos son cada vez más importantes como agentes causales. Determinó que los datos clínicos y la información procedente del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) no avalaban el tratamiento de la meningitis. En definitiva, juzgó los datos insuficientes para sustentar las indicaciones de septicemia y meningitis y, por tanto, recomendó suprimirlas.

Infecciones intraabdominales

El CHMP revisó la información presentada y consideró que la distribución de las infecciones en los dos estudios más amplios permitía apoyar la indicación propuesta, aunque la cefuroxima no es adecuada para tratar infecciones causadas por bacterias gramnegativas no fermentadoras. En definitiva, juzgó la indicación aceptable.

Profilaxis

Tras revisar toda la información presentada en apoyo de las diversas indicaciones en profilaxis propuestas para la cefuroxima, el CHMP consideró que la indicación "profilaxis de las infecciones en cirugía digestiva (incluyendo la esofágica), ortopédica, cardiovascular y ginecológica (incluyendo la cesárea)" era aceptable.

Indicación en neonatos

El CHMP revisó la información para neonatos, incluyendo los rangos y los intervalos posológicos. El CHMP define "neonatos" como niños menores de 3 semanas, incluyendo los recién nacidos, y admite que la cefuroxima se ha empleado en neonatos desde hace muchos años sin ningún problema de seguridad grave. El CHMP acordó que los neonatos pueden recibir una dosis diaria total similar a la recomendada para lactantes (30 a 100 mg/kg/día), pero con una frecuencia diaria reducida, repartida en 2 o 3 dosis, debido a su mayor semivida en suero.

En resumen, el CHMP aprobó las siguientes indicaciones armonizadas y redactado para la sección 4.1:

"Zinacef está indicado en el tratamiento de las infecciones señaladas a continuación, en adultos y niños (desde el nacimiento) (véase las secciones 4.4 y 5.1).

- *Neumonía adquirida en la comunidad.*
- *Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica.*
- *Infecciones complicadas del tracto urinario, incluida la pielonefritis.*
- *Infecciones de los tejidos blandos: celulitis, erisipela e infecciones de heridas.*
- *Infecciones intraabdominales (véase la sección 4.4).*
- *Profilaxis de las infecciones en cirugía digestiva (incluyendo la esofágica), ortopédica, cardiovascular y ginecológica (incluyendo la cesárea).*

En la prevención y tratamiento de infecciones en las cuales sea muy probable encontrar microorganismos anaerobios, cefuroxima se administrará junto con los agentes antibacterianos adecuados.

Deben seguirse las directrices oficiales sobre el uso adecuado de los agentes antibacterianos."

Sección 4.2 - Posología y forma de administración

El CHMP observó que existía un amplio abanico de divergencias entre las posologías aprobadas por procedimientos nacionales y las recomendaciones y, en consecuencia, revisó la información disponible con el fin de crear una sección 4.2 armonizada. Revisó las recomendaciones posológicas para cada indicación en concreto. Estuvo de acuerdo en que los regímenes posológicos intravenosos e intramusculares normalmente utilizados (p. ej., 750 mg a 1500 mg cada 8 horas) son eficaces para microorganismos con concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de hasta 8 µg/ml (incluida). Consideró que, en el caso de la cefuroxima por vía parenteral, las bacterias menos susceptibles son principalmente enterobacterias (como *E. coli*, *P. mirabilis* y *Klebsiella* spp.) y, por tanto, siguió los límites marcados por el EUCAST para enterobacterias, de 8 ug/ml, para recomendar un régimen posológico de 1500 mg cada 8 horas en el tratamiento de las infecciones causadas por los microorganismos citados.

El CHMP recomendó eliminar la opción del tratamiento secuencial parenteral-oral para todos los pacientes, debido a que se reduce significativamente la exposición al fármaco activo cuando se cambia de la formulación parenteral a la oral.

Respecto a los pacientes con insuficiencia renal, el CHMP revisó la información y consideró aceptables las indicaciones posológicas propuestas. Para los pacientes con insuficiencia hepática, indicó que no se espera que la disfunción hepática afecte a la farmacocinética de la cefuroxima. En cuanto al método de administración, señaló que Zinacef debe administrarse mediante inyección intravenosa durante un período de 3 a 5 minutos, directamente en una vena, o a través de un tubo de goteo o infusión durante 30 a 60 minutos, o mediante inyección intramuscular profunda. En resumen, el CHMP adoptó un redactado armonizado para la sección 4.2.

Divergencias menores en otras secciones del RCP, etiquetado y prospecto

El CHMP adoptó también un redactado armonizado para las restantes secciones del RCP de Zinacef y adaptó el etiquetado y el prospecto de acuerdo con el RCP armonizado.

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

La base para este procedimiento de arbitraje fue la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto. Tras examinar la información presentada por el titular de la autorización de comercialización, así como los informes de evaluación del ponente y el ponente adjunto, y una vez efectuados los debates internos, el CHMP concluyó que la relación beneficio-riesgo para Zinacef y las denominaciones asociadas es favorable.

Considerando que

- el Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE;
- el Comité ha examinado las divergencias identificadas para Zinacef y las denominaciones asociadas, tanto en las secciones Indicaciones terapéuticas y Posología y forma de administración, como en las restantes secciones del RCP;
- el Comité ha revisado la información presentada por el TAC, que incluye datos procedentes de estudios clínicos, artículos publicados en la bibliografía médica y documentación clínica, para justificar la armonización de la información sobre el producto propuesta;
- el Comité está de acuerdo en la armonización del resumen de características del producto, el etiquetado y el prospecto, propuesta por los titulares de la autorización de comercialización;

el CHMP ha recomendado la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización, a cuyo efecto se incluyen en el anexo III el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto para Zinacef y las denominaciones asociadas (véase el anexo I).