

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S)
DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) REQUERENTE(S)
TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS
ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Reino Unido	Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-4000 Roskilde Dinamarca		Ciprofloxacin	2 mg/ml	solução para perfusão	Via intravenosa	50 ml, 100 ml, 200 ml
Dinamarca		Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-4000 Roskilde Dinamarca	Ciprofloxacin Nycomed	2 mg/ml	solução para perfusão	Via intravenosa	50 ml, 100 ml, 200 ml
Finlândia		Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-4000 Roskilde Dinamarca	Ciprofloxacin Nycomed	2 mg/ml	solução para perfusão	Via intravenosa	50 ml, 100 ml, 200 ml
Noruega		Nycomed Pharma AS Drammensveien 852 NO-1372 Asker Noruega	Ciprofloxacin Nycomed	2 mg/ml	solução para perfusão	Via intravenosa	50 ml, 100 ml, 200 ml
Suécia		Nycomed AB Tegeluddvägen 17-21 S-102 53 Stockholm Suécia	Ciprofloxacin Nycomed	2 mg/ml	solução para perfusão	Via intravenosa	50 ml, 100 ml, 200 ml

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DA Ciprofloxacina Nycomed e denominações associadas (ver Anexo I)

A ciprofloxacina é uma quinolona eficaz *in vitro* contra um grande número de bactérias aeróbias gram-negativas bem como contra alguns organismos gram-positivos. A ciprofloxacina exerce um efeito bactericida rápido ao inibir a ADN girase, o que resulta na inibição da síntese do ADN. A ciprofloxacina é rápida e efectivamente absorvida após a sua administração oral. Existe uma correlação linear entre a dose e a concentração plasmática.

Actualmente, o tratamento de doentes com infecções complicadas do tracto urinário (ITU) inclui o tratamento empírico com um antibiótico de largo espectro (fluoroquinolona) e o potencial tratamento subsequente durante 10 a 14 dias com base na cultura da urina e respectiva sensibilidade. A adesão ao tratamento por parte do doente e a determinação da posologia adequada são pré-requisitos para evitar o insucesso do tratamento e a emergência de resistência.

Durante o processo de consulta, foi solicitado ao requerente/titular da Autorização de Introdução no Mercado a apresentação:

1. de dados clínicos e do relatório da benefício/risco da dose proposta nas infecções do tracto urinário (ITU). O requerente/titular da AIM deve discutir tanto a dose de 100 mg duas vezes por dia (bid) como a dose de 200 – 400 mg bid de um ponto de vista da segurança e da eficácia. Ao fazê-lo, o requerente/titular da AIM deve discutir os dados relacionados com as infecções complicadas e não-complicadas do tracto urinário superior e inferior.
2. de dados clínicos e do relatório da relação benefício/risco da dose diária máxima no adulto, ou seja, se esta deve corresponder a 400 mg bid ou 400 mg três vezes por dia.

O requerente/titular da AIM não apresentou quaisquer dados clínicos para responder às questões relacionadas com a relação benefício/risco da dose proposta nas ITU e com a dose diária máxima no adulto, na medida em que este pedido é o chamado pedido “genérico” (medicamento de referência/originador: Ciproxina, da Bayer).

Para corroborar a posologia recomendada de 200-400 mg de ciprofloxacina duas vezes por dia no tratamento das infecções complicadas do traco urinário, o requerente/titular da AIM forneceu provas científicas substanciais. Um grande número de estudos publicados demonstrou a eficácia e segurança da ciprofloxacina usando a dose intravenosa de 200-400 mg duas vezes por dia e a correspondente dose oral de 250-500 mg bid no tratamento das infecções do tracto urinário. Pesquisas adicionais na literatura mostraram que apenas uma minoria da literatura publicada refere o uso de 100 mg de ciprofloxacina intravenosa duas vezes por dia. Por exemplo, Martindale indica que a dose intravenosa habitual para adultos é de 100 mg a 400 mg duas vezes por dia embora as posologias não estejam especificamente relacionadas com o tratamento das infecções do tracto urinário. Não foi identificado qualquer estudo clínico que usasse 100 mg intravenosos duas vezes por dia para o tratamento das infecções complicadas do tracto urinário.

A prática médica no tratamento das ITU com a ciprofloxacina evoluiu e modificou-se desde a altura da concessão da primeira licença em 1987. A posologia recomendada de 200-400 mg de ciprofloxacina duas vezes por dia está em consonância com a prática médica actual, sendo corroborada pela literatura publicada desde meados da década de 1990 até à data.

Por outro lado, um ensaio clínico da autoria de Frankenschmidt et al (1) demonstrou a ocorrência de uma resposta clínica das fluoroquinolonas dependente da dose no tratamento das ITU complicadas. Segundo estudos farmacodinâmicos, a ciprofloxacina, tal como outras fluoroquinolonas, exhibe uma taxa de erradicação dependente da concentração. Logo, a AUC (área abaixo da curva) sobre a MIC (concentração inibitória mínima) é determinante para a eficácia sendo, por isso, fundamental que se

alcancem concentrações substanciais no local onde se situam os agentes patogénicos visados. A actividade antimicrobiana das fluoroquinolonas na urina é reduzida, dependendo do pH e de solúveis variados, sobretudo catiões. Por outro lado, nas ITU complicadas, a formação de biopelícula pode desempenhar um papel importante sempre que a susceptibilidade dos agentes patogénicos for várias vezes mais baixa em comparação com as células planctónicas ou com as células puras de cultura. Naber et al (2) determinaram os títulos bactericidas urinários (TBU) *ex vivo* de diversas fluoroquinolonas e concluíram que, no caso de uma estirpe de *E. coli* altamente susceptível, uma dose baixa de ciprofloxacina (por ex., 100 mg bid) pode ser suficiente para o tratamento das ITU não-complicadas enquanto que, no caso do tratamento das ITU complicadas por *Pseudomonas aeruginosa*, é necessária pelo menos uma dose de 500 mg bid de ciprofloxacina (equivalente a 400 mg intravenosos duas vezes por dia).

Foi demonstrado que a exposição a quinolonas em concentrações sub-inibitórias aumenta significativamente a taxa de mutação no *E. coli*, nos estafilococos, nos pneumococos e no *Mycobacterium* spp., além da selecção para a resistência *per se* (3). Actualmente, a importância do uso de regimes posológicos de fluoroquinolonas que dêem origem a concentrações *in vivo* que excedam as concentrações de prevenção de mutantes, evitando, deste modo, os mutantes de primeira fase, é sublinhada pelos maiores especialistas desta área.

Uma dosagem adequada, que garanta uma eficácia clínica ideal e que previna a emergência de resistência antimicrobiana é, pois, crucial, tanto para o doente como para a sociedade, sobretudo à luz do aumento actual de agentes uropatogénicos resistentes.

Para sustentar a dose máxima proposta de 1 200 mg (400 mg três vezes por dia) em vez de 800 mg, o requerente/titular da AIM fez referência à literatura publicada.

Não foram incluídos nem revistos estudos clínicos sobre o tratamento de infecções complicadas ou potencialmente fatais do tracto urinário com a dose alta máxima proposta de 1200 mg intravenosos [ou dose *per os* de 1 500 mg]. Contudo, os dados publicados apresentados demonstraram a segurança e eficácia da ciprofloxacina de dose alta (dose diária com ou sem uma opção de comutação para via oral, em diversas infecções graves e potencialmente fatais (pneumonia grave, neutropenia, exacerbações bacterianas agudas de bronquite crónica, infecções complicadas da estrutura da pele e da pele contraídas na comunidade, infecções em doentes com cancro e bacteremia). O tratamento foi bem tolerado, tendo os distúrbios gastrointestinais constituído a reacção adversa mais frequente. As taxas de frequência das reacções adversas provável e/ou possivelmente relacionadas com o medicamento não diferiram de forma significativa entre os doentes tratados com a ciprofloxacina e os grupos comparadores.

À luz do aumento da taxa de resistência às quinolonas nos agentes patogénicos urinários na Europa, um regime posológico ideal é, pois, considerado importante na medida em que a subdosagem pode levar a uma resposta clínica deficiente e criar uma situação de risco em termos de emergência de estirpes resistentes. O desenvolvimento de resistência é, além do uso quantitativo absoluto de quinolonas, igualmente impulsionado por factores farmacocinéticos e farmacodinâmicos (FC/FD). Os dados FC/FD actuais sublinham a importância de uma posologia adequada com o intuito de circunscrever a emergência da resistência.

Estas recomendações estão também em consonância com as directrizes de tratamento actuais, com a prática clínica em vigor na maior parte dos países europeus e com as recomendações acerca dos medicamentos europeus originais e genéricos com a ciprofloxacina previamente aprovados. Contudo, a dose diária de 1 200 mg não deve ser excedida.

Referências (lista não exaustiva)

1. Frankenschmidt A., Naber K.G., Bischoff W., Kullmann K. Once-Daily Fleroxacin Versus Twice-Daily Ciprofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections *J Urol* 1997; 158: 1494-1499.
2. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jinenez, Cruz F, Selvaggi FP; Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU).

EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). Eur Urol. 2001 Nov;40(5):576-88.

3. Marcusson LL et al. Mutant prevention concentrations of ciprofloxacin for urinary tract infection isolates of *Escherichia coli*. 2001; J. Antimicrob. Chemother. 2005; 55:938-943.

FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO(S) RESUMO(S) DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Considerando que

- O *corpus* da literatura científica publicada e os dados de resistência apresentados proporcionam uma justificação adequada, tanto de um ponto de vista da eficácia como de um ponto de vista da segurança, para o regime posológico de 200-400 mg de ciprofloxacina duas vezes por dia para o tratamento das ITU complicadas;

- Sendo uma solução concebida para perfusão intravenosa, este medicamento deve ser restringido ao tratamento das ITU complicadas,

- Com base nos dados publicados, que demonstraram para a dose máxima proposta de 400 mg intravenosos três vezes por dia enquanto dose máxima, uma prevenção superior da resistência aos antibióticos sem um aumento significativo das reacções adversas nas infecções graves e potencialmente fatais de outros sistemas orgânicos, não existe qualquer motivo que leve a concluir que este perfil benefício/risco favorável diferirá de forma significativa no tratamento das ITU complicadas.

O CHMP recomendou a concessão da(s) Autorização (Autorizações) de Introdução no Mercado e a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo do Estado-Membro de referência. Estes foram estipulados no Anexo III para Ciprofloxacina Nycomed e denominações associadas (ver Anexo I).

ANEXO III

ALTERAÇÕES AO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

O texto seguinte destina-se a ser incluído no Resumo das Características do Medicamento:

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento das infecções seguintes, em adultos, causadas por organismos sensíveis à ciprofloxacina, quando a terapia por via oral não é possível ou não é fiável:

- Pneumonia causada por bactérias aeróbias gram-negativo. A ciprofloxacina não é a substância activa de eleição para o tratamento de pneumonia causada por *S. pneumoniae*.
- Infecções complicadas do tracto urinário
- Prostatite
- Enterite bacteriana
- Infecções da pele e dos tecidos moles causadas por bactérias gram-negativo
- Osteomielite
- Infecções intra-abdominais (o componente anaeróbio deve ser tratado por um agente antibacteriano adequado)
- Infecções em pacientes imunossuprimidos

Crianças e adolescentes

Exacerbação aguda pulmonar da fibrose quística em crianças e adolescentes (5-17 anos) causada por *Pseudomonas aeruginosa*.

A Ciprofloxacina Nycomed não é indicada para outras infecções neste grupo etário.

Deve ser dada atenção às orientações oficiais sobre a utilização adequada dos agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

A posologia da ciprofloxacina intravenosa é determinada pela gravidade e tipo de infecção, a sensibilidade do(s) organismo(s) causador(es) e a idade, peso e função renal do paciente. O intervalo recomendado das doses para os adultos com diferentes tipos de infecção é fornecido na tabela seguinte. O intervalo normal das doses para os adultos é de 200-400 mg, duas vezes ao dia. Em caso de infecções muito graves ou potencialmente fatais, a dose pode ser aumentada para 400 mg, três vezes ao dia. O medicamento pode ser perfundido directamente ou administrado por perfusões intermitentes, por períodos de perfusão de 30-60 minutos. A dose de 400 mg deve ser administrada por um período de perfusão de 60 minutos. A administração intravenosa inicial poderá ser seguida por tratamento por via oral. O medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos que sejam química ou fisicamente instáveis para o seu valor de pH de 3,9-4,5 (ver secção 6.2.). Contudo, a Ciprofloxacina 2 mg/ml Solução para Perfusão demonstrou ser compatível com a solução de Ringer, solução de cloreto de sódio a 0,9%, soluções de glicose a 5% e 10% e solução de glicose/salina e frutose a 10%. A não ser que seja demonstrada a compatibilidade, a solução para perfusão deve ser sempre administrada separadamente. Além disso, descarte qualquer porção não utilizada do medicamento, imediatamente após a utilização.

Adultos:

São recomendadas as seguintes doses para tipos específicos de infecções:

Indicação	Dose intravenosa (mg ciprofloxacina)
Pneumonia causada por bactérias aeróbias gram-negativo	200-400 mg duas vezes ao dia
Infecções complicadas do tracto urinário	200-400 mg duas vezes ao dia
Infecções do tracto respiratório superior e inferior (dependendo da gravidade e da sensibilidade do organismo causador)	200-400 mg duas vezes ao dia
Pacientes com fibrose quística com infecção do tracto respiratório inferior por pseudomonas*	400 mg duas vezes ao dia
Outras infecções (como detalhado em 4.1)	200-400 mg duas vezes ao dia

*Embora a farmacocinética da ciprofloxacina continue inalterada nos pacientes adultos com fibrose quística, o baixo peso corporal destes pacientes deve ser levado em consideração na determinação da dose.

Insuficiência Renal

São recomendados os seguintes ajustes das doses:

Depuração da creatinina ml/min	Ajuste da dose recomendado
31-60 de depuração da creatinina (creatinina sérica 120-170 µmol/l)	Dose intravenosa diária máxima de 800 mg, divididos por duas doses
≤ 30 de depuração da creatinina (creatinina sérica > 175 µmol/l)	Dose intravenosa diária máxima, 400 mg*

*Pacientes em hemodiálise: No dia da diálise a dose de Ciprofloxacina Nycomed deve ser administrada por via intravenosa, após a sessão de diálise.

A monitorização dos níveis séricos do medicamento fornece a base mais fidedigna para o ajuste da dose.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste da dose.

Idosos

Embora nos idosos se encontrem níveis séricos de ciprofloxacina mais elevados, não é necessário ajuste da dose.

Adolescentes e crianças

A utilização da Ciprofloxacina Nycomed em crianças com menos de 18 anos não é recomendada. À semelhança de outras substâncias pertencentes à mesma classe, a ciprofloxacina demonstrou causar artropatia nas articulações de suporte de peso em animais juvenis.

Contudo, a análise dos dados de segurança disponíveis referentes à utilização de ciprofloxacina em pacientes com menos de 18 anos, a maioria dos quais com fibrose quística, não revelou nenhuma evidência de danos cartilagíneos ou articulares relacionados com o medicamento.

Os dados clínicos e farmacocinéticos apoiam a utilização da ciprofloxacina em pacientes pediátricos com fibrose quística (5 a 17 anos), com exacerbação aguda pulmonar associada à infecção por *P. aeruginosa*, com uma dose intravenosa de 10 mg/kg, três vezes ao dia (dose diária máxima de 1200 mg), ver secções 4.4 e 5.2. A perfusão deve ser administrada ao longo de 60 minutos.

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR {frasco para injectáveis de 50 ml, frasco para injectáveis de 100 ml e frasco para injectáveis de 200 ml}

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ciprofloxacina Nycomed 2 mg/ml solução para perfusão
[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

Ciprofloxacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

1 ml: Lactato de ciprofloxacina correspondendo a 2 mg de ciprofloxacina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Ácido clorídrico, ácido láctico, cloreto de sódio, água para injeções

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para Perfusão
frasco para injectáveis de 50 ml
frasco para injectáveis de 100 ml
frasco para injectáveis de 200 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não utilizar, caso existam cristais.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar ou congelar.

Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Descartar qualquer porção não utilizada do medicamento, imediatamente após a utilização.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO {frasco para injectáveis de 50 ml, frasco para injectáveis de 100 ml e frasco para
injectáveis de 200 ml}**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ciprofloxacina Nycomed 2 mg/ml solução para perfusão
[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 ml
100 ml
200 ml

6. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

O texto seguinte destina-se a ser incluído no Folheto Informativo:

1. O QUE É A CIPROFLOXACINA E PARA QUE É UTILIZADA

A ciprofloxacina é um agente antibiótico da classe das quinolonas. A ciprofloxacina actua matando as bactérias que podem causar infecções.

A Ciprofloxacina Nycomed é utilizada para o tratamento de diversos tipos de infecções em adultos, como a pneumonia, certos tipos de infecções do tracto urinário, infecções da próstata, infecções abdominais e na zona do cólon, certas infecções cutâneas, infecções ósseas e de infecções em pacientes com o sistema imunitário fragilizado.

Nas crianças e adolescentes (5-17 anos) com fibrose quística, a Ciprofloxacina Nycomed poderá também ser utilizada no tratamento de certos tipos de infecções pulmonares.

3. COMO TOMAR A CIPROFLOXACINA

A Ciprofloxacina Nycomed será administrada pelo seu médico ou por um especialista.

A dose e a duração do tratamento dependem da gravidade e do tipo de infecção. Contudo, é importante que faça o tratamento completo, mesmo que se sinta melhor após os primeiros dias, caso contrário os sintomas poderão surgir novamente.

Adultos

Infecções complicadas do tracto urinário, Infecções do tracto respiratório, Pneumonia e outras infecções 200-400 mg duas vezes ao dia.

A dose diária máxima em caso de infecções muito graves ou potencialmente fatais pode ser aumentada para 1200 mg por dia, administrada sob a forma de 400 mg, três vezes ao dia.

Adolescentes e Crianças (5-17 anos)

Exacerbação aguda pulmonar em pacientes pediátricos com fibrose quística:

10 mg/kg, três vezes ao dia (dose diária máxima de 1200 mg) ou 10 mg/kg por via intravenosa, três vezes ao dia (dose diária máxima de 1200 mg), seguidos de 20 mg/kg por via oral, duas vezes ao dia (dose diária máxima de 1500 mg).

Duração do tratamento

Adultos

A duração normal do tratamento é de 5-7 dias, mas pode ser prolongada se a sua infecção for mais persistente ou grave.

Crianças e adolescentes (5-17 anos):

A duração do tratamento para certas infecções pulmonares em crianças e adolescentes com fibrose quística é de 10-14 dias.