

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de la autorización de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Amoxil y denominaciones asociadas (ver anexo I)

Amoxil contiene amoxicilina (como amoxicilina sódica o amoxicilina trihidrato), un antibiótico betalactámico, bacteriolítico y de espectro de acción moderado, que se utiliza para tratar infecciones bacterianas causadas por microorganismos sensibles. La amoxicilina actúa inhibiendo las transpeptidasas de unión a penicilinas, lo que impide el entrecruzamiento de los peptidoglucanos en la síntesis de la pared celular de microorganismos gramnegativos y grampositivos. Los peptidoglucanos son componentes estructurales de la pared celular bacteriana que mantiene la forma y la integridad de la célula. Al inhibir la síntesis de peptidoglucanos se debilita la estructura de la pared, lo que conlleva la lisis celular y la muerte de la bacteria.

La amoxicilina se utiliza en pacientes adultos y niños para el tratamiento por vía oral y parenteral de muchas infecciones comunes, incluyendo las óseas y articulares, las cutáneas y de tejidos blandos, las de las vías urinarias, respiratorias y genitales y las gastrointestinales.

El primer medicamento a base de amoxicilina se comercializó en 1972, y Amoxil se ha autorizado en la UE por procedimientos nacionales. Actualmente está autorizado en 12 Estados miembros (EM) de la Unión Europea (UE). Amoxil se ha aprobado para su comercialización en Europa en 17 formulaciones distintas: dos concentraciones en cápsulas (250 mg y 500 mg), dos concentraciones en comprimidos dispersables (750 mg y 1 g), cuatro concentraciones en polvo para suspensión oral (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml y 500 mg/5 ml), cuatro concentraciones en polvo para suspensión oral en sobres (250 mg, 500 mg, 1 g y 3 g) y cuatro concentraciones de 125 mg/1,25 ml en polvo para solución para inyección intravenosa o intramuscular (IV/IM) o ambas (250 mg IV/IM), 500 mg (IV/IM), 1 g (IV/IM e IM) y 2 g (IV)).

Debido a las decisiones nacionales divergentes tomadas por los EM con respecto a la autorización de los productos arriba mencionados (y denominaciones asociadas), la Comisión Europea notificó a la Agencia Europea de Medicamentos el establecimiento de un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE con el fin de solucionar las diferencias en la información sobre el producto (IP) autorizadas por procedimientos nacionales y, así, armonizar las distintas IP en la UE.

En este procedimiento se ha incluido también la armonización de la documentación de calidad (módulo 3) a solicitud del titular de la autorización de comercialización (TAC).

Aspectos relacionados con la calidad

Se ha facilitado el expediente armonizado para el principio activo (amoxicilina sódica y amoxicilina trihidrato) y para las distintas formulaciones del producto acabado que contienen este principio activo. Como resultado de este procedimiento de armonización, el módulo 3 se actualizó y revisó en profundidad para incluir los datos recopilados durante los años transcurridos desde la primera autorización de comercialización. La fabricación y control del principio activo y del producto acabado cumplen las directrices del CHMP y de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). La calidad del producto se considera satisfactoria.

Aspectos clínicos

El TAC ha presentado pequeños ensayos clínicos realizados como parte del desarrollo clínico inicial de la amoxicilina oral y parenteral, numerosos estudios clínicos realizados desde entonces, la mayor parte de ellos por investigadores o grupos de investigadores independientes, y estudios publicados en revistas con revisión científica externa, con el fin de justificar la IP armonizada propuesta. El TAC ha tenido en cuenta los conjuntos de datos actuales y las recomendaciones más recientes de las directrices de prescripción clínica nacionales o europeas de consenso y basadas en la evidencia para respaldar el uso de amoxicilina

en las indicaciones previstas, así como las directrices del CHMP sobre la evaluación de medicamentos indicados para el tratamiento de infecciones bacterianas y su apéndice (CPMP/EWP/558/95 rev 2 y EMA/CHMP/351889/2013). El TAC tuvo también en cuenta las directrices sobre el RCP y aplicó la plantilla actual de QRD. El CHMP revisó la totalidad de los datos y consultó con su Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas la IP armonizada propuesta. A continuación se resumen los principales puntos examinados para la armonización de las distintas secciones del RCP.

Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas

El TAC propuso un conjunto armonizado de indicaciones para las distintas indicaciones autorizadas en los EM; sin embargo, cuando se aprobó una sola indicación amplia (por ejemplo, infecciones causadas por microorganismos sensibles a la amoxicilina) esta no se tuvo en cuenta. Al inicio del procedimiento, el TAC propuso suprimir algunas indicaciones para las cuales la amoxicilina ya no se considera adecuada y, por tanto, no se comentan en este informe. Entre ellas están: bronquitis, neumopatía aguda, uretritis, infecciones gonocócicas, infecciones genitales masculinas, gonorrea, enteritis con bacteriemia e infecciones intraabdominales como peritonitis, colecistitis y colangitis aguda e infecciones graves causadas por *Haemophilus influenzae*. De acuerdo con las directrices del CHMP, las indicaciones deben describir los tipos específicos de infecciones clínicas para las cuales la relación beneficio/riesgo se considera favorable, por lo que indicaciones del tipo «infecciones de las vías respiratorias superiores o inferiores» ya no son aceptables y el TAC las ha especificado más. Para todas las indicaciones, a fin de promover el uso responsable de los antibióticos y animar a los médicos a adherirse a las directrices locales o nacionales existentes y las opiniones de los expertos sobre el uso de los mismos, se incluirá en esta sección la frase siguiente: «*Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los antibióticos*». Además, al inicio de la sección se ha incluido una referencia cruzada a las secciones 4.2, 4.4 y 5.1, en especial para resaltar que «*la amoxicilina no es adecuada para el tratamiento de ciertos tipos de infecciones a menos que se sepa que el patógeno es sensible, o es muy probable que lo sea, a la amoxicilina*».

Infecciones de las vías respiratorias superiores

La indicación «*infecciones de las vías respiratorias superiores*» está aprobada en todos los países en los que Amoxil cuenta con una autorización de comercialización; sin embargo, esta indicación general ya no es aceptable y el CHMP aceptó la propuesta del TAC de sustituirla por términos específicos, tal como se detalla a continuación.

Sinusitis bacteriana aguda (SBA): formulaciones orales

El TAC presentó varios estudios clínicos en adultos y niños realizados entre 1986 y 1999 en los que se comparó amoxicilina con placebo u otros antibióticos, así como metaanálisis y recomendaciones de grupos de desarrollo de directrices de tratamiento, para respaldar el uso de amoxicilina en adultos y niños con sinusitis. El tratamiento con amoxicilina produjo por lo general unas tasas de respuesta clínica y bacteriológica elevadas (alrededor del 90 %), con una eficacia similar a la de los antibióticos comparadores. El CHMP estimó que la amoxicilina continúa siendo un tratamiento eficaz para la SBA.

Otitis media aguda (OMA); formulaciones orales

El TAC presentó estudios clínicos pediátricos realizados entre 1986 y 2005, que incluían ensayos comparativos con macrólidos y cefalosporinas, así como recomendaciones de diversos grupos de desarrollo de directrices de tratamiento radicados en EE.UU. y en la UE, que respaldan el uso de amoxicilina en la «*otitis media aguda*». Regímenes posológicos que oscilaron entre 40 mg/kg/día y 90 mg/kg/día lograron tasas de eficacia de alrededor del 90 % en la mayoría de los ensayos. Aunque son escasos los estudios clínicos en pacientes adultos con OMA, teniendo en cuenta la similitud en cuanto a causas bacteriológicas y patogenia entre la sinusitis de los adultos y la OMA se consideró que los datos clínicos que demuestran la eficacia del tratamiento con amoxicilina en la SBA pueden extrapolarse para

respaldar la eficacia de la amoxicilina en el tratamiento de la OMA en adultos. El CHMP estimó que la amoxicilina es una opción de tratamiento adecuada para la OMA tanto en adultos como en niños.

Amigdalitis y faringitis estreptocócicas agudas: formulaciones orales

El TAC presentó estudios clínicos en adultos y niños realizados entre 1993 y 2008, así como recomendaciones de diversos grupos de desarrollo de directrices de tratamiento, para respaldar el uso de amoxicilina en la amigdalitis y faringitis, especialmente cuando la infección está causada por estreptococos betahemolíticos del grupo A (EBHGA). Los distintos regímenes posológicos utilizados lograron tasas de eficacia de alrededor del 90 % en la mayoría de los ensayos, similares a las de los comparadores. Varias directrices nacionales y organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud recomiendan la amoxicilina, ya sea como tratamiento de primera o segunda línea, para la faringitis estreptocócica. En consecuencia, el CHMP estimó que la amoxicilina sigue siendo una opción terapéutica válida para esta indicación.

Infecciones graves de garganta, nariz y oídos (como mastoiditis, infecciones periamigdalinas, epiglotitis y sinusitis acompañadas de signos y síntomas sistémicos graves): formulación parenteral

La creciente resistencia a la amoxicilina de *H. influenzae* y *M. catarrhalis* (debido a la producción de betalactamasas) y de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* (por cambios en el lugar de fijación de las proteínas) han aumentado el riesgo de ineficacia del tratamiento; por tanto, la amoxicilina no debe utilizarse como tratamiento empírico en estas infecciones. El CHMP estimó que debe confirmarse la sensibilidad del microorganismo a la amoxicilina mediante antibiogramas antes de iniciar el tratamiento con amoxicilina, y solicitó que se incluyera una advertencia a tal efecto en la sección 4.4 (y una referencia cruzada en la sección 4.1). El CHMP consideró que la vía parenteral era adecuada para las infecciones más graves de garganta, nariz y oídos.

Infecciones de las vías respiratorias inferiores

La indicación «infecciones de las vías respiratorias inferiores» está aprobada en todos los países en los que Amoxil cuenta con una autorización de comercialización; sin embargo, esta indicación general ya no es aceptable y el CHMP aceptó la propuesta del TAC de sustituirla por términos específicos, tal como se detalla a continuación.

Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica (EABC); todas las formulaciones

El TAC presentó siete estudios clínicos en adultos y niños realizados entre 1989 y 2001, así como recomendaciones de diversos grupos de desarrollo de directrices de tratamiento, para respaldar el uso de amoxicilina en las EABC. En los ensayos clínicos, la administración de amoxicilina a dosis de 1000 mg dos veces al día o de 500 mg dos veces al día o tres veces al día arrojó tasas de respuesta similares a las de los comparadores (respuestas clínicas y microbiológicas positivas en ≥ 81 % y ≥ 85 % de los pacientes, respectivamente). Muchas directrices nacionales y europeas recomiendan la amoxicilina como una entre varias opciones de tratamiento para las EABC en pacientes adultos con aumento de la disnea, el volumen de esputos y la purulencia del esputo, así como en caso de exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Por tanto, el CHMP ha considerado esta indicación adecuada.

Neumonía extrahospitalaria (NE); todas las formulaciones

El TAC presentó estudios clínicos en adultos y niños realizados entre 1992 y 2008, así como recomendaciones de diversos grupos de desarrollo de directrices de tratamiento, para respaldar el uso de amoxicilina en la NE. El tratamiento con amoxicilina oral a dosis de 1000 mg tres veces al día o 500 mg tres veces al día durante 7 a 10 días arrojó resultados similares a los de otros antibióticos, con tasas de respuesta clínica entre el 86 % y el 90 % y tasas de respuesta bacteriológica del 82 % al 92 %. En los estudios pediátricos presentados, la amoxicilina demostró una eficacia similar a la de los comparadores y tasas de respuesta parecidas a las observadas en adultos, con una mayor eficacia a dosis más altas. Los resultados para la formulación parenteral fueron similares a los de la formulación oral. El uso de

amoxicilina en las infecciones respiratorias se refleja además en muchas directrices nacionales y europeas, que recomiendan el tratamiento empírico con amoxicilina para la NE en adultos y niños. El CHMP consideró que estos estudios demostraban que la amoxicilina sigue siendo un tratamiento eficaz para la NE.

Infecciones de las vías genitourinarias

La indicación «*infecciones de las vías genitourinarias*» está aprobada en todos los países en los que Amoxil cuenta con una autorización de comercialización; sin embargo, solo siete utilizan esta indicación general. El CHMP aceptó la propuesta del TAC en la que se especifica de forma adecuada el lugar de la infección, como se detalla a continuación, para las formulaciones orales y parenterales.

Cistitis aguda, bacteriuria asintomática en el embarazo y pielonefritis aguda; todas las formulaciones

El TAC presentó estudios clínicos en adultos y niños realizados entre 1973 y 1993 con amoxicilina oral y parenteral, así como recomendaciones de distintos grupos de desarrollo de directrices de tratamiento, para respaldar el uso de amoxicilina en estas indicaciones. Por lo general, las tasas de curación fueron menores que para otras indicaciones, con una mayor incidencia de recidiva y recurrencia. Sin embargo, se observaron tasas de curación más altas cuando la duración del tratamiento era mayor (7 a 10 días) y cuando los microorganismos causantes eran sensibles a la amoxicilina. Aunque todos los ensayos clínicos realizados para esta indicación son antiguos, cierto número de directrices clínicas recientes recomiendan el uso de amoxicilina para las infecciones de las vías urinarias. Por consiguiente, el CHMP estimó que esta indicación era aceptable para la amoxicilina pero, a la vista de las crecientes tasas de resistencia, solicitó la inclusión de una referencia cruzada para más información en la sección 4.4, en relación con la necesidad de determinar, antes del inicio del tratamiento, si el patógeno es sensible, o es muy probable que lo sea, a la amoxicilina.

Infecciones genitales femeninas; formulación parenteral

Las infecciones genitales femeninas son diversas tanto desde el punto de vista etiológico como clínico. El TAC presentó seis ensayos clínicos realizados entre 1975 y 1986, así como una revisión más reciente sobre el uso de antibióticos en las infecciones puerperales. Las pruebas aportadas, aunque no eran recientes, demuestran que la amoxicilina se ha venido usando para tratar diversas infecciones genitales en mujeres, con resultados variables. No obstante, cuando se tienen en cuenta los distintos lugares de la infección, los datos disponibles son insuficientes para respaldar esas posibles indicaciones. Además, las directrices recientes no respaldan el uso de amoxicilina en infecciones genitales como la enfermedad pélvica inflamatoria o la vaginosis, sino que recomiendan otros antibióticos. Por consiguiente, el CHMP estimó que esta indicación ya no correspondía a la amoxicilina y debía eliminarse de la IP en todos los EM.

Infecciones gastrointestinales

Fiebres tifoidea y paratifoidea; formulaciones orales

El TAC presentó cuatro ensayos clínicos que comparaban la eficacia de la amoxicilina oral con la del cloramfenicol o la ampicilina en adultos y niños. Además, el TAC presentó un estudio abierto con 30 pacientes adultos, en el que se comparó amoxicilina (1 g cuatro veces al día) con cloramfenicol (1 g tres veces al día hasta la defervescencia, seguido de 500 mg cuatro veces al día durante 1 semana); un estudio con 8 pacientes para comparar la eficacia de 3 g de amoxicilina oral diarios con 2 g de amoxicilina oral más 1 g de probenecid, y dos estudios abiertos, no comparativos, con 12 y 7 pacientes, respectivamente, que también respaldaban el uso en esta indicación. El CHMP consideró que, aunque las fluoroquinolonas están ampliamente consideradas como el tratamiento óptimo de la fiebre tifoidea en adultos, en zonas con elevadas tasas de resistencia a estos antibióticos la amoxicilina sigue siendo una alternativa de tratamiento adecuada. Aunque el TAC ha presentado un número limitado de estudios, estos demuestran la eficacia de la amoxicilina cuando las bacterias son sensibles. Además, la amoxicilina se recomienda como una opción de tratamiento en varias directrices clínicas recientes. Por consiguiente,

aunque la amoxicilina no debe utilizarse como tratamiento empírico para esta indicación, el CHMP llegó a la conclusión de que dicha indicación debía mantenerse, con una referencia cruzada a la sección 4.4.

Infecciones de la piel y los tejidos blandos (IPTB)

Abscesos dentales con celulitis diseminada (graves); todas las formulaciones

El TAC presentó cinco estudios aleatorizados, doble ciego, realizados entre 1981 y 1989, en los que se comparó la eficacia de la amoxicilina con la de otros antibióticos, un estudio abierto, nueve estudios no comparativos y una revisión en pacientes con diversas infecciones cutáneas agudas. Además, el TAC presentó cuatro estudios clínicos realizados entre 1990 y 2005 en pacientes con abscesos dentoalveolares de distinta gravedad y una auditoría de resultados para determinar la influencia de distintas antibioterapias sobre la respuesta al tratamiento en las infecciones dentoalveolares agudas. El tratamiento de las infecciones cutáneas agudas fue eficaz en el 60 % al 90 % de los pacientes, según el estudio. La amoxicilina puede ser una opción en estas indicaciones; sin embargo, como la mayor parte de los casos se deben a infecciones por estafilococos o estreptococos, suelen ser necesarios antibióticos de más amplio espectro. Directrices recientes (Public Health England, 2015; Infectious Diseases Society of America, 2014; Surgical Society Infections, 2011) recomiendan otros antibióticos distintos de la amoxicilina para el tratamiento de la mayoría de las infecciones de la piel y los tejidos blandos. Por tanto, el CHMP ha considerado que esta indicación ya no es adecuada para la amoxicilina. No obstante, la amoxicilina en monoterapia o combinada con metronidazol demostró ser eficaz para el tratamiento de infecciones dentales graves en varios estudios realizados entre 1990 y 2005. Además, varias directrices recomiendan el uso de amoxicilina como primera elección en estas infecciones. Por consiguiente, el CHMP consideró aceptables las indicaciones «*Abscesos dentales con celulitis diseminada*» para la formulación oral y «*Abscesos dentales con celulitis diseminada graves*» para la formulación parenteral.

Otras infecciones

Infecciones de prótesis articulares (IPA); todas las formulaciones

Existen pocos ensayos controlados, aleatorizados y bien diseñados, llevados a cabo con pacientes, para comparar la eficacia de distintos antibióticos. El TAC presentó dos pequeños ensayos clínicos y cinco estudios de casos retrospectivos, así como revisiones y directrices. El TAC aportó datos que indicaban que la penetración de la amoxicilina en el hueso es adecuada, incluso si el tejido está infectado, y datos farmacocinéticos/farmacodinámicos para respaldar el uso de amoxicilina en estos procesos; sin embargo, las pruebas clínicas son muy limitadas. Los pocos estudios presentados abarcan distintos cuadros clínicos y aportan aún menos pruebas de respaldo en cada uno de ellos. Además, en algunos estudios la amoxicilina se utilizó solo como tratamiento de continuación tras la administración intravenosa de otros antibióticos. No obstante, varios estudios retrospectivos apuntan a una buena eficacia en el tratamiento de las IPA. Aunque no existen demasiadas directrices para este tipo de infecciones, varias sociedades científicas recomiendan la amoxicilina como tratamiento de elección. Por tanto, el CHMP ha considerado aceptable esta indicación específica.

Profilaxis y tratamiento de la endocarditis; todas las formulaciones

Existen muy pocos ensayos aleatorizados que hayan evaluado la eficacia de la profilaxis con antibióticos en la endocarditis infecciosa. El TAC presentó numerosos estudios no clínicos realizados entre 1983 y 2007 para evaluar la eficacia de la amoxicilina en la prevención y tratamiento de la endocarditis en modelos animales. Además, el TAC presentó tres estudios sobre la eficacia de la amoxicilina en la prevención de la bacteriemia tras las extracciones dentales, un estudio abierto y dos estudios de casos sobre la amoxicilina en el tratamiento de la endocarditis. Estos datos clínicos, aunque limitados, respaldan la eficacia de la amoxicilina en la prevención de la bacteriemia y en el tratamiento de la endocarditis infecciosa. Además, el TAC facilitó datos procedentes de modelos animales reconocidos para respaldar la indicación en la profilaxis y tratamiento. Directrices internacionales recientemente

actualizadas respaldan el uso de la amoxicilina en la profilaxis de la endocarditis infecciosa en pacientes de alto riesgo. Varias directrices nacionales respaldan también el uso de la amoxicilina, incluso como primera elección, en la profilaxis y tratamiento de la endocarditis. Por consiguiente, el CHMP estimó que la indicación en la profilaxis sigue siendo adecuada para todas las formulaciones. Sin embargo, el CHMP consideró que, debido a la gravedad del trastorno y de acuerdo con las directrices de la European Society of Cardiology (ESC), la American Heart Association (AHA), la British Society of Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) y la British Cardiac Society (BCS), solo la formulación parenteral es útil en el tratamiento de la endocarditis y solicitó que se suprimiera la indicación en la formulación oral.

Erradicación de *Helicobacter pylori*: formulaciones orales

El TAC ha facilitado cierto número de ensayos clínicos controlados, con pacientes adultos y niños, de la amoxicilina (por lo general en triple terapia) como tratamiento de primera línea (9 ensayos, incluyendo uno pediátrico y un metaanálisis de 22 estudios), segunda línea (4 ensayos) y, en menor medida, tercera línea (1 ensayo), además de una serie de estudios no controlados. Con la amoxicilina en triple terapia se alcanzaron tasas de erradicación del 80 % al 85 % en los distintos estudios presentados. Además, la amoxicilina se recomienda en varias directrices (por ejemplo, las del American College of Gastroenterology o el National Institute for Health and Care Excellence) en combinación con inhibidor de la bomba de protones y con claritromicina. El CHMP consideró que la eficacia de la amoxicilina en triple terapia para la erradicación de *Helicobacter pylori* quedaba demostrada en adultos y niños, ya sea como tratamiento de primera línea o como tratamiento de rescate.

Enfermedad (borreliosis) de Lyme; todas las formulaciones

El TAC presentó los resultados de seis ensayos controlados y aleatorizados que compararon la amoxicilina en monoterapia o combinada con probenecid 500 mg tres veces al día, con otros antibióticos y con placebo, así como los resultados de un estudio de cohortes observacional en adultos y niños realizado entre 1989 y 2008, todos ellos referidos al tratamiento de la enfermedad de Lyme tipo I (eritema migratorio). Aunque son escasos los estudios clínicos que evalúen el tratamiento con antibióticos en los últimos estadios de la enfermedad de Lyme, el TAC facilitó tres estudios que investigaron la eficacia de la amoxicilina en el tratamiento de la enfermedad de Lyme en estadio II/III. Las tasas de eficacia de la amoxicilina rondaron el 80 %, similares a las de los distintos controles activos utilizados en dichos estudios. El tratamiento con amoxicilina se menciona además en varias directrices nacionales, comunitarias y paneuropeas de consenso y basadas en la evidencia para respaldar el uso de amoxicilina en la enfermedad de Lyme, incluyendo la enfermedad de Lyme diseminada y la artritis de Lyme. El CHMP consideró que esta indicación estaba respaldada por datos pertinentes.

Meningitis bacteriana: formulación parenteral

El TAC aportó datos farmacodinámicos y farmacocinéticos procedentes de modelos animales (un estudio en ratas y otro en conejos), niños (cinco estudios) y adultos (dos estudios) que demuestran una buena penetración de la amoxicilina en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Además, el MAC facilitó los resultados de varios ensayos clínicos pequeños en niños y adultos, así como estudios de casos, que respaldan la eficacia de la amoxicilina en el tratamiento de la meningitis bacteriana. Los datos presentados muestran que la amoxicilina puede atravesar bien las meninges cuando están inflamadas. Se reconoce que son escasos los ensayos clínicos de buena calidad; sin embargo, los pocos estudios controlados y no controlados demuestran la eficacia de la amoxicilina en el tratamiento de la meningitis bacteriana, especialmente cuando el patógeno causante es sensible a este antibiótico. Teniendo en cuenta que la meningitis es una infección relativamente rara, y que varias directrices recomiendan el uso de la amoxicilina en la meningitis, el CHMP consideró que, tomando en consideración todos los datos en su conjunto, respaldan el uso de la amoxicilina para esta indicación.

Bacteriemia que se produzca asociada, o se sospeche que está asociada, con cualquiera de las infecciones anteriores; formulación parenteral

El TAC aportó datos que demuestran que la amoxicilina alcanza una buena penetración en los tejidos y que se ha utilizado para el tratamiento de la bacteriemia, asociada a cierto número de sus indicaciones aprobadas. Además, muchas revisiones y recomendaciones de la literatura científica, junto con las directrices de consenso y basadas en la evidencia, consideran a la amoxicilina una opción terapéutica importante en el tratamiento de la meningitis bacteriana en adultos y niños. Teniendo en cuenta que la amoxicilina se ha venido utilizando durante muchos años y que está indicada en un amplio abanico de infecciones, de acuerdo con el apéndice de las directrices sobre la evaluación de medicamentos indicados para el tratamiento de infecciones bacterianas (EMA/CHMP/351889/2013), el CHMP estimó que, a tenor de los datos disponibles, la indicación propuesta está justificada.

Sección 4.2 - Posología y forma de administración

El TAC propuso unas recomendaciones posológicas armonizadas, basadas en los estudios de dosis de los ensayos clínicos, respaldadas por los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos y conformes con las directrices nacionales, europeas e internacionales. La variabilidad entre los Estados miembros, junto con el nivel de resistencia existente, quedan reflejados en estas recomendaciones. Las recomendaciones posológicas de diversos RCP nacionales en adultos y niños de más de 40 kg de peso oscilan entre 250 mg y 1 mg tres veces al día, expresadas de distintas formas, y quedan comprendidas en la posología armonizada propuesta. El TAC propuso armonizar las recomendaciones posológicas pediátricas mediante las dosis en mg/kg más comúnmente aprobadas (40 a 90 mg/kg/día, en dosis divididas).

Muchos ensayos clínicos han demostrado que la amoxicilina es tan eficaz y bien tolerada cuando la cantidad diaria total se divide en dos dosis que cuando se divide en tres dosis. Atendiendo a su farmacocinética, la cantidad diaria recomendada suele repartirse en tres dosis. Sin embargo, en ciertos grupos de pacientes (especialmente pediátricos) la administración cada 8 horas puede acarrear algunos problemas de cumplimiento terapéutico. Por consiguiente, se han reflejado estas dos posibles pautas de administración para que el médico pueda adaptar el régimen posológico a las necesidades del paciente y mejorar así el cumplimiento terapéutico.

De acuerdo con las directrices sobre la evaluación de medicamentos indicados para el tratamiento de infecciones bacterianas (CPMP/EWP/558/95 rev 2) se solicitó al TAC que detallara el régimen posológico y la duración de los ciclos de tratamiento tabulados según la indicación. Estas tablas vienen precedidas de recomendaciones generales sobre los factores que deben tenerse en cuenta cuando se selecciona la dosis y la duración del tratamiento, con una referencia cruzada a la sección 4.4 y seguido de una referencia a las directrices de tratamiento que se deben tener en cuenta al seleccionar la posología.

Las recomendaciones posológicas se facilitan separadas para las formulaciones oral, parenteral e intramuscular, para adultos y niños de más de 40 kg, para niños de menos de 40 kg y para pacientes con insuficiencia renal, incluyendo los sometidos a hemodiálisis. Además, para las formulaciones parenterales e intramusculares se añaden otras recomendaciones para neonatos de más de 4 kg y hasta 3 meses de edad y prematuros y neonatos de menos de 4 kg.

Sección 4.3 - Contraindicaciones

Solo se han armonizado las contraindicaciones relativas a la hipersensibilidad al principio activo (o a cualquier penicilina o betalactámico) y a los excipientes. En unos pocos Estados miembros se señalan otras contraindicaciones: en pacientes con mononucleosis infecciosa, en combinación con metotrexato y en pacientes con leucemia linfocítica aguda. El CHMP concluyó que los riesgos asociados a estos casos se abordan de forma adecuada mediante el texto incluido en otras secciones de la IP, por lo que se han eliminado de esta sección.

Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de empleo

En todos o casi todos los EM se incluyen varias advertencias con un redactado ligeramente distinto (reacciones de hipersensibilidad, insuficiencia renal, cristaluria, reacciones cutáneas (incluyendo en pacientes con mononucleosis infecciosa o tratamiento anticoagulante), proliferación de microorganismos no sensibles, tratamiento prolongado) y el texto armonizado propuesto por el TAC se consideró aceptable. También se propuso y aceptó la armonización del texto de advertencia sobre una posible interferencia con las pruebas analíticas, ya existente en cinco EM. También se armonizaron varias frases, incluidas en varios EM, con información importante sobre los excipientes (sodio, aspartato, benzoato sódico, lactosa y sorbitol). El CHMP solicitó que se mantuviera la advertencia, presente en uno de los EM, de la posible aparición de convulsiones en pacientes tratados con dosis altas o con insuficiencia renal o con antecedentes de convulsiones, epilepsia tratada y lesiones meníngeas, ya que se han notificado efectos adversos relacionados, como actividad mio clónica y convulsiones, con los antibióticos betalactámicos. También se incluyó en la IP armonizada el riesgo de reacción de Jarisch-Herxheimer cuando se utiliza amoxicilina para tratar la enfermedad de Lyme. Además, teniendo en cuenta la tasa de resistencia de determinados microorganismos, se solicitó la inclusión de una advertencia general desaconsejando el uso de amoxicilina para el tratamiento de ciertos tipos de infecciones a menos que se sepa que el patógeno es sensible, o es muy probable que lo sea, a este antibiótico, junto con una referencia cruzada a la sección 5.1 para más detalles sobre los patógenos específicos.

Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La mayor parte de las frases sobre interacciones incluidas en los EM se consideraron justificadas (probenecid, alopurinol, tetraciclinas, anticoagulantes orales, metotrexato) y el CHMP aceptó la propuesta del TAC de un redactado armonizado. Se eliminó la posible interacción con los anticonceptivos orales mediante un efecto sobre la flora intestinal, de acuerdo con la reciente recomendación del Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Medicamentos Humanos (CMD(h)) de retirar esta interacción de la IP de numerosos antibióticos, incluida la amoxicilina (CMDh/326/2015, Rev.0). Las aminopenicilinas pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sulfasalazina; sin embargo, los estudios no respaldan este efecto para la amoxicilina y no se han encontrado informes relevantes al respecto en la base de datos de seguridad del TAC; por tanto, se consideró aceptable suprimir esta frase. La interacción con los resultados de las pruebas analíticas se pasó a la sección 4.4, conforme a las directrices sobre el RCP.

Sección 4.6 – Fertilidad, embarazo y lactancia

El contenido de esta sección era el mismo en todos los EM, aunque el redactado variaba ligeramente. Los datos disponibles en animales y seres humanos no indican toxicidad para la reproducción. El redactado propuesto por el TAC se aceptó con pequeñas aclaraciones y se solicitó que se incluyera la información disponible sobre los efectos en la fertilidad.

Sección 4.7 - Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La información de esta sección refleja de forma unánime en los distintos EM que la amoxicilina no afecta a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. De acuerdo con las directrices sobre el RCP, se indican en esta sección los efectos adversos que, sin embargo, podrían producirse y afectar a la capacidad de utilizar máquinas; el CHMP aceptó esta modificación.

Sección 4.8 – Reacciones adversas

De acuerdo con las directrices sobre el RCP y la plantilla de QRD, el TAC la listado las RAM notificadas en los estudios clínicos y en las actividades de farmacovigilancia sobre amoxicilina, clasificadas de acuerdo con el sistema MedDRA de clasificación de por órgano o sistema.

Sección 4.9 - Sobredosis

El CHMP aceptó la propuesta del TAC de un texto armonizado que incluye información sobre posibles síntomas gastrointestinales y cristaluria, con la adición del riesgo de convulsiones. También se incluyó el riesgo de precipitación en la sonda vesical para la formulación parenteral.

Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas

Se ha armonizado el texto relativo al grupo farmacoterapéutico, mecanismo de acción y código ATC. Se ha actualizado la lista de microorganismos sensibles a la amoxicilina. Se ha actualizado la tabla de valores críticos conforme a EUCAST (versión 4), de fecha 1 de enero de 2014. EL mecanismo de resistencia también se ha actualizado.

Sección 5.2 - Propiedades farmacocinéticas

El TAC actualizó la sección conforme a las directrices sobre el RCP, y el CHMP aceptó la modificación.

Sección 5.3 - Datos preclínicos sobre seguridad

Como esta sección no estaba incluida en los RCP nacionales, el CHMP aceptó, con pequeñas modificaciones, la propuesta del TAC de un texto general teniendo en cuenta el RCP de la combinación fija amoxicilina/ácido clavulánico (EMEA/H/A-30/979).

Otras secciones del RCP

Se han armonizado otras secciones del RCP conforme a la correspondiente documentación armonizada en relación con la calidad, facilitada en el módulo 3, y en línea con la plantilla actual de QRD. Las secciones 1, 6.3 y 6.4 se han armonizado solo parcialmente, ya que se considera que deben adaptarse en cada país.

Etiquetado

Las modificaciones realizadas en el RCP se reflejaron en el etiquetado; sin embargo, la mayor parte de las secciones se dejaron para completar en cada país.

Prospecto

El prospecto se actualizó en consecuencia con las modificaciones realizadas en el RCP. Además, se introdujeron cambios menores en el redactado para mejorar la legibilidad. Se aportaron pruebas de usuario e informes de extrapolación (o se justificó su ausencia) para el prospecto de las distintas formulaciones, y el CHMP los consideró aceptables.

Motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

Considerando que:

- El Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE.
- El Comité ha estudiado las divergencias encontradas para Amoxil y denominaciones asociadas respecto a las indicaciones terapéuticas, posología, contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales de empleo, así como en las restantes secciones del RCP, etiquetado y prospecto.
- El Comité ha revisado la información presentada por el TAC para justificar la armonización de la información sobre el producto propuesta, incluyendo ensayos clínicos, estudios abiertos, estudios y revisiones aparecidos en las publicaciones médicas y directrices de consenso y basadas en la evidencia. Además, el comité ha tenido en cuenta los consejos del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas.
- El Comité ha revisado también la documentación presentada por el TAC para justificar la armonización de la documentación de calidad (módulo 3).
- El Comité ha aprobado la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto, así como de la documentación de calidad del módulo 3, propuesta por los titulares de las autorizaciones de comercialización.

El CHMP recomendó 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 Amoxil y denominaciones asociadas (ver anexo I).

El CHMP, en consecuencia, concluyó que la relación beneficio/riesgo de Amoxil y denominaciones asociadas continúa siendo favorable, sujeta a los cambios aprobados en la información sobre el producto.