

## **Anexo II**

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

## Conclusões científicas

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

O Zinacef contém cefuroxima sódica, 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 Zinacef foi aprovado pela primeira vez na Europa no início da década de 1980 e existe sob a forma de formulações parentéricas. O Zinacef 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 e os grupos das faixas etárias dos doentes.

#### Pneumonia adquirida na comunidade

O CHMP registou que, apesar de ter sido apresentado apenas um estudo em dupla ocultação, vários outros estudos controlados por elementos de comparação e aleatorizados também foram apresentados, tendo muitos dos quais sido realizados recentemente e demonstrado a eficácia adequada da cefuroxima. Por conseguinte, o CHMP concluiu que existem dados suficientes para justificar a indicação em adultos e que os dados sobre a eficácia nos adultos podiam ser extrapolados para a população pediátrica. O CHMP considerou a indicação aceitável para todas as populações.

#### Exacerbações agudas de bronquite crónica

O CHMP tomou nota do estudo comparativo em dupla ocultação aleatorizado apresentado e considerou-o adequadamente concebido. Dado que o estudo demonstrou a não inferioridade da cefuroxima, o CHMP considerou a indicação aceitável.

#### Infeções do trato respiratório superior

O CHMP considerou a redação da indicação proposta demasiado genérica e observou que as infeções do trato respiratório superior reagem, na sua maioria, bem à terapêutica oral ou são curadas de forma espontânea. O CHMP analisou os estudos clínicos apresentados, mas considerou os dados insuficientes. O CHMP registou igualmente que não havia estudos comparativos controlados por placebo ou em dupla ocultação sobre a indicação restrita de infeções otorrinolaringeas graves. Por conseguinte, o CHMP recomendou a eliminação desta indicação.

#### Infeções do trato urinário

O CHMP analisou os dados apresentados, que consistiam em onze estudos pequenos não comparativos e dois estudos comparativos sem ocultação. O CHMP tomou nota da grande quantidade de experiências clínicas que fundamentavam a utilização da cefuroxima nesta indicação. O CHMP constatou igualmente que existem poucas opções de tratamento para as mulheres grávidas com pielonefrite. Em conclusão, o CHMP considerou aceitável a indicação "*infeções complicadas do trato urinário, incluindo a pielonefrite*".

#### Infeções cutâneas e dos tecidos moles

O CHMP reviu os dados apresentados e concluiu que os estafilococos e os estreptococos, as espécies bacterianas mais frequentemente envolvidas em infeções cutâneas e dos tecidos moles, são sensíveis à cefuroxima. Com base nos dados fornecidos, o CHMP considerou aceitável a indicação "*infeções dos tecidos moles: celulite, erisipela e infeções de feridas*".

#### Infeções ósseas e das articulações

Tendo analisado os dados disponíveis, que consistiam em estudos pequenos não comparativos, o CHMP considerou-os muito limitados e obtidos através de uma metodologia questionável. O CHMP

considerou que os dados sobre a penetração óssea não compensavam a falta de dados clínicos de suporte. Por conseguinte, o CHMP recomendou a eliminação desta indicação.

#### Infeções obstétricas e ginecológicas

O CHMP analisou os dois estudos abertos apresentados, mas declarou que a cefuroxima não é ativa contra muitas das espécies bacterianas isoladas em infeções obstétricas e ginecológicas, seja devido a resistência inerente ou a resistência adquirida. O CHMP considerou que esta indicação não era adequadamente fundamentada, pelo que recomendou a sua eliminação.

#### Gonorreia

O CHMP analisou os estudos apresentados, a maioria dos quais utilizou a cefuroxima em associação com a probenecida, em vez de apenas cefuroxima. O CHMP registou igualmente que, apesar de o agente patogénico coexistente mais comum em doentes com gonorreia ser a *Chlamydia trachomatis*, não foram apresentados dados sobre a terapêutica de associação (cefuroxima com outro antibiótico) para o tratamento de doentes coinfectados com *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* ou com *N. gonorrhoeae* e bactérias anaeróbicas. O CHMP considerou que os dados disponíveis não fundamentavam esta indicação, pelo que recomendou a sua eliminação.

#### Septicemia e meningite

O CHMP analisou os estudos sobre septicemia, que eram antigos, não comparativos e incluíam um número reduzido de doentes. Os estudos foram realizados num período em que a resistência adquirida não constituía um problema crítico. Relativamente à meningite, o CHMP registou que a maioria dos estudos identificou o *H. influenzae*, o *N. meningitidis*, o *S. pneumoniae* e o *S. aureus* (não MRSA) como sendo as espécies bacterianas predominantes, o que não reflete a presente situação na UE, onde os bacilos aeróbicos Gram-negativos são cada vez mais importantes enquanto agentes causadores. O CHMP concluiu que os dados clínicos e os dados do EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana) não sustentavam o tratamento da meningite. Em conclusão, o CHMP considerou os dados insuficientes para apoiarem as indicações da septicemia e meningite, pelo que recomendou a sua eliminação.

#### Infeções intra-abdominais

O CHMP analisou os dados apresentados e considerou que as distribuições das infeções nos dois estudos maiores apresentados sustentavam a indicação proposta, embora a cefuroxima não seja adequada ao tratamento de infeções causadas por bactérias Gram-negativas não fermentadoras. Em conclusão, o CHMP considerou a indicação aceitável.

#### Profilaxia

Tendo analisado todos os dados apresentados para fundamentar as várias indicações profiláticas propostas para a cefuroxima, o CHMP considerou aceitável a indicação "Profilaxia contra infeção em cirurgia gastrointestinal (incluindo esofágica), ortopédica, cardiovascular e ginecológica (incluindo cesariana)".

#### Indicação em neonatos

O CHMP analisou os dados relativos aos neonatos, incluindo os dados sobre os limites de dosagem e o intervalo de dosagem. O CHMP definiu os neonatos como bebés com menos de 3 semanas, incluindo recém-nascidos, e concluiu que a cefuroxima tem sido usada em neonatos há vários anos sem que tenham surgido graves preocupações de segurança. O CHMP concluiu que os neonatos podem receber uma dose diária total semelhante à recomendada para os bebés (30 a 100 mg/kg/dia), mas a uma frequência diária reduzida de 2 ou 3 doses divididas devido à semivida mais longa no soro.

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

"O Zinacef está indicado para o tratamento das infeções a seguir indicadas em adultos e crianças, incluindo neonatos (desde o nascimento) (ver secções 4.4 e 5.1):

- *Pneumonia adquirida na comunidade;*

- Exacerbações agudas de bronquite crónica;
- Infecções complicadas do trato urinário, incluindo a pielonefrite;
- Infecções dos tecidos moles: celulite, erisipela e infecções de feridas;
- Infecções intra-abdominais (ver secção 4.4);
- Profilaxia contra infeção em cirurgia gastrointestinal (incluindo esofágica), ortopédica, cardiovascular e ginecológica (incluindo cesariana).

No tratamento e prevenção de infeções em que o aparecimento de organismos anaeróbios seja muito provável, a cefuroxima deve ser administrada com outros agentes antibacterianos apropriados.

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 analisou as recomendações de dosagem para cada indicação individual. O CHMP concluiu que os regimes posológicos intravenoso e intramuscular habitualmente empregues (p. ex., 750 mg a 1500 mg a cada 8 horas) deverão ser eficazes nos organismos com concentrações inibitórias mínimas (CIM) até 8 µg/ml inclusive. O CHMP considerou que, para a cefuroxima parentérica, as bactérias menos suscetíveis incluem, sobretudo, as *Enterobacteriaceae* (i.e. *E. coli*, *P. mirabilis* e *Klebsiella* spp). Assim sendo, o CHMP seguiu os "breakpoints" (valores das concentrações críticas) do EUCAST para as *Enterobacteriaceae* nos 8 µg/ml para recomendar um regime posológico de 1500 mg a cada 8 horas para o tratamento de infeções causadas pelas bactérias acima mencionadas.

O CHMP recomendou a eliminação da 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 declarou que a disfunção hepática não deverá afetar a farmacocinética da cefuroxima. Relativamente ao modo de administração, o CHMP declarou que o Zinacef deve ser administrado por injeção intravenosa durante um período de 3 a 5 minutos, diretamente numa veia ou através de um tubo conta-gotas, por perfusão durante 30 a 60 minutos ou por injeção intramuscular profunda. 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 Zinacef e alinhou 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 Zinacef 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).