

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO GLOBAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE AUGMENTIN E NOMES ASSOCIADOS (VER ANEXO I)

Augmentin é um medicamento antibacteriano combinado largamente utilizado, que consiste no antibiótico semi-sintético amoxicilina (sob a forma de tri-hidrato de amoxicilina) e no inibidor da β -lactamase ácido clavulânico (sob a forma de sal de potássio). A amoxicilina/o ácido clavulânico foi originalmente desenvolvido em resposta à necessidade de um antibiótico de largo espectro por via oral que abrangesse os organismos patogénicos produtores de β -lactamase. As formulações orais de Augmentin estão disponíveis em todo o mundo desde 1981 e a formulação intravenosa desde 1984. Ao longo dos anos, a proporção entre amoxicilina e ácido clavulânico tem variado em reflexo das necessidades de prescrição, para melhorar a comodidade da administração e em resposta às recomendações para o tratamento de infecções mais graves ou das infecções causadas por organismos resistentes. A amoxicilina actua através da inibição da enzima transpeptidase, responsável pelas ligações cruzadas dos peptidoglicanos na parede celular bacteriana, enfraquecimento da célula bacteriana e fazendo a célula tumescer e sofrer ruptura. Dado que a amoxicilina é prontamente hidrolisada pela β -lactamase, Augmentin contém ainda o inibidor da β -lactamase, ácido clavulânico, que protege a amoxicilina da degradação e alarga o espectro antibacteriano desta a muitas bactérias normalmente resistentes às penicilinas e cefalosporinas.

Está aprovada uma vasta gama de apresentações diferentes de Augmentin, com uma proporção crescente de amoxicilina para ácido clavulânico para uso oral (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 e 16:1) e parentérico (5:1 e 10:1) em adultos e crianças. Todas as aprovações na UE foram obtidas através do registo nacional; isto levou a algumas diferenças no folheto informativo (FI), sobretudo nas secções de Indicação e Posologia, tendo sido, portanto, desencadeado um processo de arbitragem para resolver as divergências entre os Resumos das Características do Medicamento (RCMs) autorizados a nível nacional, harmonizando-se assim os RCMs em toda a UE. Os titulares da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) debateram e avaliaram várias indicações à luz das Folhas de Dados Globais (*Global Data Sheets*, GDS), dados publicados, estudos relevantes e prática clínica actual. Conduziu-se a avaliação do benefício/risco para a série de formulações aprovadas em diferentes Estados-Membros com referência aos padrões de resistência existentes nos Estados-Membros onde o medicamento é comercializado. A avaliação de benefício/risco conduzida pelo CHMP não foi dirigida ao uso destes medicamentos em outros mercados, nos quais se poderão aplicar diferentes padrões de resistência.

Os titulares da AIM facultaram fundamentações para as diversas formulações, agrupadas por proporções entre amoxicilina/ácido clavulânico, independentemente das dosagens e formas farmacêuticas em cada um destes agrupamentos de proporções. Para as secções 4.1 e 4.2 do RCM, o texto proposto para as formulações com a mesma proporção entre amoxicilina/ácido clavulânico é discutido em sequência, começando pela proporção mais baixa, de 2:1, passando pela proporção mais elevada por via oral, de 16:1, até à proporção por via intravenosa (IV) de 10:1. Para outras secções do RCM e FI, o texto proposto é aplicável a todas as formulações, independentemente da proporção, excepto quando indicado claramente. Durante a avaliação, identificaram-se questões pendentes a ser endereçadas pelos titulares da AIM.

2.1 Avaliação crítica

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

Antes da harmonização, no início do procedimento, as indicações para as diversas proporções foram agrupadas da seguinte forma:

- Apresentações de proporção mais baixa, por via oral (2:1, 4:1 e 7:1), autorizadas largamente para o mesmo conjunto de indicações.
- Duas proporções por via intravenosa (5:1 e 10:1), autorizadas para o mesmo conjunto de indicações.

- Augmentin DE (Dose Extra) e Libertação Sustentada (LS), desenvolvidos para ir ao encontro de necessidades clínicas específicas relacionadas com a ocorrência de organismos patogénicos resistentes. Este conjunto de indicações difere do apresentado para as formulações de proporção mais baixa.
- As formulações de proporção 8:1, para uso geral na população com função normal, aprovadas apenas em França, e associadas ao seu respectivo conjunto próprio de indicações.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS COMUNS A VÁRIAS PROPORÇÕES DE AUGMENTIN:

Amigdalite

Os titulares da AIM reconheceram que Augmentin não é o fármaco de primeira escolha para o tratamento de amigdalite estreptocócica aguda; no entanto, é recomendado como uma alternativa possível para o tratamento de doentes que têm episódios recorrentes de amigdalite estreptocócica, dado que Augmentin mostrou originar taxas elevadas de erradicação de estreptococos da nasofaringe. Os titulares da AIM consideraram portanto que Augmentin constitui um tratamento eficaz para a amigdalite recorrente, dado ser eficaz e largamente utilizado para as infecções do tracto respiratório superior (ITRSs) em geral, sendo além disso activo contra cocos Gram-positivos e Gram-negativos e organismos anaeróbios. Além disso, o ácido clavulânico protege a amoxicilina da inactivação nos casos em que as infecções possam ser polimicrobianas ou quando possam estar presentes organismos não patogénicos produtores de β -lactamase. O CHMP observou que a amigdalite/faringite e sinusite não complicada são frequentemente de origem viral e, quando são devidas a bactérias, o organismo patogénico mais frequente é *S. pyogenes*, que é sempre susceptível à penicilina, devendo ser tratado apenas com amoxicilina ou com penicilina. O tratamento de amigdalite recorrente com Augmentin baseia-se no pressuposto de que as beta-lactamases de outras bactérias da cavidade oral excretam a sua beta-lactamase para o ambiente, inactivando assim as penicilinas não protegidas. O CHMP concordou que a evidência disponível para esta indicação não é suficiente, a menos que sustentada por dados clínicos, e eliminou esta indicação para todas as formulações.

Septicemia

O CHMP solicitou a retirada da indicação de septicemia em geral, dado que o foco da septicemia tem de ser tratado de forma suficiente e, portanto, esta indicação não é aceitável. Os titulares da AIM concordaram com a retirada da indicação de septicemia dos RCMs de todas as formulações orais e parentéricas.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS COMUNS A AUGMENTIN NA PROPORÇÃO 2:1, 4:1, 7:1 E 8:1 (VIA ORAL)

Os titulares da AIM propuseram as mesmas indicações para as proporções de 2:1, 4:1, 7:1 e 8:1 e estas são discutidas em comum. A equivalência dos diferentes regimes de dosagem foi confirmada através de ensaios clínicos aleatorizados em adultos, em várias infecções adquiridas na comunidade, e em crianças.

Infecções do tracto genito-urinário

O CHMP concluiu que esta indicação geral não é aceitável, dado que nem a combinação de amoxicilina/ácido clavulânico nem a amoxicilina estão presentemente indicadas para o tratamento de doenças causadas por *N. gonorrhoeae*. Após a avaliação das respostas do titular do AIM, o CHMP concordou que Augmentin é um fármaco adequado para as indicações alegadas de cistite e pielonefrite. Ainda que muitos agentes patogénicos importantes para as infecções do tracto urinário (ITUs) apresentem taxas de resistência > 10 % relativamente a Augmentin, considera-se uma alternativa adequada, dado que todos os agentes antimicrobianos com esta indicação partilham deste problema e a escolha do agente depende do doente e da situação epidemiológica. O CHMP adoptou as indicações “Cistite” e “Pielonefrite”.

Sépsis intra-abdominal

A amoxicilina/o ácido clavulânico não são recomendados para sépsis intra-abdominal. A terapêutica antibacteriana empírica terá de proporcionar uma cobertura de largo espectro, de agentes patogénicos

quer aeróbicos quer anaeróbicos. Augmentin tem a FC/FD apropriada que permitiria prever uma eficácia clínica contra organismos patogénicos Gram-positivos e muitos Gram-negativos, incluindo organismos patogénicos anaeróbios, além de que penetra bem no peritoneu. Estas características tornam-no num antibiótico apropriado para infecções intra-abdominais. O CHMP aprovou os dados e a fundamentação dos titulares da AIM, sobretudo a natureza polimicrobiana das infecções intra-abdominais e o uso recente de Augmentin em ensaios controlados, que sustenta o uso de Augmentin quer para o tratamento IV inicial empírico, quer para o tratamento oral continuado após a passagem do tratamento IV para o oral. Isto é ainda sustentado por vários documentos de Orientação e o CHMP adoptou a indicação: “*Infecções intra-abdominais*” para as formulações de Augmentin IV.

Infecções do tracto respiratório superior

O CHMP observou os ensaios clínicos de comparação entre a eficácia de diferentes regimes de dosagem de amoxicilina/ácido clavulânico na amigdalite recorrente e que várias directrizes nacionais recomendam Augmentin ou penicilina + inibidores betalactâmicos como terapêutica de primeira linha para a otite média aguda (OMA), geralmente uma super-infecção bacteriana, com fluido purulento ou micropurulento no ouvido médio. Nos adultos a OMA é rara, mas a bactéria envolvida é a mesma que ocorre nas crianças e as escolhas terapêuticas não diferem. Uma terapêutica recomendada é amoxicilina/ácido clavulânico, sobretudo se não estiverem disponíveis marcadores bacteriológicos. Para infecções que não a otite média aguda, geralmente não se recomenda terapêutica antibiótica inicial. Globalmente, a indicação encontra-se bem estabelecida e o CHMP concluiu que a indicação deverá ser limitada a “*otite média aguda*”.

Infecções do tracto respiratório inferior e bronquite aguda

Segundo as directrizes, deve considerar-se tratamento antibiótico em doentes com infecções do tracto respiratório inferior (ITRI) nas seguintes situações: suspeita ou confirmação de pneumonia, exacerbações seleccionadas de doença pulmonar obstrutiva crónica, doentes com idade > 75 anos e febre, insuficiência cardíaca, diabetes mellitus e perturbação neurológica grave. Estas indicações encontram-se aprovadas em todos os países da UE e Augmentin é aceite como um tratamento eficaz em várias directrizes nacionais. Para a bronquite aguda nas crianças, as directrizes indicam que, no doente médio com uma ITRI não complicada nos cuidados primários, sem suspeita de pneumonia, o tratamento antibiótico não mostrou vantagem relativamente ao placebo. Uma revisão Cochrane concluiu que o tratamento antibiótico nos doentes com bronquite aguda teve um efeito benéfico modesto, que não ultrapassou os efeitos secundários do tratamento. O CHMP considerou que a maioria das bronquites agudas são de etiologia viral e a necessidade sistemática de tratamento antibiótico é questionável. Os titulares da AIM concordaram em retirar a indicação de bronquite aguda, dado que o texto “*Exacerbações agudas de bronquite aguda (adequadamente diagnosticadas)*” reflecte a indicação de forma mais adequada.

Infecções da pele e dos tecidos moles

O CHMP observou que a amoxicilina/ácido clavulânico foi avaliado nas infecções não complicadas da pele e dos tecidos moles, incluindo situações como infecção da ferida, abscesso, celulite, furunculose e impetigo. Conduziram-se vários estudos comparativos e não comparativos em infecções da pele e dos tecidos moles que incluíram adultos e crianças. Relativamente à celulite, o CHMP considerou que a terapêutica para o caso típico de erisipelas ou celulite deverá incluir um antibiótico activo contra estreptococos e, por conseguinte, considerou que a amoxicilina/ácido clavulânico poderá ser uma alternativa para o tratamento de infecções não complicadas da pele e dos tecidos moles. Para as mordeduras de animais, a administração de antibióticos orais ou parentéricos depende da profundidade e gravidade da ferida, bem como do tempo decorrido desde que ocorreu a mordedura. O CHMP concorda que a combinação de amoxicilina/ácido clavulânico é largamente utilizada como terapêutica de primeira linha para o tratamento de mordeduras de animais e, por conseguinte, adoptou o seguinte texto: “*Infecções da pele e dos tecidos moles, em particular celulite, mordeduras de animais e abscessos dentários graves com celulite em propagação*”.

Infecções ósseas e articulares

As infecções ósseas representam um desafio diagnóstico ou terapêutico, dado que há muitos factores exógenos e endógenos que contribuem para o início da infecção óssea/articular. Os titulares da AIM

não submeteram quaisquer dados que sustentem esta indicação, mas propuseram reclassificar esta indicação como osteomielite, fornecendo uma justificação extensa, juntamente com uma discussão de FC/FD. Foram facultados dados acerca de algumas centenas de doentes e um resumo dos dados clínicos em suporte do tratamento da osteomielite. Os dados de segurança indicam que a administração prolongada não aumenta a incidência e gravidade dos efeitos secundários em comparação com ciclos terapêuticos mais curtos. Não existe consenso relativamente à duração apropriada do tratamento, dado que outros factores, como a extensão da infecção, tipo de organismo patogénico, resposta clínica e presença de factores de risco subjacentes são considerações importantes, mas os RCMs actuais apenas estipulam que os doentes em terapêutica prolongada para além dos 14 dias devem ser atentamente monitorizados. Os titulares da AIM concluíram que a terapêutica com Augmentin para osteomielite deve ser inicialmente parentérica, seguida de uma passagem para oral. Augmentin é considerado adequado para o tratamento de osteomielite, dado que tem propriedades FC/FD apropriadas, confere eficácia contra *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA), Gram-negativos (isolados susceptíveis) e também cobertura anaeróbica para infecções polimicrobianas. As formulações por via IV e oral facilitam a passagem ou a terapêutica sequencial de terapêutica intravenosa inicial para tratamento oral subsequente. O CHMP reconheceu os argumentos e concordou que Augmentin é adequado para esta indicação. O CHMP adoptou a seguinte indicação:

“Infecções ósseas e articulares, em particular osteomielite.”

A discussão também se centrou na duração do tratamento e o CHMP concordou em alterar a redacção da Secção 4.2 do RCM. O CHMP adoptou o seguinte texto:

“A duração da terapêutica deve ser determinada pela resposta do doente. Algumas infecções (por ex. osteomielite) necessitam de períodos de tratamento mais prolongados. O tratamento não deve ser prolongado para além de 14 dias sem revisão. Ver ainda a secção 4.4 no que respeita à terapêutica prolongada.”

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 2:1 (VIA ORAL)

A proporção de 2:1 tornou-se um regime de dosagem bem estabelecido em muitos países e tem sido objecto de numerosos estudos clínicos, muitos dos quais realizados por grupos e indivíduos independentes de investigação. Os dados são largamente da extensa literatura publicada e incluem dados comparativos com outros agentes antibacterianos numa gama de infecções para as quais Augmentin é indicado. Os titulares da AIM forneceram uma revisão das indicações presentemente autorizadas e discutiram cada grupo de indicações, referindo-se ao desenvolvimento clínico, estudos e directrizes. As principais indicações discutidas para Augmentin na proporção de 2:1 incluíram infecções do tracto genito-urinário, infecções do tracto respiratório e infecções da pele e dos tecidos moles. Os titulares da AIM também discutiram a FC/FD da proporção de 2:1, indicando que o tempo acima da concentração inibitória mínima ($T > MIC$) é um determinante da eficácia para os agentes antibacterianos β -lactâmicos.

O CHMP considerou as indicações para a proporção de 2:1 à luz do espectro de resistência crescente dos agentes causadores e do risco de subdosagem no tratamento de bactérias com valores mais elevados de MIC e desenvolvimento de resistência. O padrão de evolução de estirpes não susceptíveis à penicilina e as actuais taxas de resistência diferem largamente em toda a Europa, além de que as taxas de resistência também se alteraram ao longo do tempo. Além disso, o número de estirpes de susceptibilidade intermédia à penicilina também deve ser considerado, originando uma necessidade de concentrações elevadas de amoxicilina. Pelo contrário, em alguns países o nível de *S. pneumoniae* resistentes à penicilina (PRSPs) não se alterou ao longo do tempo, casos em que as tendências de não susceptibilidade de *S. pneumoniae* de infecções do tracto respiratório adquiridas na comunidade e de bacteremias não demonstraram evidência de um aumento da não susceptibilidade ao longo do tempo. Isto sugere que as doses mais baixas de amoxicilina, conforme utilizadas em alguns regimes presentemente aprovados, são apropriadas. Os titulares da AIM concluíram que os dados de FC/FD

sustentam o uso continuado da formulação oral de 2:1 e que esta continua a ser activa para muitos organismos patogénicos.

Ao propor uma série de indicações harmonizadas tratáveis utilizando as proporções de 2:1 e 4:1, os titulares da AIM tiveram em consideração os dados clínicos, valores de $T > MIC$, directrizes locais e nacionais e artigos publicados em publicações com revisão pelos pares. As várias proporções proporcionam ao médico que faz a prescrição um grau de escolha para o tratamento das infecções consoante a natureza da infecção, factores relevantes do doente e ainda a susceptibilidade local ou regional dos organismos patogénicos prováveis. O tempo acima da concentração inibitória mínima ($T > MIC$) é um dos principais determinantes da eficácia para os agentes antibacterianos β -lactâmicos. Isto foi demonstrado em estudos *in vitro*, *in vivo* em numerosos modelos animais e foi confirmado por dados de ensaios clínicos. A resistência à amoxicilina em *S. pneumoniae* é presentemente baixa em vários Estados-Membros, sendo a maioria das MICs $\leq 1 \mu\text{g/ml}$. As análises de FC/FD prevêm que a formulação oral de Augmentin 2:1 (250/125 mg) 3x/dia consiga um máximo de erradicação contra as estirpes de *S. pneumoniae* com MICs para amoxicilina ou amoxicilina/ácido clavulânico de $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ enquanto a proporção de 4:1 (500/125 mg) 3x/dia seria eficaz contra estirpes com MICs de $\leq 2 \mu\text{g/ml}$. Os dados publicados de FC/FD sustentam portanto a eficácia continuada das formulações orais de Augmentin 250/125 mg (2:1) 3x/dia e 500/125 mg (4:1) 3x/dia contra muitos organismos patogénicos.

Além disso, apenas é necessária uma concentração muito reduzida de ácido clavulânico (0,12 mg/l) para restaurar a susceptibilidade destes isolados à amoxicilina. A dose unitária de ácido clavulânico (125 mg) para as formulações de 2:1 e 4:1 é igual às de outras formulações orais de Augmentin, sendo esta concentração suficiente para inibir as β -lactamases alvo. Assim, a dose diária de ácido clavulânico irá depender da frequência de administração e não da formulação. Os titulares da AIM concluíram que toda a evidência científica, dados clínicos, valores de $T > MIC$, directrizes e publicações demonstram que as proporções de 2:1 e 4:1 de Augmentin são eficazes numa vasta gama de indicações e proporcionam cobertura clínica apropriada contra os organismos patogénicos chave implicados nestas infecções. A disponibilidade da proporção de 2:1 continua a proporcionar aos médicos um antibiótico de largo espectro valioso, adequado para o tratamento de uma diversidade de infecções bacterianas em adultos e crianças, sobretudo em áreas de níveis de resistência baixos, nas quais os organismos-alvo permanecem susceptíveis a esta proporção. Da mesma forma, a proporção de 4:1 é um regime bem estabelecido, proporcionando uma opção valiosa para o tratamento de infecções ligeiras a moderadas, bem como mais graves, em áreas onde a resistência bacteriana não constitui uma preocupação significativa.

O CHMP considerou que, devido aos efeitos adversos conhecidos do ácido clavulânico e ao perfil de FC/FD deste inibidor da β -lactamase, não deve ultrapassar-se uma dose de 125 mg três vezes ao dia. Portanto, a dose diária máxima de amoxicilina distribuída com a proporção de 2:1 é de 750 mg. Segundo estes dados, esta dose diária apenas é adequada para organismos patogénicos com uma MIC₉₀ de $\leq 1 \mu\text{g/ml}$, ou seja, organismos patogénicos nos quais o tempo acima da MIC é $\geq 40\%$. Por conseguinte, a proporção de 2:1 é apropriada para áreas que presentemente não apresentam problemas de maior importância com pneumococos insusceptíveis à penicilina. O CHMP expressou preocupação relativamente ao potencial para futuros procedimentos DCP/MRP nos quais possa ser solicitado aos Estados-Membros nos quais não esteja disponível a proporção de 2:1 e que apresentem problemas com pneumococos insusceptíveis à penicilina que aprovelem esta proporção. De modo a prevenir antecipadamente esta situação, o CHMP afirmou que:

“Nem todas as apresentações possíveis de Augmentin são adequadas para uso em todos os países da UE. A escolha das apresentações utilizadas em qualquer dos EM da UE necessita de ser adaptada à prevalência de determinados tipos de resistência bacteriana, que é muito variável entre os países da UE e irá inevitavelmente alterar-se ao longo do tempo. Por conseguinte, quaisquer pedidos futuros de autorização de introdução no mercado para apresentações de Augmentin deverão ser sustentados por uma discussão da adequabilidade dessas apresentações específicas para os Estados-Membros em questão. Em particular, discutir a prevalência dos pneumococos insusceptíveis à penicilina nos Estados-Membros em questão e a adequabilidade da dose de amoxicilina distribuída pelas

apresentações candidatas para o tratamento destes organismos. Por exemplo, os comprimidos de 250/125 mg não são adequados para uso em qualquer Estado-Membro no qual ocorram com frequência Streptococcus pneumoniae insusceptíveis à penicilina ou resistentes à penicilina. Isto deve-se ao facto de a dose diária de amoxicilina distribuída por esta apresentação (750 mg) ser insuficiente para o tratamento destas bactérias. Além disso, não se recomenda atingir doses diárias mais elevadas de amoxicilina através da duplicação do número de comprimidos de 250/125 mg administrados diariamente, dado que tal resultaria na administração de doses desnecessariamente elevadas de ácido clavulânico. Por conseguinte, deverá seleccionar-se uma apresentação alternativa de Augmentin.”

O CHMP considerou ainda a discussão das indicações em comum para as proporções de 2:1, 4:1, 7:1 e 8:1 e foi acordado e adoptado pelo CHMP o seguinte texto para os RCMs harmonizados:

- *Sinusite bacteriana aguda (adequadamente diagnosticada)*
- *Cistite*
- *Pielonefrite*
- *Celulite*
- *Mordeduras de animais*
- *Abcesso dentário grave com celulite em propagação*

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 4:1 (VIA ORAL)

Até à data, a proporção de 4:1 foi aprovada largamente na Europa e a aprovação em 1984 da dosagem de 3x/dia foi sustentada por estudos clínicos em doentes pediátricos e adultos. Os titulares da AIM referiram as indicações aprovadas presentemente e discutiram em particular as indicações no tracto genito-urinário, infecções abdominais, infecções do tracto respiratório e infecções da pele e dos tecidos moles, citando numerosos estudos clínicos e directrizes que recomendam o uso da proporção de 4:1. Os titulares da AIM concluíram que o tratamento com Augmentin 4:1 é sustentado para as indicações requeridas, facultando aos doentes e aos médicos que fazem a prescrição uma opção valiosa para o tratamento de infecções ligeiras a moderadas, bem como mais graves, em áreas onde a resistência bacteriana não é considerada como sendo uma preocupação significativa. Os titulares da AIM discutiram os argumentos apresentados para a proporção de 2:1, considerando as proporções de 4:1 por via oral, considerando que as formulações da proporção 4:1 por via oral são activas para muitos organismos patogénicos e que o respectivo uso é justificado.

O CHMP concordou com a principal conclusão retirada pelos titulares da AIM; no entanto, novos estudos de comparação da eficácia entre as proporções de 4:1 e 8:1 mostraram uma clara inferioridade da proporção de 4:1, quando os agentes causadores eram bactérias com valores mais elevados de MIC. Para as indicações já discutidas para a proporção de 2:1, a única diferença é uma dose aumentada de amoxicilina de 0,5 g 3x/dia (adultos). Este aumento na dose de amoxicilina torna claramente esta proporção mais adequada do que a proporção de 2:1 e esta proporção poderá ser apropriada para algumas indicações, pelo menos em algumas áreas. O maior problema são as enormes diferenças regionais e até locais na Europa e entre países. Os titulares da AIM apresentaram uma discussão comum acerca da fundamentação para o uso de Augmentin 2:1 e 4:1. A proporção de 4:1 foi ainda discutida pelo CHMP, observando que a dose diária máxima de amoxicilina distribuída é de 1500 mg. De acordo com os dados apresentados pelos titulares da AIM, esta dose diária apenas é adequada para organismos patogénicos com uma MIC₉₀ de ≤ 2 µg/ml, ou seja, só nestes organismos patogénicos é que o tempo necessário acima da MIC é ≥ 40 %. Portanto, a proporção de 4:1 é considerada ineficaz contra *S. pneumoniae* resistente à penicilina.

O CHMP considerou ainda a discussão das indicações em comum para as proporções de 2:1, 4:1, 7:1 e 8:1 e foi acordado e adoptado pelo CHMP o seguinte texto para os RCMs harmonizados:

- *Sinusite bacteriana aguda (adequadamente diagnosticada)*
- *Otite média aguda*

- *Exacerbações agudas de bronquite crónica (adequadamente diagnosticada)*
- *Pneumonia adquirida na comunidade*
- *Cistite*
- *Pielonefrite*
- *Infecções da pele e dos tecidos moles, em particular celulite, mordeduras de animais, abscessos dentários graves com celulite em propagação*
- *Infecções ósseas e articulares, em particular osteomielite.*

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 7:1 (VIA ORAL)

A proporção de 7:1 foi desenvolvida para administração 2x/dia de modo a aumentar a comodidade e, por conseguinte, a adesão aos regimes originais 3x/dia de menor proporção, devido à inconveniência associada à dose a meio do dia e também porque 2x/dia se tornou um regime mais padronizado do que 3x/dia. A proporção foi aprovada na década de 1990. Tanto para a suspensão para adultos como para a suspensão pediátrica, a dose unitária de ácido clavulânico permanece inalterada, mas é agora administrada 2x/dia em vez de 3x/dia; esta dose continua a ser suficiente para proteger a amoxicilina da acção das beta-lactamases. Os titulares da AIM enumeraram as indicações aprovadas presentemente, discutindo em particular o respectivo uso nas infecções da pele e dos tecidos moles e na amigdalite recorrente, otite média, sinusite, ITRIs e ITUs, bem como ITRs e infecções do tracto genito-urinário, e discutiram a FC/FD, demonstrando a equivalência bacteriológica das formulações 2x/dia e 3x/dia. Os titulares da AIM consideraram a proporção de 7:1 como estando bem estabelecida na prática clínica e enumeraram directrizes que recomendam Augmentin, concluindo que a disponibilidade da proporção de 7:1 proporciona aos médicos um valioso antibiótico de largo espectro adequado para o tratamento de uma diversidade de infecções bacterianas em adultos e crianças. As indicações são sustentadas pelos dados clínicos, valores de T > MIC e artigos publicados em publicações com revisão pelos pares.

O CHMP considerou ainda a discussão das indicações em comum para as proporções de 2:1, 4:1, 7:1 e 8:1 e foi acordado e adoptado pelo CHMP o seguinte texto para os RCMs harmonizados:

- *Sinusite bacteriana aguda (adequadamente diagnosticada)*
- *Otite média aguda*
- *Exacerbações agudas de bronquite crónica (adequadamente diagnosticada)*
- *Pneumonia adquirida na comunidade*
- *Cistite*
- *Pielonefrite*
- *Infecções da pele e dos tecidos moles, em particular celulite, mordeduras de animais, abscessos dentários graves com celulite em propagação*
- *Infecções ósseas e articulares, em particular osteomielite.*

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 8:1 (VIA ORAL)

Augmentin na proporção de 8:1 foi autorizado em 1990, tendo sido desenvolvida em resposta a preocupações acerca da prevalência crescente de estirpes resistentes de *S. pneumoniae* em França, sobretudo entre crianças pequenas com otite média aguda. Na altura, a proporção de 4:1 de Augmentin era largamente utilizada para o tratamento de infecções em crianças. A dose mais baixa de amoxicilina contida na proporção de 4:1 foi considerada insuficiente para atingir os níveis de MIC necessários de amoxicilina para erradicar as estirpes de *S. pneumoniae* com susceptibilidade reduzida à penicilina. Os titulares da AIM enumeraram as indicações presentemente aprovadas e discutiram os dados de ensaios clínicos em doentes pediátricos e em adultos no tratamento de otite média e ITUs, demonstrando a bioequivalência do regime de 8:1 em adultos relativamente ao regime pediátrico de 8:1 e a eficácia da proporção 8:1 2x/dia em adultos; consequentemente, este regime ficou agora bem estabelecido em França para o tratamento de infecções do tracto respiratório em adultos, incluindo pneumonia adquirida na comunidade (PAC), exacerbações agudas de bronquite crónica (EABC), bronquite aguda, OMA e sinusite. Os titulares da AIM enumeraram ainda uma lista de estudos publicados e discutiram

outras indicações, como as infecções da pele e dos tecidos moles, infecções ósseas e articulares, infecção abdominal, doença inflamatória pélvica, ITU e infecções dentárias. Por último, os titulares da AIM discutiram a FC/FD da proporção de 8:1, indicando que os valores médios de T > MIC no estado estacionário prevêm que esta formulação administrada 3x/dia consegue uma erradicação máxima contra estirpes de *S. pneumoniae* com MICs para amoxicilina ou amoxicilina/ácido clavulânico $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ e deverá ter alguma eficácia contra estirpes com MICs de $4 \mu\text{g/ml}$. Para as infecções graves, e para organismos patogénicos com MICs mais elevadas, a proporção de 8:1 é activa para muitos dos organismos patogénicos pretendidos. Os titulares da AIM concluíram que a proporção de 8:1 seria mais apropriada do que a proporção de 4:1 para o tratamento de determinadas infecções e os resultados *in vivo* sustentam a previsão de FC/FD em como Augmentin 8:1 será eficaz contra infecções causadas por *S. pneumoniae* com MICs elevados para amoxicilina (2-4 $\mu\text{g/ml}$).

O CHMP concluiu que a proporção de 8:1 é comparável à proporção de 7:1 em termos dos dados de eficácia e segurança. O CHMP considerou ainda a discussão das indicações em comum para as proporções de 2:1, 4:1, 7:1 e 8:1 e foi acordado e adoptado pelo CHMP o seguinte texto para os RCMs harmonizados:

- *Sinusite bacteriana aguda (adequadamente diagnosticada)*
- *Otite média aguda*
- *Exacerbações agudas de bronquite crónica (adequadamente diagnosticada)*
- *Pneumonia adquirida na comunidade*
- *Cistite*
- *Pielonefrite*
- *Infecções da pele e dos tecidos moles, em particular celulite, mordeduras de animais, abscessos dentários graves com celulite em propagação*
- *Infecções ósseas e articulares, em particular osteomielite.*

INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 14:1 (VIA ORAL - DE)

Augmentin DE (dose extra), suspensão pediátrica, foi desenvolvido utilizando estudos clínicos na otite média aguda e dados de FC/FD de modelos animais, de modo a melhorar a erradicação de *S. pneumoniae* resistente à penicilina com MICs para penicilina até, e incluindo, $4 \mu\text{g/ml}$. Esta proporção foi ao encontro de uma necessidade médica estabelecida nas directrizes de tratamento, que recomendavam dosagens aumentadas de amoxicilina para o tratamento de infecções do tracto respiratório, sobretudo em áreas de elevada prevalência de *S. pneumoniae* resistente, sobretudo *S. pneumoniae* resistentes à penicilina. Os titulares da AIM enumeraram as indicações presentemente aprovadas e discutiram as infecções do tracto respiratório (ITRs), OMA, PAC, amigdalofaringite e sinusite, infecções da pele e dos tecidos moles e ITUs. Os titulares da AIM concordaram em retirar a indicação de infecções da pele e dos tecidos moles e de amigdalofaringite, bem como a indicação inicialmente proposta de ITU.

O desenvolvimento de Augmentin DE (14:1) baseou-se nos dados de FC/FD, bem como em estudos de eficácia clínica e segurança, facultando uma dose aumentada de amoxicilina duas vezes ao dia, ao mesmo tempo que conserva a mesma dose de ácido clavulânico que na proporção existente de Augmentin 7:1. Os titulares da AIM consideraram que as indicações eram sustentadas pelos dados clínicos e de FC/FD, bem como pelas publicações, e portanto que eram adequadas para esta proporção. O CHMP observou que Augmentin DE foi estudado para uso pediátrico na otite média aguda recorrente, nos casos em que existem factores de risco para o envolvimento de estirpes de *S. pneumoniae* produtoras de beta-lactamase com susceptibilidade reduzida à penicilina. Devido a estes organismos patogénicos resistentes aos fármacos, esta formulação de dose elevada pôde ser aceitável para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade. No entanto, dado que não foi facultada documentação de apoio em suporte de indicações que não otite média aguda e pneumonia adquirida na comunidade, as restantes indicações deverão ser eliminadas. Os titulares da AIM reconheceram que o programa de Fase III estudou apenas a otite média aguda e que as restantes indicações, incluindo pneumonia adquirida na comunidade, sinusite bacteriana aguda e infecções da

pele e dos tecidos moles foram extrapoladas com base nos princípios de FC/FD, dado que os resultados de estudos de otite média aguda mostraram que o conceito de FC/FD é indicador para o resultado clínico. Os titulares da AIM forneceram extensas justificações para manter a indicação para sinusite bacteriana aguda.

O CHMP concluiu que, devido à ausência de dados de eficácia, a ponte de eficácia na otite média aguda para sinusite bacteriana aguda não é sustentada. Relativamente à pneumonia adquirida na comunidade, a proporção de 14:1 é considerada apropriada para cobrir *S. pneumoniae* resistente à penicilina. Ainda que não haja dados clínicos acerca da eficácia na pneumonia adquirida na comunidade em crianças, considera-se possível extrapolar a partir da experiência em adultos. Também se considerou que o uso de Augmentin deve ser restringido a indicações nas quais sejam necessários ambos os componentes. Dado que Augmentin DE foi estudado no tratamento de *S. pneumoniae* resistente à penicilina, foi mantida uma declaração para avisar os médicos que fazem a prescrição de que esta proporção é apropriada para uso no tratamento de infecções que sejam causadas, ou que se suspeite que sejam causadas por *S. pneumoniae* resistente à penicilina. Em resumo, foi acordado e adoptado pelo CHMP o seguinte texto harmonizado para inclusão nos RCMs harmonizados:

“Augmentin é indicado para o tratamento das seguintes infecções em crianças com pelo menos 3 meses de idade e menos de 40 kg de peso corporal, causadas ou que se pense serem causadas por Streptococcus pneumoniae resistente à penicilina (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1):

- *Otite média aguda*
- *Pneumonia adquirida na comunidade.*

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 16:1 (VIA ORAL - LS)

Após o lançamento dos regimes de Augmentin 3x/dia e 2x/dia, a resistência às penicilinas nos organismos patogénicos do tracto respiratório aumentou em geral de modo significativo. Muitas directrizes para indicações como pneumonia adquirida na comunidade e rinossinusite bacteriana aguda recomendaram, por conseguinte, doses mais elevadas de amoxicilina de modo a garantir que a erradicação de organismos patogénicos resistentes continua e que o potencial para a propagação é reduzido. Augmentin LS (libertação sustentada) foi portanto desenvolvido para ir ao encontro desta nova necessidade médica. Augmentin LS é uma formulação farmacocineticamente melhorada, desenvolvida para maximizar a FC/FD e para proporcionar uma terapêutica mais eficaz contra organismos patogénicos com susceptibilidade reduzida à amoxicilina e penicilina, em particular *S. pneumoniae*. O comprimido tem uma camada de libertação imediata com tri-hidrato de amoxicilina (562,5 mg) e ácido clavulânico (62,5 mg), e uma camada de libertação sustentada com amoxicilina (437,5 mg). A FC dos componentes de ácido clavulânico é igual à das formulações convencionais de Augmentin. Os titulares da AIM enumeraram as indicações presentemente aprovadas para Augmentin LS e discutiram várias indicações em pormenor, bem como a FC/FD, indicando que os dados *in vivo* sustentam a eficácia de Augmentin LS contra infecções causadas por *S. pneumoniae* com MICs elevadas para amoxicilina (4-8 µg/ml). Os titulares da AIM consideraram que os resultados da Fase III confirmam a eficácia prevista de Augmentin LS no ambiente clínico e citaram várias directrizes que estabelecem Augmentin LS na prática clínica.

O CHMP observou que os princípios de FC/FD foram aplicados no desenvolvimento desta proporção mas que não havia sido efectuada nenhuma verdadeira análise de FC/FD na base de dados clínica. Os titulares da AIM responderam que Augmentin LS foi desenvolvido para dar resposta a uma necessidade médica não correspondida (erradicação de *S. pneumoniae* resistente à penicilina com MICs para penicilina ≥ 2 µg/ml nas infecções do tracto respiratório) e que o programa de desenvolvimento clínico incluía estudos de FC para avaliar as propriedades melhoradas de FD. Os dados revistos demonstram os benefícios clínicos da formulação de LS, constituindo a base científica para a autorização das licenças nacionais actuais para Augmentin LS. Os titulares da AIM forneceram um resumo abrangente dos principais estudos avaliados e justificações e dados adicionais para sustentar a indicação na pneumonia adquirida na comunidade, sinusite bacteriana aguda e

exacerbações agudas de bronquite crónica. Os titulares da AIM concluíram que Augmentin LS demonstra eficácia bacteriológica e clínica contra organismos patogénicos chave, susceptíveis e resistentes, no sistema respiratório, quando utilizado empiricamente. O fármaco mostrou ser extremamente útil em áreas de elevada incidência de *S. pneumoniae* resistente a amoxicilina ou multiresistente e em doentes seleccionados (ou seja, com isolados de *S. pneumoniae* com MICs de amoxicilina +/- ácido clavulânico até, e incluindo, 4 µg/ml).

O CHMP reconheceu a fundamentação científica e a consideração teórica de FC/FD por detrás do desenvolvimento desta formulação e o facto de esta ser exclusivamente destinada a tratar infecções causadas por *S. pneumoniae* resistente à penicilina. A indicação na pneumonia adquirida na comunidade é sustentada, mas as indicações para sinusite bacteriana aguda e EABC necessitam de discussão adicional. Foi observado que a posologia recomendada para a proporção de 16:1 consiste numa dose diária de 4 g de amoxicilina e 250 mg de ácido clavulânico, resultando em concentrações séricas eficazes mesmo contra *S. pneumoniae* resistente à penicilina. Portanto, a proporção de 16:1 deverá ser eficaz em todas as indicações nas quais a eficácia de outras formulações tenha sido demonstrada. No entanto, uma vez que os dados do ensaio clínico se restringem sobretudo a dados em doentes com pneumonia adquirida na comunidade na presença de co-morbilidades, o CHMP restringiu a indicação para pneumonia adquirida na comunidade. Além disso, o uso de Augmentin deve ser restringido a indicações nas quais sejam necessários ambos os componentes. Dado que Augmentin LS foi desenvolvido, clinicamente testado e aprovado para o tratamento de *S. pneumoniae* resistente à penicilina, foi mantida uma declaração para avisar os médicos que fazem a prescrição de que esta proporção é apropriada para uso no tratamento de infecções que sejam causadas, ou que se suspeite que sejam causadas por *S. pneumoniae* resistente à penicilina. Em resumo, foi acordado e adoptado pelo CHMP o seguinte texto harmonizado para inclusão nos RCMs harmonizados:

“Augmentin é indicado para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade em adultos e adolescentes com pelo menos 16 anos de idade, causada, ou que se pense ter probabilidade de ter sido causada, por Streptococcus pneumoniae resistente à penicilina (ver secção 5.1).

Deve dar-se consideração à orientação oficial acerca do uso apropriado de agentes antibacterianos.”

INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS PARA AUGMENTIN NAS PROPORÇÕES DE 5:1 E 10:1 POR VIA INTRAVENOSA

Augmentin por via intravenosa é indicado para o tratamento de infecções que se considere necessitem de terapêutica parentérica devido à gravidade da infecção, ou nos casos em que o doente não consiga tolerar a terapêutica por via oral. Desenvolveram-se duas proporções por via intravenosa: uma formulação de 5:1 e de 10:1. Estas duas proporções permitem flexibilidade na dosagem de amoxicilina, ao mesmo tempo que distribuem uma dose unitária apropriada de ácido clavulânico. Os titulares da AIM forneceram estudos clínicos comparativos e não comparativos que estabelecem a segurança e a eficácia e enumeraram as indicações estudadas. Os estudos sugerem que uma dose de 1,2 g (1000/200 mg; proporção de 5:1) 3x/dia foi em geral adequada para o tratamento e que, em muitos casos, o tratamento IV foi seguido por terapêutica por via oral. Os titulares da AIM forneceram um conjunto de dados de grandes dimensões a sustentar o uso de Augmentin por via IV, incluindo estudos e artigos de revisão que confirmam a eficácia da terapêutica com Augmentin quer IV quer IV/oral sequencial no tratamento de ITRIs.

O CHMP concordou em geral com a conclusão dos titulares da AIM, mas discutiu adicionalmente as indicações nas ITRIs, ITRSs, ITUs, infecções ginecológicas, infecções da pele e dos tecidos moles, infecções ósseas e articulares e na profilaxia de infecções cirúrgicas, e acordou e adoptou o seguinte texto harmonizado para inclusão nos RCMs harmonizados:

- *Infecções graves de otorrinolaringologia (como mastoidite, infecções peri-amigdalinas, epiglotite e sinusite quando acompanhada por sinais e sintomas sistémicos graves)*
- *Exacerbações agudas de bronquite crónica (adequadamente diagnosticada)*

- *Pneumonia adquirida na comunidade*
- *Cistite*
- *Pielonefrite*
- *Infecções da pele e dos tecidos moles, em particular celulite, mordeduras de animais, abscessos dentários graves com celulite em propagação*
- *Infecções ósseas e articulares, em particular osteomielite*
- *Infecções intra-abdominais*
- *Infecções genitais femininas.*

Profilaxia contra infecções associadas a intervenções cirúrgicas major em adultos, como as que envolvem:

- *Tracto gastrointestinal*
- *Cavidade pélvica*
- *Cabeça e pescoço*
- *Cirurgia do tracto biliar.*

Secção 4.2 - Posologia e modo de administração

As várias formulações de Augmentin, que diferem em termos da proporção entre amoxicilina e ácido clavulânico, permitem ao médico que faz a prescrição variar a dose de cada componente independentemente e a comodidade de um comprimido combinado ou injeção. A fundamentação consistiu em manter uma dose fixa de ácido clavulânico para dose de Augmentin, ao mesmo tempo que se varia a quantidade de amoxicilina de acordo com a gravidade da infecção, o local da infecção (e portanto a gama provável de organismos patogénicos) e o padrão local de susceptibilidade a amoxicilina/ácido clavulânico dos organismos patogénicos prováveis. Para fornecer recomendações harmonizadas de dosagem para todos os países, são propostas uma dosagem padrão e uma dosagem mais elevada para cada formulação, tanto para adultos como para crianças. Um regime mais elevado poderá ser apropriado em algumas indicações, bem como em regiões com prevalência mais elevada de organismos resistentes, mesmo se a infecção não for categorizada como “grave”. Assim, ao considerar a dose diária total apropriada de amoxicilina para a gravidade variável da infecção, há alguma sobreposição nas recomendações, permitindo ao médico que realiza a prescrição escolher o regime de dosagem mais adequado às necessidades individuais do doente (incluindo a idade, peso e função renal). As recomendações pediátricas foram harmonizadas de acordo com os intervalos de peso e não com a idade, sendo a única excepção um limite inferior de idade para doentes muito novos. As recomendações para a dosagem em doentes com as funções renal e hepática reduzidas também foram simplificadas e harmonizadas.

Foram adicionadas declarações para formulações contendo 125 mg de ácido clavulânico por dose, indicando que, caso seja necessária uma dose diária mais elevada de amoxicilina, se recomenda o uso de Augmentin noutra proporção para evitar a administração de doses diárias desnecessariamente elevadas de ácido clavulânico. Todas as discussões específicas para Augmentin numa dada proporção em particular são reflectidas a seguir.

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 2:1 (VIA ORAL)

Esta proporção não é recomendada para uso em crianças de idade inferior a seis anos. Nos adultos, a dosagem mais elevada é recomendada para infecções graves, incluindo ITUs e ITRIs crónicas e recorrentes. Nas crianças, a dosagem mais elevada é recomendada para infecções como otite média, sinusite, ITRIs e ITUs. O CHMP acordou recomendações de dosagem com base nos intervalos de peso na população pediátrica, bem como a proposta para diferentes regimes de dosagem tendo em consideração o argumento de que “a escolha do regime de dosagem é determinada pelo nível de fundo de resistência prevalente, bem como por factores como a gravidade da infecção”. No entanto, em vista dos resultados dos estudos mais recentes, o CHMP incluiu uma declaração em como os regimes de dosagem mais baixos (2:1 e 4:1) não são adequados para uso quando há um risco elevado de que os

organismos patogénicos presumíveis tenham susceptibilidade reduzida ou resistência a agentes beta-lactâmicos que não seja mediada por beta-lactamases susceptíveis a inibição pelo ácido clavulânico. A secção acerca da dose diária foi revista e a legibilidade foi melhorada. O texto da posologia foi revisto, fornecendo orientação quanto à dosagem para o uso da suspensão de Augmentin em crianças com mais de 6 anos e menos de 40 kg. O CHMP também diferenciou entre os comprimidos de 2:1 (e comprimidos dispersíveis) e o pó para suspensão oral. O limite inferior para os comprimidos é de 40 kg de peso corporal com base na dose mínima (250/125 mg 3x/dia) enquanto o limite inferior para a idade está restringido a 6 anos, com base nas formulações de 2:1 aprovadas presentemente.

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 4:1 (VIA ORAL)

Não estão disponíveis dados clínicos acerca de doses superiores a 40/10 mg/kg/dia em crianças com menos de 2 anos. Nos adultos, a dosagem mais elevada é recomendada para infecções graves, incluindo infecções crónicas e recorrentes do tracto urinário e infecções do tracto respiratório inferior. Nas crianças, a dosagem mais elevada é recomendada para infecções como otite média, sinusite, infecções do tracto respiratório inferior e infecções do tracto urinário. Globalmente, o CHMP acordou recomendações de dosagem de acordo com intervalos de peso na população pediátrica, bem como a proposta para diferentes regimes de dosagem tendo em consideração o argumento de que “a escolha do regime de dosagem é determinada pelo nível de fundo de resistência prevalente, bem como (em alguns Estados-Membros) por factores como a gravidade da infecção”. No entanto, em vista dos resultados dos estudos mais recentes, o CHMP incluiu uma declaração em como os regimes de dosagem mais baixos (2:1 e 4:1) não são adequados para uso quando há um risco elevado de que os organismos patogénicos presumíveis tenham susceptibilidade reduzida ou resistência a agentes beta-lactâmicos que não seja mediada por beta-lactamases susceptíveis a inibição pelo ácido clavulânico. A secção acerca da dose diária foi revista e a legibilidade foi melhorada.

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 7:1 (VIA ORAL)

Não estão disponíveis dados clínicos acerca de doses superiores a 45/6,4 mg/kg/dia em crianças com menos de 2 anos e, por conseguinte, não podem fazer-se recomendações de dosagem nesta população. Nos adultos, a dose mais elevada é recomendada para infecções graves, incluindo infecções crónicas e recorrentes do tracto urinário e infecções do tracto respiratório inferior. Nas crianças, a dosagem mais elevada é recomendada para infecções como otite média, sinusite, infecções do tracto respiratório inferior e infecções do tracto urinário. Globalmente, o CHMP acordou e adicionou uma declaração que reflecte o regime proposto em termos da fundamentação de FC/FD e da prevalência de resistência em toda a Europa.

O texto acerca da dose diária foi revisto e a legibilidade foi melhorada. Os dados disponíveis que sustentam os regimes de 2x/dia e 3x/dia foram reflectidos e o regime 2x/dia foi referido como sendo a dose padrão enquanto o regime de 3x/dia foi mencionado como sendo a dose mais elevada *sobretudo para infecções como otite média, sinusite, infecções do tracto respiratório inferior e infecções do tracto urinário*, permitindo ao médico que realiza a prescrição a flexibilidade de escolher o regime de dosagem mais apropriado com base em factores clínicos e locais/regionais.

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 8:1 (VIA ORAL)

Não existem dados clínicos para crianças de idade inferior a um mês. Por conseguinte, não podem fazer-se recomendações de dosagem nesta população. Nos adultos, a dosagem mais elevada é recomendada para infecções graves, incluindo infecções crónicas e recorrente do tracto urinário e infecções do tracto respiratório inferior. Nas crianças com um mês de idade e mais velhas, recomenda-se a dosagem mais elevada para infecções mais graves. O CHMP recomendou a retirada da recomendação para duplicar os regimes com as proporções de 2:1 e 4:1 de preferência a usar as formulações de proporção mais elevada entre amoxicilina e ácido clavulânico como as proporções de 7:1 e 8:1.

Faltam dados para sustentar uma menção específica de uma dose diária máxima de ácido clavulânico. Dado que se considera que a dose diária de 375 mg inibe suficientemente as beta-lactamases sensíveis, considerou-se que a declaração proposta reflectia melhor a situação do que a referência de uma dose diária máxima. O CHMP concordou, dado que tal deveria resultar numa dose diária padrão de ácido clavulânico para todas as formulações com 125 mg de ácido clavulânico por dose. Esta dose diária padrão não deve ser ultrapassada e é de facto uma dose diária máxima que contribui para o uso seguro de Augmentin. A dose padrão é de 3x/dia e o CHMP restringiu a dose mais baixa a infecções da pele e dos tecidos moles e a sinusite não grave.

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 14:1 (VIA ORAL DE)

Augmentin na proporção de 14:1 foi desenvolvida especificamente para uso em crianças (de peso inferior a 40 kg), nas quais são necessárias concentrações mais elevadas de amoxicilina, mas com a mesma dose unitária de ácido clavulânico. As recomendações de dosagem para Augmentin DE são sustentadas por dados de segurança clínica e eficácia na otite média aguda. Augmentin DE suspensão é recomendada para administração a 90/6,4 mg/kg/dia em duas doses divididas a intervalos de 12 horas durante 10 dias. Não existem dados clínicos acerca de amoxicilina/ácido clavulânico para crianças de idade inferior a três meses.

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 16:1 (VIA ORAL LS)

Augmentin na proporção de 16:1 foi desenvolvido para, e estudado em, indicações específicas em adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 16 anos, nos quais são necessárias concentrações mais elevadas de amoxicilina relativamente a ácido clavulânico. As recomendações de dosagem para Augmentin LS são sustentadas por dados alargados de segurança clínica e eficácia. Augmentin LS desempenha um papel importante na gestão de infecções, sobretudo em países e áreas locais com níveis elevados de resistência de *S. pneumoniae*. Os titulares da AIM discutiram o regime de dosagem e referiram que o mecanismo de inibição das β -lactamases bacterianas pelo ácido clavulânico é diferente do da amoxicilina: enquanto a amoxicilina é um agente altamente bactericida que actua ligando-se a uma ou mais das proteínas que se ligam à penicilina envolvidas na síntese da parede celular, o ácido clavulânico é um inibidor competitivo irreversível de determinadas β -lactamases bacterianas intracelulares e impede estas enzimas de inactivarem a amoxicilina. Portanto, a erradicação eficiente dos organismos produtores de β -lactamase por amoxicilina/ácido clavulânico assenta na inibição inicial eficaz da β -lactamase pelo ácido clavulânico. Além do mais, um efeito inibidor pós- β -lactamase confere sustentação adicional à conclusão de que os efeitos inibitórios do ácido clavulânico contra as β -lactamases persistem significativamente depois de o ácido clavulânico em si desaparecer efectivamente do soro. Os estudos clínicos em PAC e EACB confirmam adicionalmente a eficácia de Augmentin LS no tratamento de infecções devidas a *H. influenzae* e *M. catarrhalis* produtoras de beta-lactamase. Os titulares da AIM consideraram que os dados disponíveis confirmam que o regime com Augmentin LS contém ácido clavulânico suficiente para conferir protecção completa contra a beta-lactamase de *H. influenzae* e *M. catarrhalis*. O CHMP concordou que a dose de 125 mg de ácido clavulânico duas vezes ao dia é considerada apropriada para inibir as beta-lactamases de *H. influenzae* e *M. catarrhalis*.

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 5:1 (VIA INTRAVENOSA)

A profilaxia cirúrgica com Augmentin IV deve ter como objectivo proteger o doente durante o período de risco de infecção. Sinais clínicos claros de infecção na operação irão exigir um ciclo normal de terapêutica intravenosa ou oral no pós-operatório. O CHMP concordou em retirar a menção de adição de amoxicilina isoladamente para a proporção de 5:1, dado que as apresentações de 10:1 proporcionam um alternativa adequada. Os titulares da AIM propuseram que uma frequência de

administração superior a três vezes ao dia (de 8 em 8 horas) é apropriada em alguns Estados-Membros dependendo do tipo de infecção ou intervenção cirúrgica. O CHMP discordou relativamente à restrição para três vezes ao dia com base na dose máxima para ácido clavulânico, que não deve ser ultrapassada sem evidência científica clara.

A dosagem de 12 horas para a proporção de 5:1 foi revista para o tratamento de infecções, tendo a maioria dos estudos clínicos avaliado um regime de 3x/dia. Além disso, um regime de 2x/dia com a proporção de 5:1 em adultos ($\geq 40\text{kg}$) não iria fornecer a FC/FD apropriada e não foram determinados os parâmetros farmacocinéticos para uma dose intravenosa de 1,2 g. No entanto, para 1,1 g de amoxicilina/ácido clavulânico administrado por via intravenosa três vezes ao dia, esteve presente $T > \text{MIC}$ em 40 % do intervalo de dosagem para organismos patogénicos com uma MIC de até 4 $\mu\text{g/ml}$. Um regime de 2x/dia, por conseguinte, provavelmente não conseguiria atingir a meta de FC/FD necessária para erradicar organismos patogénicos com MICs mais elevadas. Os organismos patogénicos com MIC mais elevada tendem a ser mais prevalentes em doentes com infecções mais graves e um regime de 2x/dia por via IV poderá potencialmente conduzir a resultados mais fracos. Por último, a posologia pediátrica para a proporção de 5:1 foi revista, dado que não se recomendam doses IV de ácido clavulânico superiores a 5 mg/kg e a Secção 4.2 já contém textos que defendem o uso de concentrações diferentes nos casos em que são necessárias doses mais elevadas de amoxicilina.

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO PARA AUGMENTIN NA PROPORÇÃO DE 10:1 (VIA INTRAVENOSA)

A profilaxia cirúrgica com Augmentin IV deve ter como objectivo proteger o doente durante o período de risco de infecção. Sinais clínicos claros de infecção na operação irão exigir um ciclo normal de terapêutica intravenosa ou oral no pós-operatório. Com base na argumentação para a remoção de amoxicilina isolada para a proporção de 5:1, foi acrescentada informação acerca do aumento da dose de ácido clavulânico. A frequência de administração foi revista, dado que não deve ser superior a três vezes ao dia (de 8 em 8 horas), com base na dose máxima para ácido clavulânico, que não deve ser ultrapassada sem evidência científica clara. Em consonância com a discussão anterior relativamente à dosagem a cada 12 horas, o CHMP alterou a posologia para a proporção de 10:1 por via IV em conformidade.

PASSAGEM PARA TERAPÊUTICA ORAL

O CHMP concordou com a proposta dos titulares da AIM para incluir texto no RCM de várias formulações de Augmentin relativamente à possibilidade de passar do tratamento IV para o oral no que respeita a várias indicações, mas foi de opinião de que a passagem da terapêutica IV para oral não se restringe a indicações particulares e deverá portanto ser uma opção para todas as indicações. Além disso, a passagem da terapêutica IV para oral no caso de Augmentin 14:1 (DE) e 16:1 (LS) foi considerada como sendo uma opção valiosa para a mudança a partir do tratamento IV nas infecções em que *S pneumoniae* resistente à penicilina seja, ou se pense que seja, o agente causador e onde é necessária a continuação do tratamento com Augmentin por via oral. Por conseguinte, foi adoptado pelo CHMP o seguinte texto para todas as formulações IV de Augmentin:

“O tratamento com Augmentin poderá ser iniciado através do uso de uma preparação intravenosa e concluído com uma formulação oral adequada, conforme considerado adequado para cada doente.”

POSOLOGIA EM POPULAÇÕES DE DOENTES ESPECIAIS

Para o compromisso renal, a literatura publicada acerca da FC de amoxicilina e ácido clavulânico, quando administrados a doentes com compromisso renal, indica uma diminuição na depuração renal de ambos os fármacos e que a função renal em declínio tem uma maior influência sobre a depuração de amoxicilina do que sobre a de ácido clavulânico. Os titulares da AIM consideram que para os regimes de tratamento que utilizam as proporções de 7:1 e 8:1 e a proporção de 10:1 por via intravenosa há dados insuficientes sobre os quais basear uma recomendação de dosagem para doentes

com compromisso renal grave (< 30 ml/min). Em vez disso, os médicos que fazem a prescrição são dirigidos para a utilização da proporção de 4:1, nos casos em que os níveis terapêuticos de ácido clavulânico tenham sido detalhados na literatura. Os titulares da AIM também confirmaram que a posologia para a proporção de 4:1 nos doentes com compromisso renal é largamente recomendada em toda a UE. Para o compromisso hepático, há dados insuficientes para as recomendações de dosagem; os médicos que fazem a prescrição são aconselhados a dosear com precaução e a monitorizar a função hepática a intervalos regulares. Foi incluído um texto na Secção 4.4 para todas as formulações, para reiterar que Augmentin deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal.

Secção 4.3 – Contra-indicações

A secção de contra-indicações no RCM define as situações nas quais o fármaco não pode ser administrado ao doente por motivos de segurança. As contra-indicações discutidas aplicam-se a todas as proporções de Augmentin. Em particular, foram discutidas as contra-indicações referentes a mononucleose, compromisso hepático grave ou insuficiência hepática, à presença de aspartame na suspensão oral e à hipersensibilidade à amoxicilina, ácido clavulânico ou a qualquer dos excipientes. O CHMP considerou uma contra-indicação para todos os beta-lactâmicos como sendo inapropriada e desnecessariamente restritiva, excluindo potencialmente o uso de vários beta-lactâmicos em doentes que os possam receber em segurança. Foram acordadas as seguintes declarações para o RCM harmonizado, para endereçar esta questão:

“Hipersensibilidade às substâncias activas, a qualquer penicilina ou a qualquer dos excipientes.

História de reacção de hipersensibilidade imediata grave (por ex. anafilaxia) a qualquer outro agente beta-lactâmico (por ex. uma cefalosporina, carbapenem ou monobactam).

História de icterícia/compromisso hepático devido a amoxicilina/ácido clavulânico (ver secção 4.8).”

Secção 4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização

Esta secção contém informação detalhada acerca das patologias e grupos de doentes especiais nos quais Augmentin deve ser utilizado com precaução. Para todas as formulações de Augmentin, são aplicáveis as mesmas advertências e precauções, à excepção de algumas declarações específicas para determinadas formulações, como por exemplo declarações específicas para IV referentes ao conteúdo em sódio e potássio de Augmentin. Em particular, foram revistos os dados acerca de compromisso renal, cristalúria e sobrecrecimento de infecções fúngicas e pustulose exantematososa generalizada, e foram efectuadas propostas para um texto harmonizado. Os titulares da AIM também reviram as declarações adicionais presentes nos RCMs de alguns Estados-Membros. A maioria das declarações já estavam abrangidas pelo texto harmonizado proposto, ou não tinham evidência que as sustentasse. Foram discutidas as declarações relativas ao tratamento de doentes idosos (> 60 anos), ao possível efeito da amoxicilina nas análises de glicose, má absorção de glicose-galactose e resultados falso positivos no teste Platelia com o antigénio de *Aspergillus* durante o tratamento. Em resumo, o texto harmonizado para inclusão nos RCMs harmonizados foi acordado e adoptado pelo CHMP.

Secção 4.5 - Interações medicamentosas e outras formas de interacção

As interações aplicam-se a todas as proporções de Augmentin. A amoxicilina, tal como outros antibióticos beta-lactâmicos, é largamente excretada por via renal e não é metabolizada pelas enzimas do CYP450; o ácido clavulânico é parcialmente metabolizado pelo fígado e é sobretudo excretado inalterado na urina. Da mesma forma, não é provável que as interações medicamentosas que afectem os níveis de qualquer dos componentes numa extensão significativa tenham significado clínico. O CHMP observou a pesquisa detalhada da literatura e as análises dos dados disponíveis, realizadas pelos titulares da AIM, e concordou com o texto acerca de anticoagulantes orais, mas solicitou aos titulares da AIM que incluíssem uma declaração acerca da interacção com metotrexato. O CHMP acordou um texto referindo claramente que o uso concomitante com probenecida e Augmentin não é

recomendado. A base científica para a inclusão de uma declaração acerca da interacção com contraceptivos orais foi avaliada e há uma ausência de evidência de interacção entre Augmentin e contraceptivos orais.

Secção 4.6 - Gravidez e aleitamento

A informação fornecida para esta secção aplica-se a todas as proporções de Augmentin. O CHMP observou a análise detalhada dos textos autorizados e o texto proposto e, em resumo, o CHMP considerou que o uso de Augmentin deve ser evitado durante a gravidez, a menos que tal seja considerado essencial pelo médico e que amoxicilina/ácido clavulânico apenas devem ser utilizados durante o aleitamento após uma avaliação de benefício/risco pelo médico responsável. Foi acordado um texto harmonizado para inclusão nos RCMs harmonizados.

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

Para todas as proporções de Augmentin, o CHMP considerou que podem ocorrer efeitos indesejáveis e incluiu recomendações no RCM harmonizado.

Secção 4.8 - Efeitos indesejáveis

Nos últimos anos, os titulares da AIM desenvolveram um processo proactivo para a identificação de sinais de segurança, que consiste na revisão continuada de casos individuais importantes, revisão dos dados agregados de eventos adversos através do uso de análises desproporcionais e revisão da literatura médica publicada. O CHMP solicitou que devam ser utilizados dados de frequência em conformidade com as recomendações de Directrizes do RCM e recomendou o uso de uma introdução a descrever as frequências. A declaração verbal das frequências deve estar em conformidade com os Modelos QRD actualizados e as frequências devem estar enumeradas numa tabela. O CHMP adoptou um texto harmonizado para esta secção.

Secção 4.9 - Sobredosagem

O CHMP recomendou a inclusão dos seguintes textos no RCM harmonizado:

“Sintomas e sinais de sobredosagem

Poderão ser evidentes sintomas gastrointestinais e perturbação dos equilíbrios de fluidos e electrólitos. Foi observada cristalúria da amoxicilina, levando em alguns casos a insuficiência renal (ver secção 4.4).

Podem ocorrer convulsões em doentes com função renal comprometida ou nos doentes a receber doses elevadas.

Foi referida precipitação da amoxicilina em algalias, predominantemente após administração intravenosa de doses elevadas. Deve manter-se uma verificação regular da patência (ver secção 4.4).

Tratamento de intoxicação

Os sintomas gastrointestinais podem resolver-se com tratamento sintomático, tendo em atenção o equilíbrio de água/electrólitos.

Amoxicilina/ácido clavulânico podem ser removidos da circulação por hemodiálise.”

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Secção 5.1 - Propriedades farmacodinâmicas

Esta secção é particularmente importante para os agentes antibacterianos. Os titulares da AIM actualizaram os RCMs de Augmentin em consonância com as orientações do CHMP acerca do desenvolvimento de agentes antibacterianos. Foram feitas propostas para cada subsecção (“Modo de acção” e “Mecanismos de resistência”, “Relação FC/FD” e “Breakpoints”). Os *Breakpoints* EUCAST devem ser utilizados exactamente conforme redigidos pelo EUCAST e as listas de organismos patogénicos para todas as formulações também foram restringidas aos organismos patogénicos importantes para as indicações harmonizadas. O CHMP adoptou a frase seguinte para declarar que as proporções de Augmentin DE (14:1) e LS (16:1) podem ser utilizadas para tratar *S. pneumoniae* com susceptibilidade diminuída à penicilina nas indicações aprovadas:

“Esta apresentação de amoxicilina/ácido clavulânico é adequada para o tratamento de Streptococcus pneumoniae resistentes à penicilina apenas nas indicações aprovadas (ver secção 4.1).”

Secção 5.2 - Propriedades farmacocinéticas

Os titulares da AIM discutiram os dados de farmacocinética para todas as formulações existentes de Augmentin, agrupadas segundo as proporções respectivas. Os dados constituem a base das secções correspondentes nos RCMs harmonizados propostos. As propriedades de ADME da amoxicilina e ácido clavulânico, isolados e em combinação, também foram resumidas. O CHMP concordou com a proposta dos titulares da AIM. Em resumo, o texto harmonizado para inclusão nos RCMs harmonizados foi acordado e adoptado pelo CHMP.

Secção 5.3 - Dados de segurança pré-clínica

O CHMP observou a apresentação e resumo dos titulares da AIM relativamente aos diferentes dados disponíveis desta secção e acordou e adoptou um texto harmonizado.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

As Secções 1, 2 e 3 deverão ser preenchidas a nível nacional. Da mesma forma, as Secções 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 e 6.5 também deverão ser preenchidas a nível nacional. Para a Secção 6.6, “Não existem requisitos especiais” para a eliminação de materiais excedentes.

FOLHETO INFORMATIVO E TESTES NOS UTILIZADORES

As alterações propostas referidas para os RCMs foram adequadamente reflectidas nos FIs, se relevantes para os doentes. Também foi conduzida uma revisão completa da qualidade da informação do medicamento (PIQ) e o FI foi revisto em conformidade. A opção de partir os comprimidos de Augmentin LS para facilidade de deglutição foi avaliada e acordada. Realizaram-se testes completos e abrangentes do FI nos utilizadores e o CHMP considerou que os dois relatórios de legibilidade fornecidos, juntamente com os relatórios de ponte, são aceitáveis.

FUNDAMENTO DA ALTERAÇÃO DA REDACÇÃO AO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Sendo que

- o âmbito da arbitragem foi a harmonização dos Resumos das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo;
- os Resumos das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo propostos pelos Titulares da AIM foram avaliados com base na documentação submetida e na discussão científica no Comité,

o CHMP recomendou a alteração da redacção das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais os Resumos das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo se encontram definidas no Anexo III para Augmentin e nomes associados (ver Anexo I).