

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE AUGMENTIN Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

Augmentin es un antibiótico de combinación probado y muy utilizado, formado por el antibiótico semisintético amoxicilina (en forma de trihidrato de amoxicilina) y el inhibidor de la β -lactamasa ácido clavulánico (en forma de sal potásica). Originalmente la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico se desarrolló en respuesta a la necesidad de disponer de un antibiótico oral de amplio espectro activo contra los microbios patógenos productores de β -lactamasa. Se comercializan formulaciones orales de Augmentin en todo el mundo desde 1981 y una formulación intravenosa desde 1984. A lo largo de los años, la proporción entre amoxicilina y ácido clavulánico ha variado en función de las necesidades de prescripción para mejorar la comodidad de la posología, y en respuesta a las recomendaciones para el tratamiento de infecciones más graves o causadas por microorganismos resistentes. La amoxicilina actúa inhibiendo la enzima transpeptidasa responsable del entrecruzamiento del peptidoglucano en la pared de la célula bacteriana, lo que debilita la pared celular y hace que la célula se hinche y se rompa. Como la β -lactamasa hidroliza rápidamente la amoxicilina, Augmentin contiene también ácido clavulánico, un inhibidor de la β -lactamasa que la protege de la degradación y amplía su espectro antibacteriano a muchas bacterias que normalmente son resistentes a las penicilinas y las cefalosporinas.

Está aprobada una amplia gama de presentaciones diferentes de Augmentin con proporciones crecientes entre amoxicilina y ácido clavulánico por vía oral (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 y 16:1) y parenteral (5:1 y 10:1) en adultos y niños. Todas las aprobaciones en la UE se han obtenido mediante registro nacional, lo que ha originado algunas diferencias en la información del producto, sobre todo en las secciones de Indicaciones y Posología, por lo que se ha puesto en marcha un procedimiento de arbitraje para resolver las divergencias entre los resúmenes de las características del producto (RPC) autorizados en cada país y armonizar así los RPC en toda la UE. El titular de la autorización de comercialización (TAC) expuso y evaluó algunas indicaciones a la luz de las fichas técnicas mundiales (FTM) del TAC, los datos publicados, la bibliografía, los estudios relevantes y la práctica clínica actual. Se evaluó la relación entre beneficio y riesgo de las series de formulaciones aprobadas en los diferentes Estados miembros, con referencia a los patrones de resistencia existentes en los Estados miembros en los que se comercializa el producto. La evaluación de beneficios y riesgos realizada por el CHMP no incluyó el uso de estos productos en otros mercados, en los que los patrones de resistencia pueden ser diferentes.

El TAC presentó justificaciones de las diversas formulaciones agrupadas en función de la proporción entre amoxicilina y ácido clavulánico, con independencia de las dosis y las formas farmacéuticas que conforman cada grupo de proporciones. En las secciones 4.1 y 4.2 del RCP el texto propuesto para las formulaciones que llevan la misma proporción de amoxicilina y ácido clavulánico aparece de forma secuencial, empezando con la proporción más baja de 2:1, pasando por la proporción más alta por vía oral, que es de 16:1, hasta la proporción por vía intravenosa (IV) de 10:1. En otras secciones del RCP y del prospecto, el texto propuesto es válido para todas las formulaciones, con independencia de la proporción, excepto cuando se indica claramente. En la evaluación se han identificado cuestiones pendientes que deberá abordar el TAC.

2.1 Evaluación crítica

Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas

Antes de la armonización, al principio del procedimiento, las indicaciones de las diversas proporciones se agrupaban como se indica a continuación:

- Presentaciones orales con proporciones bajas (2:1, 4:1 y 7:1), autorizadas en líneas generales para el mismo conjunto de indicaciones.
- Dos presentaciones para uso intravenoso (5:1 y 10:1), autorizadas para el mismo conjunto de indicaciones.
- Augmentin ES (*Extra Strength*, potencia superior) y SR (*Sustained Release*, liberación prolongada), desarrollados para cubrir necesidades médicas concretas relacionadas con la

- Formulaciones con una proporción 8:1, para uso general en la población con una función renal normal, aprobadas sólo en Francia y que llevan su propio conjunto de indicaciones.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS COMUNES A VARIAS PROPORCIONES DE AUGMENTIN:

Amigdalitis

El TAC admitió que Augmentin no es el fármaco de primera elección para el tratamiento de la amigdalitis estreptocócica aguda, pero se recomienda como posible alternativa para el tratamiento de los pacientes con múltiples episodios recurrentes de amigdalitis estreptocócica porque se ha demostrado que Augmentin logra tasas elevadas de erradicación de los estreptococos en la nasofaringe. Por consiguiente, el TAC consideró que Augmentin es un tratamiento eficaz para la amigdalitis recurrente, puesto que se utiliza de forma eficaz y generalizada para las infecciones de las vías respiratorias altas en general, y además es activo contra cocos y microbios anaerobios grampositivos y gramnegativos. Además, el ácido clavulánico impide la inactivación de la amoxicilina en los casos de infección posiblemente polimicrobiana o en presencia de microbios no patógenos productores de β -lactamasa. El CHMP señaló que las amigdalitis/faringitis y las sinusitis no complicadas suelen ser de origen vírico y que, cuando están causadas por bacterias, el patógeno más frecuente es *S. pyogenes*, que siempre es sensible a la penicilina, y deben tratarse con amoxicilina sola o con penicilina. El tratamiento de la amigdalitis recurrente con Augmentin está basado en la suposición de que las betalactamasas de otras bacterias de la cavidad bucal se expulsan al entorno e inactivan las penicilinas que no estén protegidas. El CHMP acordó que las pruebas disponibles para esta indicación no son suficientes, salvo que se avalen con datos clínicos, y *eliminó esta indicación en todas las formulaciones.*

Septicemia

El CHMP solicitó la retirada de la indicación para la septicemia en general, puesto que el foco de septicemia ha de tratarse suficientemente y, por consiguiente, esta indicación no resulta aceptable. El TAC aceptó retirar la indicación de septicemia de los RCP de todas las formulaciones orales y parenterales.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS COMUNES A AUGMENTIN 2:1, 4:1, 7:1 Y 8:1 (ORAL)

El TAC propuso las mismas indicaciones para las proporciones 2:1, 4:1, 7:1 y 8:1, por lo que se abordan de manera conjunta. La equivalencia de las diferentes pautas posológicas se ha confirmado mediante ensayos clínicos aleatorizados realizados con adultos afectados por diversas infecciones extrahospitalarias y en niños.

Infecciones genitourinarias

El CHMP llegó a la conclusión de que esta indicación general no es aceptable, ya que ni amoxicilina/ácido clavulánico ni amoxicilina están indicados en la actualidad en el tratamiento de las enfermedades causadas por *N. gonorrhoeae*. Tras evaluar las respuestas del TAC, el CHMP aceptó que Augmentin es un fármaco adecuado para las indicaciones solicitadas de cistitis y pielonefritis. Aunque muchos microbios patógenos importantes para las infecciones urinarias muestran tasas de resistencia a Augmentin superiores al 10 %, se considera que este medicamento es una alternativa adecuada, ya que todos los antibióticos con esta indicación presentan el mismo problema, y la elección del fármaco depende de las circunstancias epidemiológicas y del paciente. El CHMP aprobó las indicaciones de «*cistitis*» y «*pielonefritis*».

Septicemia intrabdominal

Amoxicilina/ácido clavulánico no está recomendado para la septicemia intrabdominal. El tratamiento antibiótico empírico debe cubrir un amplio espectro de microbios patógenos aerobios y anaerobios. Augmentin tiene la relación FC/FD adecuada que predice su eficacia clínica contra patógenos grampositivos y muchos gramnegativos, incluidos los anaerobios, y penetra bien en el peritoneo. Estas características lo convierten en un antibiótico adecuado para las infecciones intrabdominales. El CHMP apoyó los datos y la justificación del TAC, especialmente en cuanto a la naturaleza polimicrobiana de las infecciones intrabdominales, y el reciente uso de Augmentin en ensayos controlados respalda su utilización como tratamiento IV empírico inicial y como tratamiento oral de continuación tras abandonar el

tratamiento IV. Diversos documentos de directrices también respaldan este extremo, por lo que el CHMP aprobó la indicación siguiente: *«Infecciones intrabdominales»* para las formulaciones IV de Augmentin.

Infecciones de vías respiratorias altas

El CHMP tomó nota de los ensayos clínicos de comparación de la eficacia de las diversas pautas posológicas de amoxicilina/ácido clavulánico en la amigdalitis recurrente y del hecho de que algunas directrices nacionales recomienden el uso de Augmentin o de penicilina + inhibidores de betalactamasas como tratamiento de primera línea para la otitis media aguda (OMA), que suele ser una sobreinfección bacteriana, con líquido purulento o micropurulento en el oído medio. La OMA es rara en los adultos, pero las bacterias implicadas son las mismas que en los niños y las opciones terapéuticas no difieren. Un tratamiento recomendado es amoxicilina/ácido clavulánico, especialmente si no se dispone de marcadores bacteriológicos. Para infecciones distintas de la otitis media aguda no se suele recomendar el tratamiento inicial con antibióticos. En conjunto, se trata de una indicación consolidada y el CHMP llegó a la conclusión de que la indicación debía limitarse a la *«otitis media aguda»*.

Infecciones de vías respiratorias bajas y bronquitis aguda

Según las directrices, debe considerarse el tratamiento antibiótico en pacientes con IVRB en las siguientes situaciones: sospecha o confirmación de neumonía, determinadas exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pacientes mayores de 75 años y fiebre, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus y trastorno neurológico grave. Estas indicaciones están aprobadas en todos los países de la UE, y Augmentin está aceptado como tratamiento eficaz en varias directrices nacionales. En cuanto a la bronquitis aguda en niños, las directrices indican que en el paciente medio que presenta una IVRB en atención primaria, sin sospecha de neumonía, el tratamiento antibiótico no es más beneficioso que el placebo. En una revisión realizada por Cochrane se llegó a la conclusión de que el tratamiento antibiótico en pacientes con bronquitis aguda tuvo un modesto efecto beneficioso, que no compensó los efectos secundarios del tratamiento. El CHMP consideró que la mayor parte de las bronquitis agudas son de etiología vírica, por lo que la necesidad sistemática de tratamiento antibiótico es cuestionable. El TAC aceptó retirar la indicación de bronquitis aguda, pues el texto *«Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica (bien diagnosticada)»* refleja mejor la indicación.

Infecciones de la piel y los tejidos blandos

El CHMP señaló que amoxicilina/ácido clavulánico se ha evaluado en las infecciones de la piel y los tejidos blandos no complicadas, incluidos trastornos como infección de heridas, abscesos, celulitis, furunculosis e impétigo. Se han llevado a cabo varios estudios comparativos y no comparativos en las IPTB en adultos y niños. En cuanto a la celulitis, el CHMP consideró que el tratamiento de los casos típicos de erisipela o celulitis debía incluir un antibiótico activo contra los estreptococos e indicó, por tanto, que amoxicilina/ácido clavulánico puede ser una alternativa para el tratamiento de las IPTB no complicadas. En cuanto a las picaduras y mordeduras de animales, la administración de antibióticos por vía oral o parenteral depende de la profundidad y la gravedad de la herida y del tiempo transcurrido desde la picadura o mordedura. El CHMP acepta que amoxicilina/ácido clavulánico se utiliza mucho como tratamiento de primera línea para las picaduras y mordeduras de animales y, en consecuencia, aprobó el siguiente texto: *«Infecciones de la piel y los tejidos blandos, en particular celulitis, picaduras y mordeduras de animales y absceso dental grave con celulitis diseminada»*.

Infecciones óseas y articulares

Las infecciones óseas representan un desafío diagnóstico o terapéutico porque son numerosos los factores exógenos y endógenos que contribuyen a la aparición de infecciones óseas y articulares. El TAC no presentó datos en apoyo de esta indicación, pero propuso reclasificarla como osteomielitis, para lo cual aportó una exhaustiva justificación y una exposición de los datos FC/FD. Se presentaron datos de unos cientos de pacientes y un resumen de los datos clínicos a favor del tratamiento de la osteomielitis. Los datos de seguridad indican que la administración prolongada no aumenta la incidencia ni la intensidad de los efectos secundarios, en comparación con ciclos de tratamiento más cortos. No hay consenso sobre la duración adecuada del tratamiento, ya que deben tenerse en cuenta otros factores importantes como la extensión de la infección, el tipo de microbio patógeno, la respuesta clínica y la presencia de factores de riesgo subyacentes, pero en los RCP vigentes sólo se indica que los pacientes que reciban tratamiento

durante más de 14 días deben ser estrechamente controlados. El TAC llegó a la conclusión de que el tratamiento de la osteomielitis con Augmentin debe ser parenteral al principio, pasando luego a la vía oral. Se considera que Augmentin es adecuado para el tratamiento de la osteomielitis, ya que tiene propiedades FC/FD adecuadas, es eficaz contra las infecciones por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (SASM) y por gramnegativos (cepas sensibles), y además proporciona cobertura contra anaerobios en las infecciones polimicrobianas. Las formulaciones IV y oral facilitan su intercambio o el paso del tratamiento intravenoso inicial a la administración oral. El CHMP aceptó los argumentos y señaló que Augmentin es adecuado para esta indicación. El CHMP aprobó la indicación siguiente:

«Infecciones óseas y articulares, en particular osteomielitis».

La discusión también se ocupó de la duración del tratamiento, y el CHMP aceptó modificar la sección 4.2 del RCP. El CHMP aprobó el texto siguiente:

«La duración del tratamiento dependerá de la respuesta del paciente. Algunas infecciones (p. ej., la osteomielitis) requieren períodos de tratamiento más prolongados. El tratamiento no debe superar los 14 días de duración sin revisarlo. Ver también sección 4.4 sobre el tratamiento prolongado».

INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE AUGMENTIN 2:1 (ORAL)

La proporción 2:1 se ha convertido en una pauta posológica demostrada en muchos países, y ha sido objeto de numerosos estudios clínicos, muchos de ellos realizados por grupos de investigación y por investigadores independientes. Los datos proceden mayoritariamente de la exhaustiva bibliografía publicada e incluyen datos de comparación con otros antibióticos en una gama de infecciones en las que está indicado Augmentin. EL TAC aportó una revisión de las indicaciones autorizadas en la actualidad y analizó cada grupo de indicaciones, haciendo referencia al desarrollo clínico, a los estudios y a las directrices. Las principales indicaciones que se mencionan para la proporción 2:1 de Augmentin son las infecciones genitourinarias, las IVR y las IPTB. El TAC también abordó los datos de FC/FD de la proporción 2:1, indicando que el tiempo durante el cual la concentración del fármaco es superior a la concentración inhibidora mínima ($T > CIM$) constituye un factor determinante de la eficacia de los antibióticos betalactámicos.

El CHMP consideró las indicaciones de la proporción 2:1 a la luz de la creciente resistencia de los agentes causales y del riesgo de administrar una dosis insuficiente para combatir las bacterias con valores de CIM superiores, con la consiguiente aparición de resistencias. El patrón de evolución de las cepas no sensibles a la penicilina y las actuales tasas de resistencia difieren mucho en toda Europa, y las tasas de resistencia también han variado con el tiempo. También hay que tener en cuenta a las cepas de sensibilidad intermedia a la penicilina, que han creado la necesidad de administrar concentraciones elevadas de amoxicilina. Por el contrario, en algunos países, el nivel de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina (SPRP) no se ha modificado con el tiempo, ya que la tendencia a la falta de sensibilidad de *S. pneumoniae* en las infecciones respiratorias extrahospitalarias y en las bacteriemias no ha mostrado indicios de aumento de la falta de sensibilidad con el tiempo. Esto indica la idoneidad de utilizar dosis menores de amoxicilina, como se hace en algunas pautas aprobadas en la actualidad. El TAC llegó a la conclusión de que los datos FC/FD respaldan que se siga usando la formulación oral 2:1, que sigue siendo activa contra muchos microbios patógenos.

Para proponer una serie de indicaciones armonizadas que se pueden tratar con las proporciones 2:1 y 4:1, el TAC ha tenido en cuenta los datos clínicos, los valores $T > CIM$, las directrices locales y nacionales y los artículos aparecidos en publicaciones sometidas a revisión científica externa. Las diversas proporciones proporcionan al médico varias opciones para el tratamiento de las infecciones, en función de la naturaleza de la infección, de factores importantes del paciente y también de la sensibilidad local o regional de los probables microbios patógenos. El tiempo durante el cual la concentración del fármaco es superior a la concentración inhibidora mínima ($T > CIM$) es uno de los principales factores que determinan la eficacia de los antibióticos betalactámicos. Esto se ha demostrado en estudios *in vitro* y en numerosos modelos de animales *in vivo*, y se ha confirmado con

los datos de los ensayos clínicos. En la actualidad la resistencia de *S. pneumoniae* a la amoxicilina es baja en algunos Estados miembros; la mayor parte de las CIM son ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$. Los análisis de FC/PD predicen que la formulación oral de Augmentin 2:1 (250/125 mg) tres veces al día logra la máxima erradicación de las cepas de *S. pneumoniae* con CIM de amoxicilina o de amoxicilina/ácido clavulánico ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$, mientras que la proporción 4:1 (500/125 mg) tres veces al día sería eficaz contra cepas con CIM ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$. Por consiguiente, los datos publicados sobre la FC/FD de la amoxicilina respaldan que las formulaciones orales de Augmentin de 250/125 mg (2:1) tres veces al día y de 500/125 mg (4:1) tres veces al día siguen siendo eficaces contra muchos microbios patógenos.

Además, sólo se necesita una concentración muy pequeña de ácido clavulánico (0,12 mg/l) para restaurar la sensibilidad de estas cepas a la amoxicilina. La unidad de dosis del ácido clavulánico (125 mg) en las formulaciones 2:1 y 4:1 es la misma que en las demás formulaciones orales de Augmentin, y esta concentración es suficiente para inhibir las betalactamasas objetivo. Por tanto, la dosis diaria de ácido clavulánico dependerá de la frecuencia de administración y no de la formulación. El TAC concluyó afirmando que todos los datos científicos, las pruebas clínicas, los valores de T>CIM, las directrices y las publicaciones disponibles demuestran que las proporciones 2:1 y 4:1 de Augmentin son eficaces en una amplia gama de indicaciones y que proporcionan la cobertura clínica adecuada contra los principales microbios patógenos implicados en estas infecciones. La disponibilidad de la proporción 2:1 sigue proporcionando a los médicos un valioso antibiótico de amplio espectro adecuado para el tratamiento de diversas infecciones bacterianas en adultos y niños, sobre todo en zonas con bajos niveles de resistencia en las que los microorganismos objetivo siguen siendo sensibles a esta proporción. También la proporción 4:1 es una pauta de uso probado y supone una opción valiosa para el tratamiento de las infecciones leves a moderadas e incluso de las más graves en zonas en las que la resistencia bacteriana no representa un problema importante.

El CHMP señaló que no se debe superar la dosis de 125 mg de ácido clavulánico tres veces al día, debido a los efectos adversos y al perfil FC/FD de este inhibidor de la β -lactamasa. En consecuencia, la dosis diaria máxima de amoxicilina que se administra en la proporción 2:1 es de 750 mg. Según los datos, esta dosis diaria sólo es adecuada para microbios patógenos con una CIM90 < 1 $\mu\text{g/ml}$, es decir, patógenos en los que el T>CIM es > 40 %. Por consiguiente, la proporción 2:1 es adecuada en zonas en las que en la actualidad no existen problemas importantes con los neumococos no sensibles a la penicilina. El CHMP expresó su preocupación por la posibilidad de futuros procedimientos descentralizados o de reconocimiento mutuo en los que se solicite la aprobación de la proporción 2:1 en Estados miembros en los que no exista esta formulación y que presenten problemas con los neumococos no sensibles a la penicilina. Para anticiparse a esta situación, el CHMP declaró lo siguiente:

*«No todas las posibles presentaciones de Augmentin son adecuadas para todos los países de la UE. La gama de presentaciones utilizada en cualquiera de los EM europeos debe adaptarse a la prevalencia de determinados tipos de resistencia bacteriana, que es muy variable entre los países comunitarios y que, inevitablemente, cambiará con el tiempo. Por consiguiente, las futuras solicitudes de autorización de comercialización de presentaciones de Augmentin deberán ir respaldadas por un estudio de la idoneidad de esas presentaciones concretas en los correspondientes Estados miembros afectados (EMA). En concreto, deberá abordarse la prevalencia de neumococos no sensibles a la penicilina en el EMA y la idoneidad de la dosis de amoxicilina aportada por las presentaciones candidatas en el tratamiento contra estos microorganismos. Por ejemplo, los comprimidos de 250/125 mg no son adecuados en ningún Estado miembro de la UE en el que sea frecuente la presencia de *Streptococcus pneumoniae* no sensible o resistente a la penicilina. Esto se debe a que la dosis diaria de amoxicilina administrada con esta presentación (750 mg) es insuficiente para eliminar estas bacterias. Tampoco se recomienda alcanzar dosis diarias mayores de amoxicilina duplicando el número de comprimidos de 250/125 mg administrados al día porque ello supondría la administración de dosis innecesariamente elevadas de ácido clavulánico. Por eso, se deberá elegir una presentación alternativa de Augmentin.»*

El CHMP también tuvo en cuenta el comentario sobre las indicaciones comunes a las proporciones 2:1, 4:1, 7:1 y 8:1, y acordó y aprobó el siguiente texto armonizado para los RCP armonizados:

- *Sinusitis bacteriana aguda (diagnosticada correctamente).*
- *Cistitis.*
- *Pielonefritis.*
- *Celulitis.*
- *Mordeduras y picaduras de animales.*
- *Absceso dental grave con celulitis diseminada.*

INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE AUGMENTIN 4:1 (ORAL)

Hasta ahora, la proporción 4:1 está aprobada en muchos países europeos y la aprobación en 1984 de la pauta de tres veces al día estuvo respaldada por estudios clínicos realizados en niños y adultos. El TAC expuso las indicaciones aprobadas en la actualidad y se centró especialmente en las indicaciones en las infecciones genitourinarias, abdominales, respiratorias y de la piel y los tejidos blandos (IPTB), citando numerosos estudios clínicos y directrices en las que se recomienda el uso de la proporción 4:1. El TAC llegó a la conclusión de que el tratamiento con Augmentin 4:1 está respaldado en las indicaciones solicitadas, y constituye para pacientes y médicos una opción valiosa para el tratamiento de las infecciones leves a moderadas e incluso de otras más graves en zonas en las que la resistencia bacteriana no se considera un problema importante. El TAC abordó los argumentos presentados a favor de la proporción 2:1, considerando que las formulaciones orales en proporción 4:1 son activas contra muchos microbios patógenos y que su uso está justificado.

El CHMP se mostró de acuerdo con la principal conclusión extraída por el TAC, aunque en los nuevos estudios de comparación de la eficacia de las proporciones 4:1 y 8:1 se ha demostrado una clara inferioridad de la proporción 4:1 cuando los agentes causales son bacterias con valores de CIM superiores. *Por lo que se refiere a las indicaciones ya comentadas para la proporción 2:1, la única diferencia es el aumento de la dosis de amoxicilina a 0,5 g tres veces al día (adultos). Es evidente que este aumento de la dosis de amoxicilina hace que esta proporción sea más adecuada que la 2:1, y que esta última podría ser conveniente en determinadas indicaciones, al menos en algunas zonas. El mayor problema estriba en las enormes diferencias regionales e incluso locales que se dan en Europa y en cada país.* El TAC presentó una exposición común para justificar el uso de Augmentin 2:1 y 4:1. *El CHMP profundizó en las discusiones sobre la proporción 4:1, señalando que la dosis máxima diaria de amoxicilina es de 1500 mg. Según los datos presentados por el TAC, esta dosis diaria sólo es adecuada para los microbios patógenos que precisan una $CIM_{90} \leq 2 \mu\text{g/ml}$, es decir, únicamente en estos patógenos el $T > CIM$ debe ser $\geq 40\%$. Por consiguiente, se considera que la proporción 4:1 es ineficaz contra *S. pneumoniae* resistente a la penicilina.*

El CHMP también tuvo en cuenta el comentario sobre las indicaciones comunes a las proporciones 2:1, 4:1, 7:1 y 8:1, y acordó y aprobó el siguiente texto armonizado para los RCP armonizados:

- *Sinusitis bacteriana aguda (diagnosticada correctamente).*
- *Otitis media aguda.*
- *Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica (diagnosticada correctamente).*
- *Neumonía extrahospitalaria.*
- *Cistitis.*
- *Pielonefritis.*
- *Infecciones de la piel y los tejidos blandos, en concreto celulitis, mordeduras y picaduras de animales y abscesos dentales graves con celulitis diseminada.*
- *Infecciones óseas y articulares, en particular osteomielitis.*

INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE AUGMENTIN 7:1 (ORAL)

La proporción 7:1 se desarrolló para administración dos veces al día, con el fin de mejorar la comodidad y, por ende, el cumplimiento de las pautas que llevan proporciones menores y que se administran tres veces al día, debido a la incomodidad inherente a la administración de la dosis del mediodía y también a que se ha

popularizado más la pauta de dos veces que la de tres veces al día. Esta proporción se aprobó en la década de los años 90. No se modifica la dosis del ácido clavulánico en la suspensión para adultos y niños, pero ahora se administra dos veces al día, en lugar de tres; esto sigue siendo suficiente para proteger a la amoxicilina de la acción de las betalactamasas. El TAC enumeró las indicaciones aprobadas en la actualidad, comentando en concreto su uso en las IPTB, la amigdalitis recurrente, la otitis media, la sinusitis, las IVRB, las infecciones urinarias, así como en las IVRA y las infecciones genitourinarias, y abordó los datos FC/FD, demostrando la equivalencia bacteriológica de las formulaciones administradas dos y tres veces al día. El TAC consideró que la proporción 7:1 está bien demostrada en la práctica clínica y enumeró las directrices en las que se recomienda Augmentin, llegando a la conclusión de que la disponibilidad de la proporción 7:1 proporciona a los médicos un valioso antibiótico de amplio espectro adecuado para el tratamiento de diversas infecciones bacterianas en adultos y niños. Las indicaciones están respaldadas por datos clínicos, valores de T>CIM y artículos aparecidos en publicaciones científicas sometidas a revisión externa.

El CHMP también tuvo en cuenta el comentario sobre las indicaciones comunes a las proporciones 2:1, 4:1, 7:1 y 8:1, y acordó y aprobó el siguiente texto armonizado para los RCP armonizados:

- Sinusitis bacteriana aguda (diagnosticada correctamente).
- Otitis media aguda.
- Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica (diagnosticada correctamente).
- Neumonía extrahospitalaria.
- Cistitis.
- Pielonefritis.
- Infecciones de la piel y los tejidos blandos, en concreto celulitis, mordeduras y picaduras de animales y abscesos dentales graves con celulitis diseminada.
- Infecciones óseas y articulares, en particular osteomielitis.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE AUGMENTIN 8:1 (ORAL)

La proporción 8:1 de Augmentin se aprobó en 1990, en respuesta a los problemas relacionados con el aumento de la prevalencia de cepas de *S. pneumoniae* resistentes en Francia, sobre todo en niños pequeños con otitis media aguda. En esa época, la proporción 4:1 de Augmentin se utilizaba mucho para tratar las infecciones infantiles. Se consideraba que la dosis más baja de amoxicilina contenida en la proporción 4:1 era insuficiente para alcanzar los niveles de CIM de amoxicilina necesarios para erradicar las cepas de *S. pneumoniae* menos sensibles a la penicilina. El TAC presentó las indicaciones aprobadas en la actualidad y comentó los datos de estudios clínicos realizados en niños y adultos en el tratamiento de la otitis media y las infecciones urinarias, demostrando la bioequivalencia de la proporción 8:1 en adultos y en niños y la eficacia de dicha proporción dos veces al día en adultos; en consecuencia, esta pauta ahora está consolidada en Francia para el tratamiento de las infecciones respiratorias en adultos, a saber, neumonía extrahospitalaria, exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, bronquitis aguda, OMA y sinusitis. También enumeró algunos estudios publicados y abordó otras indicaciones, como las infecciones de la piel y los tejidos blandos (IPTB), las infecciones óseas y articulares, la infección abdominal, la enfermedad inflamatoria pélvica, las infecciones urinarias y las infecciones dentales. Por último, el TAC presentó la FC/FD de la proporción 8:1, indicando que los valores medios de T>CIM en estado de equilibrio predicen que esta formulación, administrada tres veces al día, logra la máxima erradicación de las cepas de *S. pneumoniae* con CIM de amoxicilina o de amoxicilina/ácido clavulánico $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, y que tiene cierta eficacia contra cepas con CIM de $4 \mu\text{g/ml}$. En cuanto a las infecciones graves y los microbios patógenos con CIM más altas, la proporción 8:1 es activa contra muchos de estos patógenos. El TAC llegó a la conclusión de que la proporción 8:1 sería más adecuada que la 4:1 para el tratamiento de determinadas infecciones y de que los resultados *in vivo* respaldan la predicción FC/FD de que Augmentin 8:1 será eficaz contra las infecciones causadas por *S. pneumoniae* con CIM de amoxicilina elevadas (2 a $4 \mu\text{g/ml}$).

El CHMP concluyó que la proporción 8:1 es equivalente a la proporción 7:1 en lo que respecta a los datos de eficacia y de seguridad. El CHMP también tuvo en cuenta el comentario sobre las

indicaciones comunes a las proporciones 2:1, 4:1, 7:1 y 8:1, y acordó y aprobó el siguiente texto armonizado para los RCP armonizados:

- *Sinusitis bacteriana aguda (diagnosticada correctamente).*
- *Otitis media aguda*
- *Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica (diagnosticada correctamente)*
- *Neumonía extrahospitalaria*
- *Cistitis*
- *Pielonefritis*
- *Infecciones de la piel y los tejidos blandos, en concreto celulitis, mordeduras y picaduras de animales y abscesos dentales graves con celulitis diseminada.*
- *Infecciones óseas y articulares, en particular osteomielitis.*

INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE AUGMENTIN 14:1 (ORAL-ES)

Augmentin ES (potencia superior), suspensión pediátrica, se desarrolló a partir de estudios clínicos sobre la OMA (otitis media aguda) y datos FC/FD de modelos animales, para mejorar la erradicación de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina (SPRP) con CIM de penicilina de hasta 4 µg/ml, inclusive. Esta proporción cubrió una necesidad médica establecida en las directrices de tratamiento, que recomendaban aumentar la posología de la amoxicilina para el tratamiento de las infecciones respiratorias, particularmente en zonas con elevada prevalencia de *S. pneumoniae* resistente, sobre todo de SPRP. El TAC elaboró una relación de las indicaciones aprobadas en la actualidad y se centró en las infecciones respiratorias (IR), las OMA, la neumonía extrahospitalaria (NEH), la amigdalofaringitis y sinusitis, las infecciones de la piel y los tejidos blandos (IPTB) y las infecciones urinarias (IU). El TAC aceptó retirar la indicación de IPTB y de amigdalofaringitis, así como la indicación de IU propuesta inicialmente.

El desarrollo de Augmentin ES (14:1) se basó en los datos FC/FD y en estudios sobre eficacia y seguridad clínicas; supone un aumento de la dosis de amoxicilina dos veces al día, sin modificar la dosis de ácido clavulánico presente en Augmentin 7:1. El TAC consideró que las indicaciones estaban respaldadas por los datos clínicos y FC/FD y por las publicaciones, por lo que esta proporción era adecuada. El CHMP señaló que se ha estudiado el uso de Augmentin ES en niños con otitis media aguda persistente o recurrente cuando existen factores de riesgo para la implicación de cepas productoras de beta-lactamasa o de *S. pneumoniae* con menor sensibilidad a la penicilina. Debido a estos microbios patógenos farmacorresistentes, esta formulación en dosis altas podría ser aceptable para el tratamiento de la NEH. *Sin embargo, al no haberse aportado documentación en apoyo de otras indicaciones aparte de la OMA y la NEH, se deben eliminar las restantes indicaciones.* El TAC admitió que en el programa de fase III se estudió sólo la OMA y que las otras indicaciones, a saber, NEH, sinusitis bacteriana aguda (SBA) e IPTB se extrapolaron a partir de principios FC/FD, ya que los resultados de los estudios sobre la OMA han demostrado que el concepto de FC/FD predice el resultado clínico. El TAC aportó justificaciones exhaustivas para mantener la indicación de la SBA.

El CHMP llegó a la conclusión de que, debido a la ausencia de datos eficacia, no procede extrapolar la eficacia en la OMA a la SBA. En cuanto a la NEH, se considera que la proporción 14:1 proporciona una cobertura suficiente de SPRP. Aunque no existen datos clínicos sobre la eficacia en la NEH en niños, se considera posible extrapolar los resultados obtenidos en adultos. También se ha considerado que el uso de Augmentin debe restringirse a las indicaciones en las que se necesiten ambos componentes. Dado que Augmentin ES se estudió en el tratamiento de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina, *se ha conservado una frase que advierte a los médicos de que esta proporción es adecuada para el tratamiento de las infecciones que se ha demostrado o se sospecha que están causadas por SPRP.* En resumen, el CHMP acordó y aprobó el siguiente texto armonizado para su inclusión en los RCP armonizados:

«Augmentin está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en niños de al menos 3 meses de edad y con menos de 40 kg de peso corporal, causadas o probablemente causadas por Streptococcus pneumoniae resistente a la penicilina (véanse las secciones 4.2, 4.4 y 5.1):

- *Otitis media aguda*
- *Neumonía extrahospitalaria.*

INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE AUGMENTIN 16:1 (ORAL - SR)

Tras el lanzamiento de las pautas de Augmentin dos y tres veces al día, la resistencia a las penicilinas ha aumentado significativamente en los microbios patógenos de las vías respiratorias. Por eso, en muchas directrices referentes a indicaciones como la NEH y la rinosinusitis bacteriana aguda se recomendaba el uso de dosis mayores de amoxicilina para garantizar el mantenimiento de la erradicación de las infecciones causadas por microbios patógenos resistentes y la reducción de su posible diseminación. Augmentin SR (liberación prolongada) se desarrolló, por tanto, para cubrir esta nueva necesidad médica. Augmentin SR es una formulación potenciada farmacocinéticamente, desarrollada para lograr una FC/FD óptima y disponer de un tratamiento más eficaz contra microbios patógenos con sensibilidad reducida a la amoxicilina y la penicilina, particularmente *S. pneumoniae*. El comprimido está formado por una capa con trihidrato de amoxicilina de liberación inmediata (562,5 mg) y ácido clavulánico (62,5 mg) y una capa con amoxicilina sódica de liberación prolongada (437,5 mg). La FC del ácido clavulánico es la misma que la de las formulaciones convencionales de Augmentin. El TAC señaló las indicaciones de Augmentin SR actualmente aprobadas y abordó con detalle algunas de ellas, así como la FC/FD, indicando que los datos *in vivo* respaldan la eficacia de Augmentin SR contra las infecciones causadas por *S. pneumoniae* con CIM de amoxicilina elevadas (4 a 8 µg/ml). El TAC consideró que los resultados de la fase III confirman la eficacia prevista de Augmentin SR en el contexto clínico y citó algunas directrices en las que se establece el uso de Augmentin SR en la práctica clínica.

El CHMP señaló que para desarrollar esta proporción se han aplicado los principios de FC/FD, pero que en la base de datos clínicos no se encuentran análisis FC/FD reales. El TAC respondió que Augmentin SR se desarrolló para cubrir una necesidad médica no satisfecha (la erradicación de SPRP con CIM de penicilina ≥ 2 µg/ml en las IR) y que en el programa de desarrollo clínico se incluyeron estudios FC para evaluar las propiedades FD potenciadas. Los datos revisados demuestran los beneficios clínicos de la formulación SR y conforman la base científica para la autorización de las licencias nacionales actuales de Augmentin SR. El TAC presentó un resumen exhaustivo de los principales estudios evaluados, así como explicaciones y datos adicionales en apoyo de las indicaciones en la NEH, la SBA y las EABC. El TAC llegó a la conclusión de que, cuando se utiliza de manera empírica, Augmentin SR demuestra eficacia bacteriológica y clínica contra los principales microbios patógenos de las vías respiratorias, sensibles y resistentes. Se ha demostrado que el fármaco es extremadamente útil en zonas con elevada incidencia de *S. pneumoniae* resistente a la amoxicilina o multirresistente y en determinados pacientes (es decir, infectados por cepas de *S. pneumoniae* con CIM de amoxicilina \pm ácido clavulánico de hasta 4 µg/ml, inclusive).

El CHMP aceptó la justificación científica y la consideración teórica sobre FC/FD que subyace al desarrollo de esta formulación y que pretende exclusivamente tratar infecciones causadas por SPRP. La indicación en la NEH está avalada, pero las indicaciones en la SBA y EABC precisaron un debate más minucioso. Se señaló que la posología recomendada para la proporción 16:1 es de una dosis diaria de 4 g de amoxicilina y de 250 mg de ácido clavulánico, lo que logra concentraciones séricas eficaces incluso contra SPRP. Por consiguiente, la proporción 16:1 debe ser eficaz en todas las indicaciones en las que se haya demostrado la eficacia de las demás formulaciones. No obstante, como los datos de los ensayos clínicos se limitan principalmente a los pacientes con NEH que padecen otras enfermedades, el CHMP restringió la indicación a la NEH. Asimismo, el uso de Augmentin debía restringirse a las indicaciones en las que se necesiten ambos componentes. Dado que Augmentin SR se desarrolló, se evaluó clínicamente y se aprobó para el tratamiento de SPRP, *se ha conservado una frase que advierte a los médicos de que estas formulaciones son adecuadas para el tratamiento de las infecciones que se ha demostrado o se sospecha que están causadas por SPRP*. En resumen, el CHMP acordó y aprobó el siguiente texto armonizado para su inclusión en los RCP armonizados:

«Augmentin está indicado en el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria en adultos y adolescentes de 16 años de edad en adelante, causada o presuntamente causada por *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina (ver sección 5.1).

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales sobre el uso correcto de los antibióticos.»

INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE AUGMENTIN 5:1 Y 10:1 INTRAVENOSO

Augmentin intravenoso está indicado en el tratamiento de las infecciones que necesitan tratamiento parenteral debido a la gravedad de la infección, o cuando el paciente no tolera el tratamiento oral. Se han desarrollado dos proporciones para uso intravenoso: una formulación 5:1 y otra 10:1. Estas dos proporciones permiten una posología de la amoxicilina flexible, a la vez que proporcionan una dosis suficiente de ácido clavulánico. El TAC presentó estudios clínicos comparativos y no comparativos en los que se establecen la seguridad y la eficacia, y señaló las indicaciones estudiadas. De los estudios se desprende que, en general, la dosis de 1,2 g (1.000/200 mg; proporción 5:1) tres veces al día fue adecuada para el tratamiento y que, en muchos casos, se sustituyó el tratamiento IV por la administración oral. El TAC aportó gran cantidad de datos en apoyo del uso de Augmentin IV, entre ellos, estudios y artículos de revisión que confirman la eficacia de la administración IV e IV/oral secuencial de Augmentin en el tratamiento de las IVRB.

En general, el CHMP se mostró de acuerdo con la conclusión del TAC, pero debatió más a fondo las indicaciones de IVRB, IVRA, IU, infecciones ginecológicas, IPTB, infecciones óseas y articulares y la prevención de infecciones quirúrgicas, y aceptó y aprobó el siguiente texto armonizado para su inclusión en los RCP armonizados:

- *Infecciones graves de garganta, nariz y oídos (como mastoiditis, infecciones periamigdalinas, epiglotitis y sinusitis, cuando se acompañan de signos y síntomas sistémicos intensos).*
- *Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica (diagnosticada correctamente)*
- *Neumonía extrahospitalaria*
- *Cistitis*
- *Pielonefritis*
- *Infecciones de la piel y los tejidos blandos, en concreto celulitis, mordeduras y picaduras de animales y abscesos dentales graves con celulitis diseminada.*
- *Infecciones óseas y articulares, en particular osteomielitis.*
- *Infecciones intrabdominales*
- *Infecciones genitales en las mujeres.*

Prevención de las infecciones asociadas a intervenciones quirúrgicas importantes en adultos, como las relacionadas con:

- *Aparato digestivo*
- *Cavidad pélvica*
- *Cabeza y cuello*
- *Vías biliares.*

Sección 4.2 - Posología y forma de administración

Las diversas formulaciones de Augmentin, que difieren en la proporción entre amoxicilina y ácido clavulánico, permiten al médico modificar la dosis de cada componente por separado y proporcionan una forma de administración más cómoda con comprimidos e inyecciones combinados. La justificación estriba en mantener una dosis fija de ácido clavulánico para cada dosis de Augmentin, variando la cantidad de amoxicilina en función de la gravedad de la infección, del foco infeccioso (y, por tanto, de la posible gama de microbios patógenos) y del patrón local de sensibilidad de los probables patógenos a la amoxicilina y al ácido clavulánico. Para lograr la armonización de las recomendaciones posológicas en todos los países, se proponen una posología convencional y otra más

alta para cada formulación, tanto para los adultos como para los niños. En algunas indicaciones y en algunas zonas con mayor prevalencia de microorganismos resistentes puede estar indicada una pauta mayor, aunque la infección no se clasifique como «grave». Por eso, a la hora de considerar la dosis diaria total adecuada de amoxicilina para las infecciones de diversa gravedad, existe cierto solapamiento en las recomendaciones, lo que permite al médico elegir la pauta más adecuada para las necesidades de cada paciente (como su edad, su peso y su función renal). Las recomendaciones pediátricas se han armonizado en función del peso, y no de la edad, con la única excepción de un límite de edad para los pacientes de muy corta edad. También se han simplificado y armonizado las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con una función renal y hepática reducida.

Se han añadido frases en las formulaciones que contienen 125 mg de ácido clavulánico por dosis, indicando que, si se necesita una dosis diaria de amoxicilina superior, se recomienda utilizar otra proporción de Augmentin para no administrar dosis diarias de ácido clavulánico innecesariamente elevadas. A continuación se recogen todos los comentarios específicos de cada proporción de Augmentin concreta.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN DE AUGMENTIN 2:1 (ORAL)

Esta proporción no se recomienda en niños menores de seis años de edad. En los adultos, se recomienda la dosis superior para las infecciones graves, entre ellas, las IU y las IVRB crónicas y recurrentes. En los niños, se recomienda la dosis superior para infecciones como otitis medias, sinusitis, IVRB e IU. El CHMP aceptó las recomendaciones posológicas basadas en el peso en la población pediátrica, así como la propuesta de las diferentes pautas teniendo en cuenta el argumento de que «la elección de la pauta depende del nivel de resistencia de fondo prevalente y también de factores como la gravedad de la infección». Sin embargo, a la vista de los resultados de los últimos estudios, el CHMP incluyó una afirmación en el sentido de que las posologías más bajas (2:1 y 4:1) no son adecuadas cuando existe un riesgo elevado de que los presuntos microbios patógenos presenten una sensibilidad reducida o resistencia a los betalactámicos sin mediación de las betalactamasas sensibles a la inhibición por el ácido clavulánico. *Se ha revisado la sección sobre la dosis diaria y se ha mejorado su redacción.* Se revisó el apartado de posología y se presentaron instrucciones posológicas sobre el uso de la suspensión de Augmentin en niños mayores de 6 años de edad y de menos de 40 kg de peso. El CHMP también estableció las diferencias entre los comprimidos 2:1 (y los comprimidos dispersables) y el polvo para suspensión oral. El límite inferior para los comprimidos es de 40 kg de peso corporal para la dosis mínima (250/125 mg tres veces al día), mientras que desde el punto de vista de la edad, el límite inferior es de 6 años, basándose en las formulaciones 2:1 actualmente aprobadas.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN DE AUGMENTIN 4:1 (ORAL)

No se dispone de datos clínicos sobre dosis superiores a 40/10 mg/kg al día en niños menores de 2 años de edad. En los adultos, se recomienda la dosis superior para las infecciones graves, como las infecciones urinarias y las infecciones de vías respiratorias bajas crónicas y recurrentes. En los niños, se recomienda la dosis superior para infecciones como la otitis media, la sinusitis, las infecciones de vías respiratorias bajas y las infecciones urinarias. En conjunto, el CHMP aceptó las recomendaciones posológicas basadas en el peso en la población pediátrica, así como la propuesta de las diferentes pautas teniendo en cuenta el argumento de que «la elección de la pauta depende del nivel de resistencia de fondo prevalente y también (en algunos Estados miembros) de factores como la gravedad de la infección». Sin embargo, a la vista de los resultados de los últimos estudios, el CHMP incluyó una afirmación en el sentido de que las posologías más bajas (2:1 y 4:1) no son adecuadas cuando existe un riesgo elevado de que los presuntos microbios patógenos presenten una sensibilidad reducida o resistencia a los betalactámicos sin mediación de las betalactamasas sensibles a la inhibición por el ácido clavulánico. *Se ha revisado la sección sobre la dosis diaria y se ha mejorado su redacción.*

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN DE AUGMENTIN 7:1 (ORAL)

No se dispone de datos clínicos sobre dosis superiores a 45/6,4 mg/kg al día en niños menores de 2 años de edad, por lo que no es posible hacer recomendaciones posológicas en esta población. En los adultos, se recomienda la dosis superior para las infecciones graves, como las infecciones urinarias y las infecciones de vías respiratorias bajas crónicas y recurrentes. En los niños, se recomienda la dosis superior para infecciones como la otitis media, la sinusitis, las infecciones de vías respiratorias bajas y las infecciones urinarias. En conjunto, el CHMP acordó y añadió una frase que refleja la pauta propuesta basada en el razonamiento de la FC/FD y de la prevalencia de las resistencias en Europa.

Se ha revisado el texto sobre la dosis diaria y se ha mejorado su redacción. Se han reflejado los datos disponibles que avalan las pautas de dos y tres veces al día y se ha declarado que la pauta de dos veces al día constituye la posología habitual, mientras que la administración tres veces al día se menciona como la dosis elevada indicada particularmente para infecciones como otitis media, sinusitis, infecciones de vías respiratorias bajas e infecciones urinarias, dotando al médico de flexibilidad para elegir la posología más adecuada en función de factores clínicos y locales o regionales.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN DE AUGMENTIN 8:1 (ORAL)

No se dispone de datos clínicos en niños menores de 1 mes de edad. Por consiguiente, no es posible hacer recomendaciones posológicas en esta población. En los adultos, se recomienda la dosis superior para las infecciones graves, como las infecciones urinarias y las infecciones de vías respiratorias bajas crónicas y recurrentes. En los niños de un mes de edad en adelante, se recomienda la posología más alta para las infecciones más graves. El CHMP recomendó que se suprimiera la recomendación de duplicar las pautas con las proporciones de 2:1 y 4:1, a favor del uso de proporciones entre amoxicilina y ácido clavulánico más elevadas, como 7:1 y 8:1.

No se dispone de datos que apoyen la mención específica de una dosis máxima diaria aceptable de ácido clavulánico. Como se considera que la dosis de 375 mg inhibe suficientemente las betalactamasas sensibles, se pensó que la frase propuesta reflejaba mejor la situación que la mención de una dosis diaria máxima. El CHMP se mostró de acuerdo, por lo que la dosis diaria convencional de ácido clavulánico para todas las formulaciones debería ser de 125 mg de ácido clavulánico por dosis. No se debe superar esta dosis diaria convencional, que de hecho es la dosis máxima diaria que contribuye al uso seguro de Augmentin. La posología convencional es de tres veces al día, y el CHMP limitó las dosis más bajas a las IPTB y a la sinusitis no grave.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN DE AUGMENTIN 14:1 (ORAL - ES)

La proporción de Augmentin 14:1 se desarrolló específicamente para uso en niños (de menos de 40 kg de peso) cuando se necesitan concentraciones de amoxicilina más elevadas, pero la misma dosis de ácido clavulánico. Las recomendaciones posológicas de Augmentin ES están respaldadas por datos de seguridad y eficacia clínicas en la OMA. La posología recomendada de Augmentin ES suspensión es de 90/6,4 mg/kg al día repartidos en dos dosis administradas con 12 horas de diferencia durante 10 días. No se dispone de datos clínicos sobre amoxicilina/ácido clavulánico en niños menores de 3 meses de edad.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN DE AUGMENTIN 16:1 (ORAL - SR)

La proporción de Augmentin 16:1 se desarrolló y estudió en indicaciones específicas en adultos y adolescentes de 16 años de edad en adelante, cuando se necesitan concentraciones más altas de amoxicilina que de ácido clavulánico. Las recomendaciones posológicas de Augmentin SR están avaladas por numerosos datos de seguridad y eficacia clínicas. Augmentin SR desempeña un papel importante en el tratamiento de las infecciones, particularmente en países y zonas con niveles elevados de resistencia de *S. pneumoniae*. El TAC debatió la posología y afirmó que el mecanismo de la inhibición de las betalactamasas bacterianas por el ácido clavulánico es diferente al de la amoxicilina: mientras que la amoxicilina es un bactericida potente que actúa uniéndose a una o más de las proteínas transportadoras de penicilina (PTP) que intervienen en la síntesis de la pared celular, el ácido clavulánico es un inhibidor irreversible y competitivo de determinadas betalactamasas intracelulares

bacterianas e impide que dichas enzimas inactiven la amoxicilina. Por consiguiente, la erradicación eficaz de los microorganismos productores de betalactamasas por amoxicilina/ácido clavulánico depende de la eficacia de la inhibición inicial de la betalactamasa por el ácido clavulánico. Asimismo, el efecto posinhibidor de la betalactamasa (EPIL) proporciona mayor respaldo a la conclusión de que los efectos inhibidores del ácido clavulánico contra las betalactamasas persisten significativamente cuando el propio ácido clavulánico ha desaparecido efectivamente del suero. Los estudios clínicos sobre la NEH y las EABC también confirman la eficacia de Augmentin SR en el tratamiento de las infecciones debidas a *H. influenzae* y *M. catarrhalis* productores de betalactamasas. El TAC consideró que los datos *disponibles* confirman que la pauta de Augmentin SR contiene ácido clavulánico suficiente para conferir una protección total contra la betalactamasa de *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. El CHMP acordó que la dosis de 125 mg de ácido clavulánico dos veces al día es adecuada para inhibir las betalactamasas de *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN DE AUGMENTIN 5:1 (INTRAVENOSO)

El objetivo de la prevención quirúrgica con Augmentin IV debe ser la protección del paciente durante el período de riesgo de infección. Si aparecen signos clínicos claros de infección durante la intervención, se administrará un ciclo normal de tratamiento oral o intravenoso después de la operación. El CHMP acordó retirar la mención a la adición de amoxicilina sola a la proporción 5:1, ya que las presentaciones 10:1 proporcionan una alternativa adecuada. El TAC propuso que una frecuencia de administración superior a tres veces al día (cada 8 horas) es apropiada en algunos Estados miembros, dependiendo del tipo de infección o del procedimiento quirúrgico. El CHMP no estuvo de acuerdo, puesto que la limitación a tres veces al día está basada en la dosis máxima de ácido clavulánico, que no debe superarse sin disponer de datos científicos irrefutables.

Se revisó la pauta de administración cada 12 horas para la proporción 5:1 en el tratamiento de las infecciones; en la mayoría de los estudios clínicos se evaluó una pauta de tres veces al día. Además, una posología de dos veces al día de la proporción 5:1 en adultos (≥ 40 kg) no aportaría la relación FC/FD adecuada, y no se han determinado los parámetros farmacocinéticos para una dosis de 1,2 g por vía intravenosa. Sin embargo, con la administración de 1,1 g de amoxicilina/ácido clavulánico por vía intravenosa tres veces al día, se observó un $T > \text{CIM}$ durante más del 40 % del intervalo de administración para microbios patógenos con CIM de hasta 4 $\mu\text{g/ml}$. Por consiguiente, es probable que una pauta de dos veces al día no alcance el objetivo de FC/FD necesario para erradicar microbios patógenos con CIM superiores. Los patógenos con CIM superiores tienden a ser más prevalentes en los pacientes con infecciones más graves, y una posología IV dos veces al día podría empeorar los resultados. Por último, se revisó la posología pediátrica de la proporción 5:1, pues no se recomienda administrar dosis IV de ácido clavulánico superiores a 5 mg/kg, y en la sección 4.2 se recogen ya textos que aconsejan utilizar concentraciones diferentes cuando se necesitan dosis superiores de amoxicilina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN DE AUGMENTIN 10:1 (INTRAVENOSO)

El objetivo de la prevención quirúrgica con Augmentin IV debe ser la protección del paciente durante el período de riesgo de infección. Si aparecen signos clínicos claros de infección durante la intervención, se administrará un ciclo normal de tratamiento oral o intravenoso después de la operación. Basándose en los argumentos a favor de la retirada de la adición de amoxicilina sola para la proporción 5:1, se ha añadido información sobre el aumento de la dosis del ácido clavulánico. Se revisó la frecuencia de administración, que no debe ser mayor de tres veces al día (cada 8 horas), basándose en la dosis máxima de ácido clavulánico, que nunca deberá superarse sin disponer de datos científicos contundentes. De acuerdo con la discusión previa sobre la administración cada 12 horas, el CHMP modificó la posología de la proporción 10:1 IV en consecuencia.

CAMBIO AL TRATAMIENTO ORAL

El CHMP se mostró de acuerdo con la propuesta del TAC de incluir texto en el RPC de varias formulaciones de Augmentin en relación con la posibilidad de cambiar del tratamiento IV a la

administración oral en algunas indicaciones, pero fue de la opinión de que este cambio no está restringido a indicaciones concretas y de que ha de ser una posibilidad en todas las indicaciones. Asimismo, en el caso de Augmentin 14:1 (ES) y 16:1 (SR), se consideró que el cambio de la vía IV por la vía oral es una opción valiosa en las infecciones en las que SPRP es el agente causal sospechoso o confirmado y en las que es necesario mantener el tratamiento oral con Augmentin. Por consiguiente, el CHMP aprobó el siguiente texto para todas las formulaciones IV de Augmentin:

«El tratamiento con Augmentin se puede iniciar con un preparado intravenoso y completarse con una formulación oral apropiada, en función de las necesidades de cada paciente.»

POSOLOGÍA EN POBLACIONES DE PACIENTES ESPECIALES

En cuanto a la disfunción renal, la bibliografía publicada sobre la FC de la amoxicilina y el ácido clavulánico, cuando se administran a pacientes con insuficiencia renal, indica una disminución de la depuración renal de ambos fármacos, y que el deterioro de la función renal afecta en mayor medida a la depuración de la amoxicilina que a la del ácido clavulánico. El TAC considera que, para las pautas con las proporciones de 7:1 y 8:1 y la pauta IV de 10:1, los datos son insuficientes para justificar una recomendación posológica para pacientes con insuficiencia renal grave (<30 ml/min). En su lugar, se insta a los médicos a utilizar la proporción 4:1, ya que los niveles terapéuticos de ácido clavulánico en tales casos están descritos en la bibliografía. El TAC también confirmó que la proporción 4:1 se recomienda de forma generalizada en los pacientes con insuficiencia renal en toda la UE. En cuanto a la insuficiencia hepática, los datos son insuficientes para hacer recomendaciones posológicas; se advierte a los médicos que tengan precaución y controlen la función hepática a intervalos regulares. Se ha incluido un texto en la sección 4.4 de todas las formulaciones en el que se reitera que Augmentin debe utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática.

Sección 4.3 - Contraindicaciones

En la sección Contraindicaciones del RCP se definen las situaciones en las que no se debe administrar el fármaco al paciente por motivos de seguridad. Las contraindicaciones expuestas son válidas para todas las proporciones de Augmentin. En concreto, se abordaron las contraindicaciones que se refieren a la mononucleosis, la insuficiencia hepática grave o no, la presencia de aspartamo en la suspensión oral y la hipersensibilidad a la amoxicilina, al ácido clavulánico o a cualquiera de los excipientes. El CHMP consideró que una contraindicación válida para todos los betalactámicos es inadecuada e innecesariamente restrictiva, y puede llegar a impedir el uso de estos fármacos en pacientes que podrían recibirlos de forma segura. Para abordar este asunto se han acordado las siguientes frases para el RCP armonizado:

«Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier penicilina o a alguno de los excipientes.

Antecedentes de reacción de hipersensibilidad inmediata grave (p. ej., anafilaxia) a otro betalactámico (p. ej., una cefalosporina, carbapenem o monobactam).

Antecedentes de ictericia/insuficiencia hepática debidas a la amoxicilina o al ácido clavulánico (ver sección 4.8).»

Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo

En esta sección se recoge información detallada sobre los trastornos y los grupos de pacientes especiales en los que Augmentin debe utilizarse con precaución. Son válidas las mismas advertencias y precauciones para todas las formulaciones de Augmentin, salvo algunas frases específicas de determinadas formulaciones, como las que se refieren al contenido de sodio y potasio de algunos preparados IV de Augmentin. En concreto, se revisaron los datos sobre insuficiencia renal, cristaluria, sobrecrecimiento de micosis y pustulosis exantematosas generalizadas agudas (PEGA), y se propusieron textos armonizados. El TAC también revisó las frases adicionales que se recogen en los RCP de algunos Estados miembros. La

mayoría de estas frases están abarcadas en el texto armonizado propuesto o carecían de datos de apoyo. Se debatieron las frases sobre el tratamiento de los pacientes ancianos (>60 años), el posible efecto de la amoxicilina en las pruebas de glucosa, la malabsorción de glucosa y galactosa y los resultados positivos falsos en la prueba de antígenos de *Aspergillus* de Platelia durante el tratamiento. En resumen, el CHMP acordó y aprobó un texto armonizado que se incluirá en el RCP armonizado.

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

Las contraindicaciones son válidas para todas las proporciones de Augmentin. La amoxicilina, como otros antibióticos betalactámicos, se elimina principalmente por vía renal, y no es metabolizada por las enzimas del CYP450; el ácido clavulánico se metaboliza parcialmente por el hígado y se elimina en su mayor parte intacto en la orina. Por eso, es improbable que las interacciones en el metabolismo de los fármacos que afectan a las concentraciones de cualquiera de los componentes en alguna medida lleguen a tener trascendencia clínica. El CHMP tuvo en cuenta la detallada búsqueda bibliográfica y los análisis de los datos disponibles realizados por el TAC, y aceptó el texto sobre los anticoagulantes orales, pero solicitó al TAC que incluyera una frase sobre la interacción con el metotrexato. El CHMP acordó un texto en el que se afirma claramente que el uso concomitante de probenecid y Augmentin no está recomendado. Tras la evaluación de la base científica para la inclusión de una frase sobre la interacción con los anticonceptivos orales, se comprobó que no hay indicios que demuestren una interacción entre Augmentin y los anticonceptivos orales.

Sección 4.6 - Embarazo y lactancia

La información que se recoge en esta sección es válida para todas las proporciones de Augmentin. El CHMP tomó nota de los análisis detallados de los textos autorizados y consideró los textos propuestos y, en resumen, señaló que debe evitarse el uso de Augmentin durante el embarazo, salvo que el médico lo considere esencial, y que amoxicilina/ácido clavulánico sólo debe utilizarse durante la lactancia tras una evaluación de los riesgos y los beneficios por el médico responsable. El CHMP acordó un texto armonizado que se incluirá en los RCP armonizados.

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

El CHMP consideró que se pueden producir reacciones adversas con todas las proporciones de Augmentin e incluyó recomendaciones en el RCP armonizado.

Sección 4.8 – Reacciones adversas

En los últimos años, el TAC ha desarrollado un proceso activo de identificación de señales de seguridad, consistente en la revisión continua de casos individuales importantes, la revisión de datos de acontecimientos adversos agrupados mediante el uso de análisis de desproporciones y la revisión de la bibliografía médica publicada. El CHMP solicitó que los datos de frecuencia se utilizasen siguiendo las directrices para RCP y recomendó el uso de una introducción en la que se describan las frecuencias. La declaración verbal de las frecuencias debe ser conforme a las plantillas del QRD actualizadas, y las frecuencias han de recogerse en una tabla. El RCP aprobó un texto armonizado para esta sección.

Sección 4.9 - Sobredosis

El CHMP recomendó la inclusión de lo siguiente en el RCP armonizado:

«Síntomas y signos de sobredosis

Pueden observarse síntomas digestivos y alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico. Se ha observado cristaluria por amoxicilina, que en algunos casos ha provocado insuficiencia renal (ver sección 4.4).

Pueden producirse convulsiones en los pacientes con insuficiencia renal o en los que reciben dosis elevadas.

Se ha informado de que la amoxicilina precipita en los catéteres vesicales, sobre todo tras la administración intravenosa de grandes dosis. Es necesario comprobar con regularidad la permeabilidad de los catéteres (ver sección 4.4).

Tratamiento de la intoxicación

Se puede administrar tratamiento sintomático para los síntomas digestivos, prestando atención al equilibrio hidroelectrolítico.

La amoxicilina y el ácido clavulánico pueden eliminarse de la circulación por hemodiálisis».

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas

Esta sección es especialmente importante en el caso de los antibióticos. El TAC actualizó los RCP de Augmentin siguiendo las directrices del CHMP sobre el desarrollo de antibióticos. Se han hecho propuestas para todas las subsecciones («Mecanismo de acción», «Mecanismos de resistencia», «Relación FC/FD» y «Valores de corte»). Se utilizarán los valores de corte EUCAST tal y como aparecen redactados por el EUCAST; además, se han restringido las listas de microbios patógenos de todas las formulaciones para recoger sólo los que sean importantes para las indicaciones armonizadas. El CHMP adoptó la siguiente frase para expresar que las proporciones de Augmentin ES (14:1) y SR (16:1) se puede utilizar para combatir a *S. pneumoniae* con sensibilidad reducida a la penicilina en las indicaciones aprobadas:

«Esta presentación de amoxicilina/ácido clavulánico es adecuada para el tratamiento de infecciones por Streptococcus pneumoniae resistente a la penicilina únicamente en las indicaciones aprobadas (ver sección 4.1).»

Sección 5.2 - Propiedades farmacocinéticas

El TAC analizó los datos farmacocinéticos de todas las formulaciones de Augmentin existentes, agrupadas en función de sus respectivas proporciones. Los datos constituyen la base de las secciones correspondientes en los RCP armonizados propuestos. También se resumieron las propiedades de ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) de la amoxicilina y el ácido clavulánico, juntos y por separado. El CHMP aceptó la propuesta del TAC. En resumen, el CHMP acordó y aprobó un texto armonizado que se incluirá en el RCP armonizado.

Sección 5.3 - Datos preclínicos sobre seguridad

El CHMP analizó la presentación del TAC y el resumen de los diferentes datos disponibles de esta sección, y acordó y aprobó un texto armonizado.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

Las secciones 1, 2 y 3 deberán cumplimentarse en cada país. Lo mismo ocurre con las secciones 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 y 6.5. En cuanto a la sección 6.6, se incluirá el texto «Ninguna especial» en las precauciones de eliminación de materiales sobrantes.

EVALUACIÓN DEL PROSPECTO Y DEL USUARIO

Los cambios propuestos para el RPC se reflejaron adecuadamente en los prospectos, si eran relevantes para los pacientes. Asimismo, se llevó a cabo una exhaustiva revisión de la calidad del prospecto y se modificó el prospecto en consecuencia. Se evaluó la opción de romper los comprimidos de Augmentin SR para facilitar su deglución y se aprobó. Se llevó a cabo una exhaustiva evaluación del usuario del prospecto, y el CHMP consideró que los dos informes sobre la legibilidad son aceptables, así como los informes de extrapolación.

MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO

Considerando

- que el ámbito de la remisión era la armonización del resumen de las características del producto, el prospecto y el etiquetado;

- que se han evaluado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y de los comentarios científicos formulados en el Comité;

el CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Augmentin y nombres asociados (véase el Anexo I).