

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

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

O Rocephin contém ceftriaxona, um agente antibacteriano da classe das cefalosporinas com atividade *in vitro* contra um conjunto de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. O Rocephin inibe as enzimas bacterianas necessárias para a síntese da parede celular (síntese do peptidoglicano), o que causa a morte das células.

O Rocephin foi aprovado em 19 Estados-Membros da União Europeia com diferentes Resumos das Características do Medicamento (RCM) aprovados a nível nacional. O Rocephin é administrado por via parentérica, mais especificamente por injeção intramuscular, injeção intravenosa ou perfusão. O medicamento está disponível em frascos como pó para solução injetável ou para perfusão. As dosagens disponíveis são 250 mg, 500 mg, 1 g e 2 g. Nem todas as dosagens são comercializadas em todos os Estados-Membros da UE. Os frascos de solvente contêm água esterilizada para injetáveis ou solução de cloridrato de lidocaína a 1%.

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização do Rocephin e nomes associados, a Comissão Europeia notificou a EMA de um procedimento oficial de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, de forma a resolver as divergências entre as informações dos medicamentos autorizadas a nível nacional relativamente aos medicamentos supraindicados e, assim, harmonizá-las em toda a UE.

Para a preparação da informação harmonizada do medicamento, o titular da AIM teve em conta os RCM atuais registados de todos os Estados-Membros da UE com um registo ativo, a literatura publicada e a experiência de segurança cumulativa com o Rocephin, conforme notificada na base de dados de segurança de medicamentos da empresa e refletida nas secções apropriadas da Folha de Dados Central (CDS - *Core Data Sheet*) da empresa.

As conclusões da harmonização das diferentes secções do RCM são resumidas de seguida.

Secção 4.1 - Indicações terapêuticas

Meningite bacteriana

Tendo em conta os dados de estudos clínicos e a experiência clínica considerável com a ceftriaxona no tratamento da meningite em adultos e crianças, o CHMP concordou com a indicação harmonizada de «Meningite bacteriana».

Infeções do trato respiratório inferior (ITRI)

As diretrizes atuais exigem que as indicações sejam, sempre que possível, específicas, na medida em que se reconheceu que diferentes patologias clínicas resumidas sob a designação ITRI têm uma etiologia diferente e, por conseguinte, podem implicar um tratamento diferente. Por exemplo, saber se uma pneumonia foi ou não adquirida num ambiente hospitalar fornece pistas adicionais para os agentes patogénicos envolvidos e levou às definições de pneumonia adquirida no hospital (PAH) e pneumonia adquirida na comunidade (PAC).

- Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)

A ceftriaxona tem sido utilizada como um medicamento comparador em vários ensaios clínicos recentemente realizados com novos medicamentos antibacterianos, incluindo ceftarolina e ceftobiprole. Os estudos apresentam taxas de êxito similarmente elevadas, tanto para a ceftriaxona como para os regimes comparadores. O titular da AIM apresentou também um estudo pediátrico, que incluiu 48 doentes com idades compreendidas entre os 2 meses e os 5 anos.

Globalmente, o CHMP considerou que a ceftriaxona, utilizada como um agente comparador em ensaios de concessão de autorizações da UE, é um agente adequado para o tratamento da PAC em adultos e crianças.

- Pneumonia adquirida no hospital (PAH)

Globalmente, o CHMP considerou que as evidências para a utilização da ceftriaxona na PAH eram suficientes para aceitar a indicação harmonizada, tendo em conta que a PAH está incluída nas indicações ITRI ou «pneumonia», atualmente autorizadas na maioria dos Estados-Membros.

- Exacerbações agudas da bronquite crónica (EABC)

A ceftriaxona tem utilidade em casos de EABC, embora o estudo de apoio fosse pequeno. Não obstante, a ceftriaxona desempenha um papel importante quando o tratamento intravenoso é necessário. Em suma, o CHMP considerou que a indicação «Exacerbações agudas da doença pulmonar obstrutiva crónica» é aprovável.

Infeções intra-abdominais (IIA)

O CHMP observou que a maioria dos dados clínicos provém de estudos relacionados com as IIA com complicações (IIAc), embora estes estudos tenham incluído uma ampla variedade de patologias. No entanto, as IIA foram aceites como indicação para a ceftriaxona, na medida em que existe um número cada vez maior de discrepâncias na definição de IIAc e uma falta de aceitação do termo entre muitos clínicos. Além disso, o projeto de adenda à *Nota de orientação sobre a avaliação de medicamentos indicados para o tratamento de infeções bacterianas (CPMP/EWP/558/95 rev 2)* refere-se a apenas às IIA. Por conseguinte, o CHMP considerou aceitável a redação da indicação IIA.

Infeções do trato urinário (ITU), incluindo pielonefrite

O CHMP considerou que, globalmente, existem dados suficientes de ensaios clínicos aleatorizados para apoiar uma indicação nas ITU (incluindo pielonefrite). Não se espera que um agente antibacteriano parentérico seja prescrito ou adequado em ITU verdadeiramente sem complicações (ITUsc). Por conseguinte, o CHMP limitou a indicação às ITU com complicações (ITUc), incluindo a pielonefrite.

Infeções dos ossos e articulações

Existem algumas evidências de estudos clínicos que apoiam a indicação infeções dos ossos e articulações. Por conseguinte, considerando os dados disponíveis e o facto de a ceftriaxona ter sido aprovada pela maioria dos Estados-Membros para as infeções dos ossos e articulações, o CHMP concordou com a indicação harmonizada para infeções dos ossos e articulações.

Infeções da pele e tecidos moles (IPTM)

Considerando os dados disponíveis, a atividade antimicrobiana da ceftriaxona na indicação de IPTM sem complicações (IPTMsc) não é considerada adequada para este agente. Não existem dados suficientes para harmonizar a indicação da ceftriaxona em IPTM com complicações (IPTMc), uma vez que os dados clínicos apresentados derivam principalmente de casos rotulados como IPTMc. Por conseguinte, o CHMP concordou com a redação proposta de «infeções da pele e tecidos moles com complicações».

Endocardite bacteriana

Os dados de ensaios clínicos do titular da AIM derivam todos de estudos não controlados abertos, retrospectivos ou observacionais, que incluíram números reduzidos de doentes. A boa penetração geral nos tecidos, a atividade antibacteriana e as considerações farmacocinéticas e

farmacocinéticas/farmacodinâmicas proporcionam fundamentação científica para a utilização da ceftriaxona no tratamento da endocardite bacteriana.

Bacteriemia

A partir dos dados apresentados para as diversas indicações, foi aparentemente incluído um número suficiente de doentes com bacteriemia nos estudos clínicos, o que permite a conclusão de que a ceftriaxona pode ser utilizada nas indicações autorizadas em caso de bacteriemia. Notou-se que a proposta de indicação está em consonância com a redação previamente acordada para antibióticos similares.

Infeções com mecanismos de defesa reduzidos

A proposta do titular da AIM, «Infeções em doentes com mecanismos de defesa reduzidos», não foi considerada suficientemente apoiada por dados. Por conseguinte, foi proposta a indicação revista «A ceftriaxona pode ser utilizada no tratamento de doentes neutropénicos com febre que se suspeite que seja causada por uma infeção bacteriana», a qual foi considerada aceitável pelo CHMP.

Otite média aguda (OMA)

Globalmente, existem evidências derivadas de ensaios clínicos controlados de que a ceftriaxona é eficaz no tratamento da OMA.

Profilaxia de infeções perioperatórias

Existem evidências da eficácia da ceftriaxona na profilaxia perioperatória de infeções em diversos tipos de cirurgia, tais como cirurgia cardíaca, cirurgia ortopédica, cirurgia geniturinária e ressecção transuretral da próstata (RTUP).

Gonorreia, artrite gonocócica, infeção ocular gonocócica

Foi demonstrado que a ceftriaxona tem uma boa eficácia clínica no tratamento da gonorreia quando utilizada como um tratamento de dose única. O CHMP considerou que não existiam dados suficientes para justificar os subconjuntos de doenças artrite gonocócica e infeção ocular gonocócica como indicações distintas, e, por conseguinte, estas últimas foram eliminadas como indicações específicas do RCM.

Sífilis, incluindo neurosífilis

Existem dados clínicos limitados em apoio da eficácia da ceftriaxona no tratamento da sífilis. Os dados em doentes com neurosífilis são ainda mais limitados. Considerando os dados apresentados, o CHMP foi da opinião de que a ceftriaxona é útil no tratamento da sífilis.

Borreliose de Lyme

Foi demonstrado que a ceftriaxona é benéfica nas etapas tanto inicial (Estádio II) como tardia (Estádio III) da borreliose de Lyme disseminada e é recomendada nas diretrizes clínicas atuais. Por conseguinte, a proposta do titular da AIM para adicionar a nomenclatura Estádio II e Estádio III a esta indicação foi considerada aceitável pelo CHMP.

Outras indicações

A proposta do titular da AIM para eliminar a indicação para sinusite, faringite e prostatite, devido à escassez de ensaios clínicos sólidos nestas patologias, recebeu o acordo do CHMP. «Púrpura fulminante» foi eliminada como uma indicação dado que se acordou que esta patologia é uma manifestação de infeções específicas, todas elas já abrangidas na lista de indicações.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Posologia

As recomendações de dose foram apresentadas no formato de tabelas de acordo com os regimes posológicos para cada indicação para: Adultos e crianças com mais de 12 anos de idade (≥ 50 kg), Recém-nascidos, lactentes e crianças dos 15 dias aos 12 anos de idade (< 50 kg) e Recém-nascidos 0-14 dias.

O Rocephin pode ser administrado por perfusão intravenosa durante pelo menos 30 minutos (via preferencial) ou por injeção intravenosa lenta durante 5 minutos, ou ainda por injeção intramuscular profunda. Conforme acordado com o titular da AIM, o CHMP considerou que não existem dados suficientes para apoiar a recomendação para a administração subcutânea da ceftriaxona.

Com base nos dados apresentados, as mesmas doses têm sido recomendadas para ambas as populações (adultos mais novos e mais velhos), desde que as funções renal e hepática não sejam prejudicadas de forma relevante.

O titular da AIM forneceu estudos que indicam que a farmacocinética da ceftriaxona não se apresenta significativamente alterada nos doentes com insuficiência renal e hepática, sendo que ambas podem complicar as infeções agudas. No entanto, em casos de insuficiência renal e hepática grave, tem sido recomendada a monitorização clínica rigorosa da eficácia e segurança.

Secção 4.3 – Contraindicações

Existe uma incidência baixa de alergia cruzada entre as penicilinas e as cefalosporinas de 2.^a ou 3.^a geração. No entanto, o uso da ceftriaxona foi excluído se o doente tiver antecedentes de uma reação de hipersensibilidade imediata grave com qualquer outro agente beta-lactâmico ou qualquer outra cefalosporina.

Esta secção também indica que as soluções de ceftriaxona contendo lidocaína nunca devem ser administradas por via intravenosa.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

As informações sobre *C. difficile* e a colite associada a antibióticos foram reformuladas em conformidade com os procedimentos de harmonização anteriores nos termos do artigo 30.º para beta-lactâmicos e para incluir reações de hipersensibilidade e interações com medicamentos contendo cálcio. O uso do Rocephin está contraindicado em prematuros e em recém-nascidos de termo em risco de desenvolvimento de encefalopatia bilirrubínica ou a receberem perfusões intravenosas contendo cálcio.

No caso de uma solução de lidocaína ser utilizada como solvente, as soluções de ceftriaxona só devem ser utilizadas para injeção intramuscular.

Acontecimentos adversos, tais como litíase biliar, estase biliar e litíase renal, foram também incluídos com uma referência cruzada à secção 4.8 (Efeitos indesejáveis).

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação

Para respeitar a Norma orientadora relativa ao Resumo das Características do Medicamento, a afirmação referindo incompatibilidades com amsacrina, vancomicina, fluconazol e aminoglicosídeos (que está incluída no CSP UE) foi transferida para a Secção 6.2 (Incompatibilidades).

Foi eliminada a afirmação sobre a inexistência de uma interação do tipo dissulfiram com a ingestão de álcool, porque as evidências são insuficientes.

A pedido do CHMP, foram incluídas informações sobre as interações medicamentosas (IM) com anticoagulantes, com uma recomendação para a monitorização frequente da INR (relação internacional normalizada).

Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento

As afirmações relativas à gravidez sugerem que a experiência humana é limitada, que os estudos em animais não indicam um efeito embriotóxico ou teratogénico e que devem ser tomadas precauções no caso da utilização durante a gravidez.

Foram feitas alterações no texto relativamente ao período de aleitamento, mencionando o facto de que não pode ser excluído o risco de diarreia e infeção fúngica das mucosas, e que a amamentação pode ter de ser interrompida devido a esses efeitos.

O titular da AIM forneceu dados para demonstrar que doses até 700 mg/kg de ceftriaxona não tiveram um efeito significativo na fertilidade ou no desenvolvimento embrionário e que os estudos realizados são considerados adequados. Com base neste facto, não foram necessárias mais revisões.

O CHMP considerou aceitável a redação alterada.

Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O texto proposto pelo titular da AIM foi aceite com uma pequena reformulação.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

Os dados para determinar a frequência das reações adversas medicamentosas ao Rocephin foram obtidos em ensaios clínicos.

O titular da AIM reatribuiu acontecimentos adversos que não tinham sido observados em estudos à categoria adicional «Desconhecido», com uma nota de rodapé explicativa adicionada.

O termo «convulsões» foi adicionado ao resumo tabelado de acontecimentos adversos na secção 4.8 do RCM proposto, após uma revisão cumulativa dos acontecimentos relacionados com as convulsões durante um procedimento de partilha de trabalho do Relatório Periódico de Segurança (RPS) do Rocephin.

As reações adversas notificadas com mais frequência para o Rocephin são eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarreia, erupção cutânea e aumento das enzimas hepáticas.

Secção 4.9 – Sobredosagem

O CHMP considerou aceitável o texto proposto pelo titular da AIM de que os sintomas de sobredosagem - náuseas, vômitos e diarreia - não podem ser reduzidos por hemodiálise ou diálise peritoneal e de que não existe um antídoto específico. Afirma-se que o tratamento da sobredosagem deve ser sintomático.

Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas

Foram fornecidas informações sobre absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. A ceftriaxona distribui-se principalmente no espaço extracelular. A ceftriaxona não é metabolizada sistemicamente, mas é convertida em metabolitos inativos pela flora intestinal. A ceftriaxona é eliminada inalterada por via renal (por filtração glomerular) e por secreção biliar. A semivida de eliminação da ceftriaxona total em adultos é de cerca de 8 horas. A depuração plasmática total e renal (do total, ou seja, livre e ligada às proteínas) da ceftriaxona depende da dose, ao contrário da depuração renal da ceftriaxona livre.

Foram também incluídas populações especiais, como doentes com insuficiência renal e hepática, e a população pediátrica. A semivida aumenta nos idosos, e nos idosos com mais de 75 anos, a

semivida média de eliminação é, geralmente, duas a três vezes superior à dos jovens adultos. No entanto, as alterações são geralmente pequenas e a redução da dose não é necessária se as funções renal e hepática forem satisfatórias.

Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica

O titular da AIM propôs uma redação para a secção 5.3 do RCM que reflete os dados não clínicos relevantes com o Rocephin que podem ser informativos, para um uso clínico seguro. Tendo em conta as alterações adicionais para colocar o texto em consonância com as recomendações feitas na Norma orientadora relativa ao Resumo das Características do Medicamento (2009), o CHMP considerou esta secção aceitável.

Folheto Informativo (FI)

As alterações do RCM, quando relevantes para o utilizador, também se refletiram no FI e receberam a concordância do CHMP. Foi realizado um teste de legibilidade a nível nacional.

Fundamentos para a alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base no exposto em cima, o CHMP considera que o perfil benefício-risco do Rocephin e nomes associados é favorável e que os documentos harmonizados relativos à Informação do Medicamento podem ser aprovados.

Considerando que

- o Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE,
- o Comité teve em conta as divergências identificadas relativas ao Rocephin e nomes associados no que respeita às secções referentes às indicações terapêuticas e à posologia e modo de administração, bem como às restantes secções dos RCM,
- o Comité reviu os dados apresentados pelo titular da AIM decorrentes dos estudos clínicos existentes, literatura publicada e experiência de segurança cumulativa com o Rocephin, conforme notificado na base de dados de segurança do medicamento da empresa, justificando a harmonização proposta da Informação do Medicamento,
- o Comité concordou com a 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 os Resumos das Características do Medicamento, as Rotulagens e os Folhetos Informativos se encontram estabelecidos no Anexo III para o Rocephin e nomes associados (ver Anexo I).